Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

CASOS CLÍNICOS - ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

**Temas de Atualização do IX Pré-Congresso GEDIIB de
Doenças Inflamatórias Intestinais da
XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo**

Brasília • DF • 2017

Editores

Cyrla Zaltman

Julio Maria Fonseca Chebli

Magaly Gêmio Teixeira

Idblan Carvalho de Albuquerque

Heitor Siffert Pereira de Souza

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CASOS CLÍNICOS - ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

**Temas de atualização do Curso Pré-Congresso
de Doenças Inflamatórias Intestinais**

**Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil**

XVI SEMANA BRASILEIRA DO APARELHO DIGESTIVO

Brasília, DF • 2017

Edição dos temas científicos do Pré-Congresso GEDIIB da SBAD 2017.
Copyright© 2017 GEDIIB - Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil.
Todos direitos reservados ao GEDIIB.

Editores Responsáveis

Cyrla Zaltman
Julio Maria Fonseca Chebli
Magaly Gêmio Teixeira
Idblan Carvalho de Albuquerque
Heitor Siffert Pereira de Souza

Coordenação editorial e gráfica

Fátima Lombardi

Apoio Institucional

Takeda

Edição e produção

Office Editora & Publicidade Ltda • Rua Cel. Meireles, 406, Sala 1
CEP 03612-000 - São Paulo - SP • Tels.: (11) 3901-6931/2684-6197
www.officeeditora.com.br

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil

Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 • 10º andar
CEP 01452-000 - São Paulo - SP
www.gediib.org.br • contato@gediib.org.br

É expressamente proibida a reprodução desta obra, no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.

Sumário

Prefácio	5
Diretoria	7
Comissões	8
Autores	11
Capítulo 1 - Diagnóstico diferencial da Doença Inflamatória Intestinal	17
Andrea Vieira	
Heinrich Bender Kohnert Seidler	
Ligia Yukie Sasaki	
Marta Brenner Machado	
Mayra Veloso Ayrimoraes Soares	
Capítulo 2 - Novos conceitos para o tratamento das DIIs:	
lições do passado para o presente	35
Claudio Fiocchi	
Heitor Siffert Pereira de Souza	
Capítulo 3 - Caso clínico de doença de Crohn:	
intratabilidade - abordagem clínico-cirúrgica	43
Cristina Flores	
Luiz Felipe de Campos Lobato	
Marjorie Costa Algolho	
Capítulo 4 - RCU - Displasia: tratamento endoscópico ou cirúrgico?	57
Eloá Marussi Morsoletto	
Heinrich Bender Kohnert Seidler	
Idblan Albuquerque	
Marcia Henriques de Magalhães Costa	
Capítulo 5 - Caso clínico - Saúde da mulher: infecção pelo HPV	75
Cyrila Zaltman	
Leonardo Campbell	
Mauro Baffuto	
Capítulo 6 - Caso clínico - doença de Crohn e neoplasias de pele em idoso:	
repercussões no tratamento	87
Marco Antônio Zerôncio	
Adérson Omar Mourão Cintra Damião	
Gladys Aires Martins	
Capítulo 7 - Complicações durante o tratamento na DI - Tuberculose	101
Claudia Utsch Braga	
Heitor Siffert Pereira de Souza	
José David Urbaz Brito	
Orlando Ambrogini Jr.	

Material destinado exclusivamente à classe médica com distribuição gratuita. Este conteúdo é oferecido pela Takeda como um serviço à comunidade médica.

Os pontos de vista aqui expressos refletem exclusivamente a experiência e as opiniões dos autores.

A Takeda declara que a presença da logomarca da sociedade neste material não constitui uma garantia ou endosso da qualidade ou valor das marcas aqui anunciadas.

Prefácio

Prezados colegas,

A pesquisa e o conhecimento no campo das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) têm apresentado notável progresso, especialmente nas últimas duas décadas. Isto tem se traduzido no advento de novas opções de tratamento, muitas das quais são altamente efetivas para o controle e/ou reversão do processo inflamatório crônico subjacente. Não obstante, o tratamento das DIIs, incluindo da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa, e de suas complicações, permanece um desafio, sendo muitas vezes necessário se adotar uma abordagem *personalizada* de tratamento.

Este livro, capitaneado pelo GEDIIB, cujos capítulos foram escritos por autores e colaboradores que apresentam vasto conhecimento e experiência no assunto, foi compilado em um esforço de abordar algumas das questões desafiantes nas DIIs que são comumente encontradas na prática clínica e que exigem e envolvam uma abordagem multidisciplinar para a tomada de decisão visando o melhor manejo do paciente.

O formato da maioria dos capítulos é inovador e interessante, onde se coloca um cenário clínico de vida real com várias questões para discussão entre os diversos especialistas envolvidos no caso, incluindo as controvérsias ainda existentes no tema. Ao final de cada capítulo, as principais conclusões, voltadas para a prática clínica, são salientadas.

Nós esperamos que os leitores achem que este livro é um importante instrumento informativo adicional para ser usado em suas práticas clínicas do dia-a-dia. Por fim, sugestões serão bem-vindas para as futuras edições deste livro, especialmente aquelas que envolvam questões comuns e importantes que foram omitidas nesta edição ou mesmo assuntos mais difíceis ou polêmicos para os quais você ainda não encontrou uma resposta adequada na literatura.

Cyrla Zaltman

Presidente

Julio Maria Fonseca Chebli

Coordenador da Comissão Científica

Diretoria 2017-2018

Presidente

Cyrla Zaltman

Vice-Presidente

Idblan Carvalho de Albuquerque

Secretário Geral

Marco Antônio Zerôncio

Secretária Adjunta

Cristina Flores

Tesoureira

Andrea Vieira

Tesoureiro Adjunto

Harry Kleinubing Júnior

Conselho Fiscal

Titulares

Orlando Ambrogini Júnior

Luis Felipe de Campos Lobato

Hélio Rzetelna

Suplentes

Wilson Roberto Catapani

Deborah Nadir Ferreira Botelho

Antônio Lacerda Filho

Comissões

1.Comissão de ética

Coordenador: Mickaell Alexandre Gouveia Faria

Jozelda Lemos Duarte

Carlos Walter Sobrado Júnior

Renata de Sá Brito Fróes

2.Comissão de assuntos internacionais e interinstitucionais

Coordenador: Paulo Gustavo Kotze

Antonio Carlos da Silva Moraes

Carlos Fernando de M. Francesconi

Marta Brenner Machado

Maria Cristina Sartor

Maria Ligia Lyra Pereira

Columbano Junqueira Neto

Mauro Bafutto

3.Comissão de estatuto e relação com associado

Coordenador: Adérson Omar Mourão Cintra Damião

José Miguel Luz Parente

Rosane Lousada Machado

Ana Teresa Pugas Carvalho

4.Comissão do cadastro nacional de paciente

Coordenadora: Heda Maria Barska dos Santos Amarante

Ligia Yukie Sassaki

Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Marco Antonio Zerôncio

Mikaell Alexandre Gouvea Faria

Rodrigo Bremer Nones

5.Comissão científica e pesquisa

Revista

Editor: Sender Jankiel Miszputen

Editora: Cyrla Zaltman

André da Luz Moreira

Site

Coordenadora: Márcia Henriques de Magalhães Costa

Marjorie Costa Argollo

Liliana Andrade Chebli

Rodrigo G. Gasparini

GEDIIB jovem

Coordenador: Eduardo Garcia Vilela

Genoile Oliveira Santana

Cristina Flores

Maraci Rodrigues

Rogério Serafim Parra

Raquel Franco Leal

Cristina Fajardo Diestel

Workshop/Jovem pesquisador

Coordenador: Julio Maria Fonseca Chebli

Claudio Saddy Rodrigues Coy

Magaly Gêmio Teixeira

Heitor Siffert Pereira de Souza

Lorete Maria da Silva Kotze

Raquel Franco Leal

6.Comissão de IBD leadin change

Coordenadora: Cyrla Zaltman

Centro de Excelência

Coordenador: Marco Antônio Zerôncio

Carmen Lobo, Jozelda Duarte, Rogério Saad-Hossne, Luís Felipe Lobato, Carlos Frederico P. Porto Alegre Rosa, Juliano Ludvig

Grupo de Enfermagem

Coordenador: Rogério Saad-Hossne

Grupo de Gastropediatria

Coordenadora: Vera Lúcia Sdepanian

Grupo de Endoscopia

Coordenadora: Eloá Marussi Morsoletto

Maria Cristina Sartor

Grupo de Radiologia

Coordenador: Idblan Carvalho de Albuquerque

Grupo de Nutrição

Coordenadora: Flávia de Alvarenga Netto

Grupo de Patologia

Coordenadora: Marcia Henriques de Magalhães Costa

Comissão de Medicamentos e Dispensação

Coordenadora: Maria Ligia Lyra Pereira, Idblan Carvalho de Albuquerque, Aderson Omar Mourão Cintra Damião, Sender Jankiel Miszputen, Fabio Vieira Teixeira, Marcos Antônio Zerôncio, Mikael Alexandre Gouvea Faria, Columbano Junqueira Neto e Adriana Ribas Andrade

Autores

Andrea Vieira

CRM-SP 97.843

Chefe da Clínica de Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo. Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - FCMSCSP. Doutora pela FCMSCSP. Professora Instrutora de Gastroenterologia da FCMSCSP.

Adérson Omar Mourão Cintra Damião

CRM-SP 39.270

Professor Assistente-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Membro do Grupo de Doenças Intestinais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG e do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB.

Claudia Utsch Braga

CRM-SP 136.386

Disciplina de Gastroenterologia, UNIFESP, São Paulo, SP.

Claudio Fiocchi

CRM-SP 13.883

Department of Pathobiology, Lerner Research Institute. Department of Gastroenterology and Hepatology, Digestive Disease Institute Cleveland Clinic, Estados Unidos da América.

Cristina Flores**CRM-RS 19.295**

Médica Gastroenterologista. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Doutora em Gastroenterologia pela UFRGS. Coordenadora do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

Cyrila Zaltman**CRM-RJ 52. 33571-5**

Serviço de Gastroenterologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Presidente do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB.

Eloá Marussi Morsolotto**CRM-PR 5.634**

Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital São Vicente de Curitiba. Presidente Eleita da Sociedade Paranaense de Gastroenterologia e Nutrição - Biênio 2017-2018. Sócia Fundadora do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEBIIB.

Gladys Aires Martins**CRM-DF 1.285**

Especialista e Mestre em Dermatologia, Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Heinrich Bender Kohnert Seidler**CRM-DF 10.620**

PhD em patologia pela *Tokyo Medical and Dental University*. Diretor do Laboratório Brasiliense. Professor da Universidade Católica de Brasília.

Idblan Carvalho de Albuquerque**CRM-SP 84.378**

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia - SBCP e da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG. Assistente do Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis. Responsável pelo Ambulatório de DII do Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis.

Heitor Siffert Pereira de Souza**CRM-RJ 52.49233-0**

Serviço de Gastroenterologia e Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR).

José David Urbaz Brito**CRM-DF 9.728**

Hospital Regional da Asa Sul, Núcleo de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar, Fundação Hospitalar do Distrito Federal, DF.

Leonardo Martins Campbell**CRM-DF 12.733**

Ginecologia Oncológica, Centro de Oncologia do Hospital Santa Lúcia.

Ligia Yukie Sasaki**CRM-SP 100.388**

Professora Doutora da Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Luiz Felipe de Campos Lobato**CRM-DF 18.561**

Coloproctologista *Staff* do Serviço de Cirurgia do Hospital Vila da Serra - HVS. Professor de Cirurgia da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH.

Marcia Henriques de Magalhães Costa**CRM-RJ 52. 610.877**

Professora Assistente de Gastroenterologia, Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB, da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED.

Marco Antônio Zerôncio**CRM-RN 3.754**

Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG, do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Universidade Potiguar.

Marjorie Costa Argollo**CRM-SP 127.444**

Médica Gastroenterologista Endoscopista e Mestre pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória do Brasil - GEDIIB.

Marta Brenner Machado**CRM-RS 16.033**

Coordenadora do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS. Professora Assistente de Gastroenterologia da PUCRS. Membro Fundadora do Grupo de Estudos em Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Associação Brasileira de Colite e Doença de Crohn - ABCD. Presidente da ABCD.

Mauro Baffuto**CRM-GO 4.705**

Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Mayra Veloso Ayrimoraes Soares**CRM-DF 11.062**

Médica Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem com Atuação Preferencial na Área de Radiologia Abdominal. Radiologista do Hospital Universitário de Brasília, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal e Clínica do Imagens Médicas de Brasília - IMEB. Coordenadora do Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário de Brasília - HUB/UNB. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR. Membro da Comissão de Ensino, Aperfeiçoamento e Residência Médica do Colégio Brasileiro de Radiologia.

Orlando Ambrogini Jr.**CRM-SP 47.467**

Professor Associado da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo.

Diagnóstico diferencial da Doença Inflamatória Intestinal

**Andrea Vieira • Heinrich Bender Kohnert Seidler • Ligia Yukie Sassaki
Marta Brenner Machado • Mayra Veloso Ayrimoraes Soares**

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), representada principalmente pela Retocolite Ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC), é uma condição inflamatória, crônica, recidivante, caracterizada por períodos de crise e acalmia, cujo quadro clínico é muito variado. Inúmeros sintomas podem estar presentes nos pacientes com esta afecção, destacam-se dor abdominal, diarreia, sangramento retal, fadiga, febre, dor articular, entre outros. Porém, estes sintomas são inespecíficos; várias doenças podem apresentá-los. Da mesma forma, nem sempre os pacientes com DII em remissão que voltam a manifestar sintomas é recidiva da doença.⁽¹⁾

Assim, é fundamental sempre avaliar os possíveis diagnósticos diferenciais, para que não ocorra danos aos pacientes com DII ou com outras afecções que podem ser totalmente curáveis.

Caso clínico

Masculino, 67 anos, com diagnóstico de RCU (pancolite) há 4 anos. Inicialmente recebeu tratamento com 5 ASA 4 g/dia e ficou assintomático, porém, persistia com erosões em cólon descendente e reto. Assim, optou-se pela introdução da azatioprina na dose de 2,5 mg/kg/dia. Paciente encontra-se em remissão clínica e endoscópica há 1 ano e meio. Recentemente paciente vem a consulta com resultado de calprotectina fecal, que fora solicitada em

atendimento prévio, cujo valor foi de 678 µg/g. Paciente nega qualquer afecção nos últimos meses, bem como uso de qualquer medicamento além dos da doença de base.

Comentários do gastroenterologista

A RCU é uma doença inflamatória crônica que cursa com inflamação contínua do cólon e caracteriza-se por períodos de atividade e remissão.⁽¹⁾ A remissão da doença é definida pela remissão clínica e remissão endoscópica, ou seja, frequência evacuatória ≤ 3 evacuações ao dia, ausência de sangramento retal e ausência de lesões de mucosa na endoscopia.⁽²⁾ Evidências científicas indicam que a cicatrização de mucosa altera o curso natural da doença com diminuição das taxas de cirurgia e hospitalizações, tanto na RCU como na DC.⁽³⁾ Além disso, a cicatrização da mucosa previne as complicações em longo prazo, como a evolução para o câncer colorretal na RCU e o aparecimento de complicações na DC.⁽³⁾ Portanto, o objetivo do tratamento deve ser a remissão profunda, caracterizada pela remissão clínica e endoscópica dos pacientes. No caso apresentado, a troca da mesalazina pela azatioprina foi baseada na persistência das lesões em cólon descendente e reto, apesar do paciente encontrar-se assintomático. Após a introdução da azatioprina o paciente evoluiu com remissão clínica e endoscópica.

O monitoramento da atividade inflamatória deve ser baseado em critérios clínicos, laboratoriais, endoscópicos e histológicos. A avaliação clínica deve levar em consideração o número de evacuações, presença de sangue e muco nas fezes, dor abdominal, avaliação global do paciente, presença de manifestações sistêmicas como febre e perda de peso e presença de manifestações extraintestinais. Os exames sanguíneos recomendados são o hemograma e as provas de atividade inflamatória como PCR e VHS. Testes fecais também podem ser utilizados, como a calprotectina e a lactoferrina. A calprotectina apresenta uma boa correlação com a atividade endoscópica, risco de recaída e resposta ao tratamento.⁽⁴⁻⁶⁾ A calprotectina pode ser utilizada como marcador de recorrência em pacientes com doença inativa. A duplicação dos níveis de calprotectina é associado ao risco de recaída (HR: 2,01; IC 95%:

1,52-2,65).⁽⁷⁾ Valores de calprotectina acima de 150 µg/g nos pacientes em remissão clínica aumenta em 12 vezes o risco de recaída (HR:12,82; IC 95%:2,93- 56,05).⁽⁸⁾

Deve-se enfatizar, no entanto, que nenhum dos marcadores fecais é específico para RCU, uma vez que representam inflamação colônica ativa que pode estar presente em outras doenças intestinais.

O exame endoscópico é considerado padrão ouro para o diagnóstico da atividade inflamatória, além de permitir a realização da biopsia e o diagnóstico diferencial com outras doenças. A avaliação histológica pode ser utilizada para distinguir doença inativa de doença ativa, assim como para avaliar os graus de atividade inflamatória.⁽⁹⁾

Na abordagem do paciente com quadro sugestivo de atividade da RCU, devemos sempre pensar nos diagnósticos diferenciais, como infecção pelo citomegalovírus (CMV), infecção pelo *Clostridium difficile*, além de outras colites infecciosas como aquelas causadas pela *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, etc. Em pacientes idosos, devemos sempre lembrar da neoplasia do cólon e da colite isquêmica. Há indicação de realização de uma colonoscopia para elucidação do diagnóstico neste momento.

Continuidade do caso

Com este valor de marcador fecal, optou-se pela realização de ileocolonosopia que evidenciou cicatrizes no ceco e cólon ascendente, estenose no transverso com múltiplos pseudo-pólipos, perda do padrão vascular e das haustrações no cólon descendente. Demais seguimentos dentro da normalidade (Figura 1).

Figura 1. Ileocolonosopia

Comentários do endoscopista

A ileocolonosopia ocupa um papel crucial na DII, abrangendo o diagnóstico, o diagnóstico diferencial, a coleta de material para estudo histopatológico, o planejamento e o manejo terapêutico da patologia e suas complicações, o prognóstico, o controle pós-operatório e o acompanhamento (tanto no rastreamento do câncer, como na cicatrização da mucosa).⁽¹⁰⁾

No caso descrito, frente a um paciente portador de RCU em que a colonoscopia evidenciou área de estenose em cólon transverso, com pseudopólipos, toda a atenção, descrição e coleta adequada de biópsias é fundamental para a tomada de decisão terapêutica. A estenose colorretal é complicação

descrita na evolução da RCU, mas com incidência menor do que a observada na DC, sendo esta comumente benigna, e aquela predominantemente maligna. É mandatório, frente a uma estenose, um estudo completo do mesmo acesso visual com boa definição. E muitas vezes, na presença de displasia, câncer ou estudo com avaliação que não possa excluir a presença de câncer, a cirurgia poderá ser indicada.^(11,12)

Os pseudopólipos são formados após episódios repetidos de inflamação e ulceração da mucosa que sofre cicatrização. Geralmente não considerados benignos e a evolução para neoplasias e para áreas de estenoses é extremamente rara. Estes achados são menos frequentes na DC e, na RCU, sua prevalência global gira entre 4% e 74%.⁽¹³⁾ A vigilância endoscópica, nestes casos, é recomendada pela *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) e deve ser realizada entre 2 e 3 anos, de preferência sem atividade inflamatória.⁽¹⁴⁾

O exame endoscópico da DII deve ser realizado de preferência por um endoscopista experiente, com preparo adequado, sedação correta e objetivos definidos.⁽¹¹⁾ As biopsias são eficientes quando complementares à hipótese para diagnóstico (nos seis segmentos e no mínimo duas amostras por segmento). Em áreas de estenose, lesões polipoides ou outras suspeitas, as amostras devem estar em frascos separados e uma caracterização exaustiva pode auxiliar o patologista.⁽¹⁴⁾

A biopsia de rotina, mesmo sem sinais de atividade inflamatória, deve ser encorajada, uma vez que, embora com baixo poder de correlação, pode haver atividade de DII a nível histológico.⁽¹⁴⁾

O câncer colorretal (CCR) é uma potencial complicação grave na DII, responsável por 15% das mortes destes pacientes.⁽¹⁵⁾ Existem fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer colorretal, entre eles doença de longa duração (8 a 10 anos), doença extensa (pancolite), doença endoscopicamente grave e persistência do processo inflamatório, história familiar de câncer colorretal e colangite esclerosante primária.⁽¹⁴⁾

A abordagem atual para a vigilância da displasia nas DIIs também envolve a cromoendoscopia, ou cromoscopia com índigo carmim ou azul de metileno. A realização de pan-cromoscopia com biopsias direcionadas proporciona uma maior taxa de detecção de lesões displásicas do que evidenciava no antigo protocolo com biopsias segmentares.⁽¹⁴⁾

No caso em questão, a cromoendoscopia poderia auxiliar no diagnóstico diferencial, uma vez que os pseudopólipos (considerados lesões não neoplásicas), exibem a classificação de Kudo tipo II.⁽¹³⁾

As mensagens importantes deste caso clínico são direcionadas à correta descrição, pela endoscopia, da lesão estenosante (e provavelmente suspeita) em cólon transverso, onde biopsias aleatórias poderiam não contemplar uma definição diagnóstica. As estenoses na RCU são raríssimas e devem obrigatoriamente levantar a suspeita de neoplasia, serem biopsiadas e colocadas em frascos separados, sempre com o destaque de uma boa descrição das impressões, para o auxílio do patologista. O uso de escores endoscópicos é recomendado para a uniformização de laudos e o correto acompanhamento, algumas vezes providenciado por distintos profissionais.

Continuidade do caso

O paciente em questão realizou também uma tomografia de abdome que evidenciou espessamento do cólon direito próximo a flexura hepática com redução da luz (Figura 2).

Figura 2. Primeira tomografia de abdome

Comentários do radiologista

A avaliação imaginológica dos pacientes com suspeita clínica de DII permite refinamento diagnóstico e no estadiamento, visando a otimização e personalização do tratamento. Além disso, os exames de imagem podem também surpreender doenças de diagnósticos até então não suspeitados, cuja apresentação clínica é similar à da DII, ou ainda complicações clinicamente inaparentes decorrentes da evolução da DII.

Os principais achados da DII, especificamente da RCU, podem ser avaliados por métodos radiográficos contrastados, como trânsito intestinal e clister opaco; por ultrassonografia direcionada, e por métodos multiplanares, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), estes abordados a seguir.

As diretrizes americana e europeia sugerem a realização de exames de imagem para avaliação do intestino delgado em todo paciente com diagnóstico novo de DC e RCU.⁽¹⁶⁾ A TC é atualmente considerada, ao lado dos estudos endoscópicos, o método não invasivo e mais relevante na avaliação de colite crônica.⁽¹⁷⁾ Há dois cenários distintos; se o escopo for avaliar o intestino delgado, utiliza-se protocolo pós-administração via oral de contraste hiperosmolar para distensão do intestino delgado.

Para avaliação do cólon, este protocolo pode ser otimizado com ajuste do tempo entre a administração do contraste oral e a aquisição das imagens, embora, nas situações de urgência ou na investigação de complicações, seja realizada apenas a rotina convencional.

Outros protocolos podem ser utilizados (TC-colonografia), com preparo cólico e distensão com insuflação de ar retrograda, em pacientes selecionados.⁽¹⁸⁾ A RM, por sua vez, tem papel estabelecido na avaliação da doença perianal e de alças de delgado por RM-enterografia, mas a avaliação do cólon ainda não é feita na rotina. Por ofertar sensibilidade relativamente similar; ter novas e mais rápidas seqüências de pulso adotadas recentemente e, ainda, não utilizar radiação ionizante, a RM tem tido papel crescente nesta avaliação, sendo menos disponível, mais cara e mais demorada do que o estudo tomográfico.^(17,19,20) A acurácia relativa, sensibilidade e especificidade entre a TC e RM são similares no diagnóstico da atividade e gravidade da doença cólica, variando dependendo do segmento cólico avaliado.⁽²¹⁾

O achado por TC mais característico da RCU em atividade é a presença de espessamento mural com realce (quando maior que 8 mm é apontado como critério de atividade da doença,^(18,22,23) e tem correlação com a gravidade histopatológica.⁽²⁴⁾ Realce heterogêneo e estratificação mural pós-contraste também são característicos, além de deposição mural de gordura, afilamento das alças cólicas e do reto, perda das haustrações, proliferação e infiltração da gordura pré sacral, linfonodopatia pericólica e ingurgitamento dos vasos retos, além de coleções extraluminais ou complicações extraintestinais.^(18,19,23,25)

Algumas doenças que cursam com longos períodos de atividade inflamatória nos cólons são diagnósticos diferenciais da RCU, como processos isquêmicos, actínicos, medicamentosos, doenças diverticulares e auto-imunes. Embora algumas doenças agudas possam simular RCU, seu curso auto-limitado auxilia nesta diferenciação, como ocorre com as colites infecciosas, linfocíticas e colagenosas.⁽²⁶⁾

Uma abordagem interessante na avaliação dos diagnósticos diferenciais de RCU por TC consiste na identificação dos padrões de comprometimento cólico. A avaliação da extensão, localização, padrão de espessamento mural e realce, além das manifestações extraintestinais porventura presentes, trazem informações importantes quanto aos diagnósticos diferenciais. Utilizar a TC e o exame endoscópico de forma conjunta pode auxiliar na determinação etiológica de casos duvidosos.⁽²⁷⁾

Algumas doenças podem comprometer focalmente (entre 2 cm e 10 cm de extensão) o cólon, destacando-se tumores, infecções, diverticulite aguda e apendagite epiploica.

São causas de envolvimento segmentar cólico (entre 10 cm e 40 cm de extensão) colites (isquêmica, infecciosa e secundárias à DII) e linfoma. Envolvimentos difusos do cólon, por sua vez, são invariavelmente benignos, merecendo destaque a própria RCU, infecções e vasculites.

A análise por local de comprometimento é menos assertiva, com algumas exceções, como no caso do comprometimento do cólon direito/ceco pela tífite.

Espessamentos acentuados do cólon (acima de 10 ou 15 mm - lembrando que a parede cólica normal tem espessura de até 2-3 mm, e que muitas vezes é uma análise difícil à TC) não permitem diferenciar entre etiologias benignas ou malignas. O padrão de realce traz informações adicionais, embora a

neoplasia cólica, particularmente, apresente múltiplos padrões distintos (homogêneos, heterogêneos ou em alvo).

O espessamento mural relacionado a inflamação na RCU promove espessamento mural assimétrico (“sinal do halo”), que pode ser observado também na isquemia, inflamação aguda ou crônica ou em tumores malignos.⁽²⁷⁾ De uma maneira geral, a RCU promove espessamentos murais menos acentuados do que a DC, diagnóstico diferencial clínico-imaginalógico nem sempre fácil.⁽²⁷⁾

A relação entre RCU e câncer colorretal (CCR) depende do tempo de duração e momento de surgimento da doença, sua gravidade e extensão, presença de pancolite e história familiar de CCR.⁽²²⁾ Na RCU, o tumor pode ter morfologia variável, simulando estenoses benignas, e por isso um alto nível de suspeição diagnóstica é necessário.

A TC do caso avaliado demonstra espessamento mural focal no cólon transversso proximal, próximo ao ângulo hepático, configurando “sinal do halo” (Figura 2).

Continuidade do caso

Todas as biopsias realizadas durante a colonoscopia foram avaliadas pelo patologista (Figura 3).

Figura 3. Biopsias do intestino (colonoscopia)

Comentários do patologista

O processo do raciocínio diagnóstico histológico das DIIs se dá em três etapas; a primeira consiste em definir se existe doença inflamatória; a segunda em identificar indícios de lesão inflamatória crônica da mucosa - caracterizando a assim a chamada colite crônica ou enterite crônica; e a terceira etapa consiste no diagnóstico histológico específico da DII, em doença de Crohn ou RCU.⁽²⁸⁾

Doença inflamatória é conceituada como lesão tecidual pela resposta inflamatória. A caracterização de lesão tecidual é fundamental para o diagnóstico, porque o simples infiltrado inflamatório na mucosa não representa doença. De fato, a mucosa intestinal normal apresenta infiltrado mononuclear fisiológico (composto por linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células dendríticas) que participa ativamente do processo de controle da microbiota.⁽²⁹⁾ As alterações morfológicas da mucosa que traduzem lesão inflamatória envolvem aumento do infiltrado inflamatório e modificação da sua composição, associado à lesão do epitélio.⁽³⁰⁾ Essa lesão pode ser identificada pela visualização direta da perda da integridade do revestimento epitelial - como úlcera, erosão, ruptura de criptas - ou por inferência, pela reação tecidual, como depleção de mucina, distorção da arquitetura, metaplasia, atrofia. Uma vez definida a lesão inflamatória, a próxima etapa consiste em determinar se existe lesão inflamatória crônica, favorecendo assim o diagnóstico de DII.

A identificação de lesão inflamatória crônica representa a base do processo diagnóstico de DII; morfologicamente ela se manifesta com duas alterações principais: distorção da arquitetura epitelial e plasmocitose basal.^(28,31) Outras manifestações menores - como metaplasia pseudo-pilórica, metaplasia de células de Paneth, formação de folículos linfoides, formação de granulomas (DC) e depleção de mucina - podem ocorrer, mas são menos constantes e específicas, não tendo o mesmo valor discriminatório.^(28,31) A identificação dessas alterações é importante também na diferenciação de processos inflamatórios agudos, como nas colites infecciosas autolimitadas.

Distorção da arquitetura epitelial consiste em irregularidade da superfície mucosa e das criptas, com variação no calibre e distribuição, tortuosidade,

ramificação e perda do paralelismo das criptas.⁽³⁰⁾ Na atrofia ocorre diminuição da densidade e afastamento da base das criptas da muscular da mucosa.⁽³⁰⁾ As alterações arquiteturais na inflamação crônica não são absolutas, podendo ocorrer em intensidade e extensão variável, influenciadas pela intensidade e duração da lesão. Elas refletem que o epitélio esteve sob lesão persistente, independente da causa; por isso é fundamental avaliar a distorção da arquitetura sob o contexto do infiltrado inflamatório.

O infiltrado inflamatório na DII apresenta aumento da densidade de células mononucleares na lâmina própria, exibindo distribuição difusa pelo eixo vertical da mucosa e acúmulo de linfócitos e plasmócitos entre a muscular da mucosa e base das criptas, caracterizando a plasmocitose basal.^(30,31) Esta constitui o principal marcador de lesão inflamatória crônica, sendo a alteração mais precoce e específica, embora não exclusiva, para DII. É importante lembrar que as alterações morfológicas, por serem crônicas, levam tempo para se estabelecerem (até 4 meses do início das manifestações clínicas).

A mucosa colônica apresentada no caso atual apresenta indícios de lesão inflamatória crônica, evidenciadas pela distorção da arquitetura epitelial e plasmocitose basal, consistente com DII.

O ponto de referência para avaliar a atividade inflamatória é o infiltrado neutrofílico.^(28,32) A ideia é definir se o infiltrado inflamatório está associado à lesão tecidual, caracterizando DII. Outras células inflamatórias estão associadas à lesão tecidual, como linfócito citotóxico e células NK, no entanto, estas apresentam morfologia indistinta de outros linfócitos, enquanto os neutrófilos apresentam morfologia distinta, de fácil identificação. Além disso, neutrófilo não é uma célula normalmente presente no tecido periférico (na mucosa) e ele apresenta vida curta no tecido (até 2 dias), significando que essa célula foi ativamente recrutada e que o processo inflamatório é recente (não necessariamente agudo).⁽³²⁾ Alguns termos merecem ser caracterizados; criptite significa infiltrado neutrofílico no epitélio da cripta; abscesso de cripta significa infiltrado neutrofílico no lúmen da cripta, não são eventos exclusivos da DII, apenas significam atividade inflamatória. A intensidade da atividade é baseada na frequência de criptite, abscessos e na presença de erosão (necrose da parede limitada à mucosa) ou úlcera (necrose da parede

que ultrapassa a mucosa). Existem vários critérios que utilizam como base proporções diferentes dessas lesões inflamatórias. A avaliação da intensidade da atividade na DC deve ser interpretada com cautela, uma vez que a própria natureza dessa doença envolve inflamação heterogênea, de modo que o tecido amostrado pode não ser o de maior intensidade.

O caso em questão apresenta no momento o diagnóstico de espiroquetose intestinal que pode de fato ocorrer em associação com DII, mas os relatos na literatura sobre a associação são escassos, sem definição de uma prevalência específica nesta condição; a princípio seria um achado incidental.^(33,34,35) A prevalência da espiroquetose no mundo ocidental varia de 2 a 16%, mas é significativamente maior nos países em desenvolvimento e ocorre principalmente em homens que se relacionam sexualmente com outros homens ou pacientes infectados por HIV, em quem a prevalência pode ser tão alta quanto 50%.⁽³³⁾ Pode estar associada com outras condições também, como doença diverticular, adenomas e pólipos hiperplásicos.

A espiroquetose representa infecção por um grupo heterogêneo de organismos relacionados, sendo os mais importantes *Brachyspira aalborgi* e *Brachyspira pilosicoli*, que não são geneticamente relacionados a *Treponema pallidum*.⁽³³⁾ A diferença na prevalência entre países desenvolvidos e em desenvolvimento sugere a dieta e condições sanitárias como modos de transmissão; a elevada prevalência em homens homossexuais sugere transmissão sexual em alguns casos. A associação com pacientes HIV(+), a princípio, favoreceria a imunossupressão como oportunidade de infecção oportunista.

A mucosa colonizada por espiroquetas pode não apresentar alterações macroscópicas ou endoscópicas; do mesmo modo pode não estar associada com infiltrado inflamatório da mucosa. As bactérias colonizam a superfície luminal da mucosa colônica, formando uma camada com aspecto de franja composta por bactérias filamentosas (Figura 3) em alta densidade à histologia, geralmente não invadindo o tecido. Deste modo, debate-se se as espiroquetas representam patógenos realmente ou não.^(33,34) Sugere-se que representam comensais que se tornam patógenos oportunistas em condições apropriadas. Especula-se que a imunossupressão causada pela terapia para a DII possa causar tal condição.⁽³⁵⁾

Continuidade do caso

Com o resultado de espiroquetose intestinal em paciente usando imunossupressão, foi optado pelo tratamento com metronidazol por 14 dias e solicitado exames de fezes, sorologias (HIV/VDRL/Hepatites), PPD, raio-x de tórax. A colonoscopia foi repetida após 6 meses e já não havia mais espiroquetas, porém persistia a estenose colônica com discreto processo inflamatório inespecífico ao exame histológico, sem sinais de malignidade.

Dois meses depois, paciente retorna em consulta referindo desconforto abdominal, mudança do padrão evacuatório (obstipado) e episódios de distensão abdominal e náuseas. Optado por internação hospitalar, para melhor elucidação do caso, quando foi realizada nova tomografia de abdome (Figura 4). Após este procedimento, paciente evoluiu com abdome agudo e foi operado de urgência com forte suspeita de obstrução e perfuração intestinal. O estudo histopatológico da peça cirúrgica revelou adenocarcinoma mucinoso do cólon (ACM) (Figura 5).

Figura 4. Segunda tomografia de abdome (internação)

Figura 5. Peça cirúrgica

Comentários do radiologista

A segunda TC evidenciou acentuação do padrão estenótico da lesão anular, e infiltração da gordura mesentérica adjacente (Figura 4). A mudança do padrão tomográfico refletiu a mudança também do quadro clínico, com a adição de sintomas de semi oclusão intestinal, seguidos de obstrução e perfuração intestinal secundárias à tumoração, confirmada como ACM.

Achados atípicos por imagem no contexto de DII devem ser prontamente investigados. É um dos papéis fundamentais do imaginologista apontar estas divergências, suscitando investigação adicional para

exclusão sobretudo de envolvimento neoplásico, o que deve ser considerado em pacientes portadores de processos inflamatórios crônicos, inclusive DII.

Em resumo, é importante destacar o papel fundamental da multidisciplinaridade na condução da DII, sendo a imagem um peça-chave nos algoritmos de diagnóstico, avaliação e seguimento destes pacientes.^(18,22,36,37) Embora o diagnóstico diferencial das lesões entéricas seja muito amplo, a análise morfológica cuidadosa das características tomográficas da lesão permite estreitar o diagnóstico diferencial. A avaliação por imagem multiplanar não invasiva é preferencialmente realizada por TC, apontando o sítio da lesão, servindo de guia para investigação adicional ou contraindicando procedimentos invasivos em cenários desfavoráveis.^(36,38)

Comentários do patologista

A avaliação histológica revela crescimento de tecido epitelial maligno com produção extracelular de mucina, formando lagos mucinosos contendo células malignas flutuando, compatível com ACM.⁽³⁰⁾ Um cuidado no diagnóstico dessas lesões é a definição de que a produção extracelular de mucina constitua a natureza da lesão e não simplesmente extravasamento de muco por ruptura de cripta. Esta última situação pode estar associada com neoplasias benignas e malignas, formando lagos mucinosos acelulares. A importância no diagnóstico específico de ACM está na relação potencial dessa neoplasia com mecanismo biológico distinto do carcinoma bem diferenciado, com maior probabilidade de falha dos mecanismos de reparo do DNA e perfil hipermutante, repercutindo potencialmente tanto no prognóstico quanto na terapêutica.⁽³⁹⁾

Nem sempre a biopsia endoscópica confirma o diagnóstico de ACM, tudo depende da amostragem representativa de tecido. Tumores avançados podem apresentar necrose da superfície e crescimento de tecido maligno subjacente à mucosa normal (principalmente na periferia); assim é importante uma amostragem ampla de tecido por biopsia endoscópica, para aumentar a probabilidade do diagnóstico.

Carcinoma associado à colite pode apresentar qualquer tipo de diferenciação tecidual; no entanto a literatura apresenta uma proporção maior de carcinoma mucinoso e anel de sinete.⁽⁴⁰⁾ Isso faz pensar se existe uma convergência dos mecanismos moleculares da neoplasia associada à colite e a via serrilhada. Os dados da literatura são controversos, com resultados diversos sobre o processo de metilação genética e integridade dos mecanismos de reparo do DNA.^(41,42,43,44)

Mensagens importantes

- A DII é caracterizada por diversas manifestações clínicas que podem estar presentes em inúmeras afecções, assim a busca exaustiva pelo diagnóstico diferencial é fundamental, mesmo naqueles pacientes com diagnóstico confirmado de DII, que estão em remissão, e voltam a apresentar sintomas, ou apresentam alterações em marcadores específicos como calprotectina fecal.
- A ileocolonoscopia tem papel crucial no manejo da DII e é muito importante a realização de biopsias, mesmo em áreas que aparentam ser totalmente relacionadas a doença. A correta descrição durante o exame de lesões suspeitas é fundamental para auxílio do patologista.
- A avaliação radiológica agrega dados que são peças-chaves nos algoritmos de diagnóstico, avaliação e seguimento destes pacientes. Embora o diagnóstico diferencial das lesões entéricas seja muito amplo, a análise morfológica cuidadosa das características tomográficas da lesão permite estreitar o diagnóstico diferencial.
- Por fim, é importante ressaltar que diante de inflamação crônica, há um risco de transformação neoplásica. Assim, situações que não são consideradas comuns (por exemplo: estenose em pacientes com RCU), devem sempre ser avaliadas cuidadosamente.

Referências

1. Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: re-port of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:5A-36A.
2. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*. 2010;30:17-20.
3. Peyrin-Biroulet L, et al. Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Oct;5(5):477-83. doi: 10.1016/j.crohns.2011.06.009.
4. Gisbert JP, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-8.
5. von Roon AC, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:803-13.
6. Schoepfer AM, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1851-8.
7. Magro F, et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra- intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo- anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:649-670.
8. Costa F, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.
9. Magro F, et al. European Society of Pathology [ESP]; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:827-51.
10. Bernstein CN, et al. World Gastroenterology Organization practice guidelines for the diagnosis and management of ibd in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-124.
11. Loftus Jr EV. The role of endoscopy in the evaluation and management of intestinal strictures in inflammatory bowel disease. *Tech Gastrointest Endosc*. 2004(6):154-158.
12. Cosnes J, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785- 1794.
13. Politis SD, et al. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol*. 2017; 23(9): 1541-1551.
14. Annese V, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013(7); 982-1018.
15. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18 Suppl 2: 1-5.
16. Sheth R, et al. The Imaging of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts and Future Directions, *Inflammatory Bowel Disease*. Dr. Imre Szabo (Ed.) 2012, InTech, DOI: 10.5772/53025.
17. Crohn's disease and Ulcerative Colitis - From epidemiology to immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach. 2a ed. Springer. 2017.
18. Deepak P, et al. Radiographical evaluation of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014; 2(3); 169-177.
19. Roggeveen MF, et al. Best Cases from the AFIP: Ulcerative Colitis. *Radio Graphics*. 2006; 26; 947-951.
20. Gee M. and Harisinghani M. MRI in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33 (3): 527-534.
21. Panes J, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-85.

22. Barral M, et al. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 97:30-46.
23. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut*. 2005;54:257-63
24. Patel B, et al. MDCT assessment of ulcerative colitis: radiologic analysis with clinical, endoscopic and pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2012;37:61-69.
25. Fletcher JG, et al. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1795-806. e1797.
26. Haas K, et al. Role of Imaging in the evaluation of Inflammatory Bowel Disease: how much is too much? *World Journal of Radiology*. 2016; 8(2); 124-131.
27. *Abdominal Imaging*. Sahani D and Samir A. Expert Radiology Series, Elsevier, 2016.
28. Feakins RM. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-26.
29. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown
30. in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 15;474(7351):298-306.
31. Noffsinger A. Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology, 4th ed. 2017.
32. Jenkins D, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997;50:93-105.
33. Geboes K, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-9.
34. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas*, 3th ed. 2015.
35. Noffsinger A, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Fenoglio- Preiser's Gastrointestinal Pathology, 3th ed. 2008.
36. Chebli JM, et al. Intestinal spirochetosis: an unusual cause of IBD flare-up during anti-TNF therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(3):745-6.
37. Hristova L, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory bowel diseases: CT features with pathological correlation. *Abdominal Imaging*. 2013; 38(3):421-435.
38. Carucci LR, et al. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:93-117. ix.
39. Stange E, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*.
40. Cancer genome atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330-7.
41. Watanabe T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(3):802-8.
42. Scarpa M, et al. Aberrant gene methylation in non-neoplastic mucosa as a predictive marker of ulcerative colitis-associated CRC. *Oncotarget*. 2016;7(9):10322-31.
43. Fujiwara I, et al. Ulcerative colitis- associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(9):1387-94.
44. Sanchez JA, et al. Relative role of methylator and tumor suppressor pathways in ulcerative colitis- associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1966-70.
45. Lennertz JK, et al. Colorectal cancer in Crohn's colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(5):973-82.

Novos conceitos para o tratamento das DIIs: lições do passado para o presente

Claudio Fiocchi • Heitor Siffert Pereira de Souza

O tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) tem passado por uma longa e contínua evolução desde que a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) foram identificadas como entidades clínicas. A evolução teve início em meados dos anos 1940 com a introdução da sulfassalazina, cuja efetividade para pacientes com artrite reumatoide que tinham RCU concomitantemente foi revelada de forma acidental,⁽¹⁾ e continua até os dias de hoje. Nos anos 1950, os corticosteroides começaram a ser utilizados e, na década seguinte, foi a vez da azatioprina. Nos anos 1970, o ácido 5-aminosalicílico foi identificado como constituindo o princípio ativo da sulfassalazina e, nos anos 1980, foram acrescentados ao arsenal terapêutico das DIIs a 6-mercaptopurina, o antibiótico metronidazol, e as dietas elementares. Com a evolução dos conhecimentos em imunologia e uma melhor compreensão da imunorregulação, foi introduzida a ciclosporina nos anos 1990, sendo seguida pela budesonida, o metotrexato, e também por outros antibióticos. Entretanto, o avanço mais significativo no tratamento das DIIs ocorreu na segunda metade dos anos 1990 com o advento dos anticorpos contra o TNF-alfa, época em que ensaios clínicos com probióticos, prebióticos e a leucaférese eram também testados. Finalmente, nos atuais anos 2000, surgiram novos agentes biológicos contra moléculas responsáveis pelo recrutamento de leucócitos e inibidores de moléculas de sinalização. Todavia, é interessante ressaltar que, apesar da disponibilidade de novos agentes anti-inflamatórios direcionados contra mecanismos fisiopatológicos mais específicos, os medicamentos previamente utilizados desenvolvidos

de forma empírica continuam a ser prescritos e a maioria dos pacientes recebe combinações de medicamentos antigos e novos. Uma outra observação notável é que, ao contrário dos novos biológicos que bloqueiam moléculas de recrutamento de leucócitos ou pequenas moléculas que bloqueiam o receptor S1P1 em linfócitos, por exemplo, poucos medicamentos para DIIs são realmente específicos e a maioria apresenta basicamente ação anti-inflamatória ou imunossupressora inespecífica. Além disso, é frustrante constatar que a eficácia geral de todos os agentes do arsenal terapêutico para as DIIs melhorou de aproximadamente 30% para 50%, sem que nenhuma medicação tenha alcançado de forma consistente uma remissão sustentável a longo prazo de 60% ou mais.

Lição número 1

Medicamentos antigos achados empiricamente ativos nas DIIs continuam a ser utilizados lado a lado com novos medicamentos desenvolvidos de forma racional, com base em conhecimentos de mecanismos celulares e moleculares da inflamação.

Com a identificação de fenótipos clínicos distintos e respostas terapêuticas discrepantes, logo ficou evidente que os pacientes com DIIs, tanto RCU como DC, representam populações muito heterogêneas, com evolução clínica variável e resposta ao tratamento imprevisível.

Lição número 2

Por conta da heterogeneidade das doenças, não é possível estabelecer um tratamento único, comum a todos, que sirva tanto para casos de RCU quanto para casos de DC.

Devido ao potencial terapêutico limitado dos medicamentos atualmente disponíveis para DIIs, grandes esforços têm sido feitos com o intuito de otimizar sua efetividade. Alguns exemplos estão na análise dos perfis genéticos e metabólicos dos pacientes para melhor administrar o uso de tiopurinas,⁽²⁾ ou na mensuração de anticorpos circulantes contra biológicos

e/ou níveis séricos dos biológicos propriamente ditos para maximizar a eficácia dos agentes anti-TNF-alfa.⁽³⁾ Infelizmente, esses exemplos representam apenas tentativas simplistas de implementar o que seria a esperada “terapia personalizada”.

Lição número 3

Fala-se muito de “terapia personalizada” para as DIIs mas, na prática, ainda não se consegue implementá-la de forma consistente.

Nas últimas duas décadas o campo das DIIs tem observado progresso considerável em muitas frentes, incluindo uma melhoria do manejo e desfecho clínico dos pacientes com RCU e com DC. Por outro lado, o desenvolvimento das pesquisas em DIIs não acompanhou as melhorias e inovações que ocorreram no mesmo período em outras áreas como, por exemplo, na oncologia e no tratamento de outras condições inflamatórias crônicas. A comunidade científica e clínica associada às DIIs não parece estar aproveitando os animadores avanços em biologia molecular e em biologia de sistemas que poderão resultar em novas estratégias terapêuticas. Já existem evidências convincentes de que a remissão clínica completa e a cicatrização endoscópica e histológica da mucosa não são realmente acompanhadas da supressão da expressão de genes inflamatórios no trato gastrointestinal.⁽⁴⁾ Portanto, os parâmetros atuais para definir e detectar a eficácia dos medicamentos para DIIs se mostram insuficientes para informar com precisão as alterações que ocorrem no intestino inflamado.

Lição número 4

Temos que reconhecer que somos lentos e relutantes em adotar as abordagens mais informativas e abrangentes do estado-da-arte que oferecem conhecimentos fidedignos da eficácia dos medicamentos para as DIIs.

Relatos recentes revelam que agentes anti-TNF-alfa reduzem a recorrência endoscópica, mas não a clínica, após a ressecção ileocolônica.⁽⁵⁾ Isto representa uma prova de que os tratamentos atuais para DIIs são efetivos apenas de forma parcial e temporária, ainda não se pode evitar a recorrência com segurança e a cura ainda não está acessível.

Lição número 5

Não sabemos como curar as DIIs! Não podemos curar as DIIs porque ainda não dispomos de informações críticas sobre sua causa e mecanismos complexos (patogênese e fisiopatologia).

Está bem estabelecido que as DIIs representam condições tipicamente complexas resultado da interação de fatores ambientais, genéticos, microbianos e imunológicos. Nenhum fator isoladamente pode desencadear, mediar ou perpetuar as DIIs. Sendo assim, uma compreensão mais completa das DIIs requer a identificação abrangente de todos os fatores relevantes e do entendimento de como cada um pode influenciar os outros para resultar no desenvolvimento de RCU ou de DC. Isto chama a atenção para a alta complexidade das DIIs em nível fisiopatológico, mas tal complexidade deve ser enfrentada se realmente pretende-se avançar no conhecimento das doenças e desenvolver melhores formas de tratamento.

Lição número 6

Devemos não somente aceitar a extrema complexidade biológica das DIIs, mas também fazer um esforço e mudar a maneira de estudá-las.

Doenças complexas constituem exemplos biológicos de redes complexas de interação à semelhança das redes sociais, populacionais, computacionais, financeiras, geofísicas, etc. Todas as redes têm algo em comum; muitos componentes participantes (nós) e poucos controladores (nós centrais ou *hubs*). Assim como numa rede social em que um indivíduo controla a ação e a interação de outros, numa rede biológica um nó ou *hub* central regula todos os nós interconectados.⁽⁶⁾ Por exemplo, em redes imunitárias, como aquelas responsáveis pelas respostas

de linfócitos T, centenas de genes constituintes da rede são controlados por poucos genes expressos por linfócitos T regulatórios e efetores.⁽⁷⁾ Como tal fenômeno ocorre em um nível molecular, as DIIs precisam ser investigadas também neste mesmo nível para que se alcance real progresso no conhecimento de mecanismos.

Lição número 7

A compreensão dos mecanismos moleculares das DIIs já pode ser alcançada hoje, uma vez que todos os instrumentos necessários estão disponíveis; uma abordagem abrangente através da biologia de sistemas baseada em análise por bioinformática.

Até os dias de hoje, os estudos sobre DIIs se apoiaram quase que exclusivamente na biologia clássica, onde células, citocinas, quimiocinas, receptores, mediadores ou moléculas de sinalização têm sido investigados em sistemas tradicionais *in vitro* e *in vivo*, de forma selecionada. Apesar de tal abordagem ter sido e continuar sendo frutífera, já é hora de acrescentar e implementar uma abordagem por biologia de sistemas, onde uma integração não enviesada de todos os fatores contribuintes constitui a meta final.⁽⁸⁾ Tal mudança de rumos parece inevitável, na medida em que a investigação de cada componente fisiopatológico isolado impede o entendimento de como qualquer um dos componentes realmente funciona dentro da rede de interações que constitui a doença. Qualquer número de nós com seus graus intrínsecos de conectividade pode resultar em desfechos totalmente diferentes na dependência da forma como interagem os componentes da rede.⁽⁹⁾ A tradução dessa noção de sistemas dentro de uma rede que compõe a doença significa que as mesmas células, os mesmos receptores e os mesmos produtos, entre outros, determinarão fenótipos clínicos completamente diferentes, isto é, doenças diferentes ou diferentes formas da mesma doença, dependendo de como todos esses componentes interagem entre si.

Lição número 8

Reconhecemos a complexidade das DIIs e a heterogeneidade dos pacientes, mas continuamos tentando tratá-las interferindo em vias inflamatórias amplas e inespecíficas ao invés de alvos “personalizados”, causadores da doença.

Se por um momento ignorarmos a complexidade mencionada anteriormente e nos perguntarmos o que exatamente estamos tratando nas DIIs, a resposta mais sincera é a de que ainda estamos tratando a inflamação intestinal, mas não as DIIs como um todo, e muito menos as DIIs com todas as suas características multifuncionais intrínsecas. Se este é o melhor retrato da atualidade, então a necessidade de novas abordagens se torna óbvia.

Lição número 9

Se não alcançamos êxito satisfatório nas DIIs, vamos aprender com outros; vejamos como outras doenças complexas estão sendo estudadas, compreendidas e tratadas.

Desde que ficou estabelecido que a causa das DIIs, assim como no caso da maioria das doenças inflamatórias crônicas e para as doenças neoplásicas, resulta da integração de múltiplos fatores, parece lógico que cada fator contribuinte se torne alvo terapêutico, da maneira mais específica possível. Isto é o que está sendo realizado, hoje em dia, no tratamento do câncer, onde tumores são atacados de forma concomitante, com bloqueio da sinalização nas células neoplásicas, aumento da imunidade antitumoral e inibição da vascularização tumoral.^(10,11) O êxito que vem sendo alcançado com este tipo de abordagem tem estimulado a pesquisa de centenas de novos anticorpos e de pequenas moléculas.⁽¹⁰⁾ Esta forma combinatória de terapia tem sido testada nas DIIs apenas de maneira empírica e modesta, como no ensaio SONIC onde infliximabe e azatioprina foram utilizadas em combinação.⁽¹²⁾

Portanto, o momento é propício para rever as lições do passado, mas também para aprender novas lições a fim de abrir portas para opções realmente inovadoras. Terapias limitadas a um único medicamento nunca serão completamente efetivas, nem mesmo as abordagens derivadas da engenharia genômica como aquelas surgidas a partir da tecnologia baseada no sistema CRISPR/Cas9,⁽¹³⁾ onde uma variante genética patogênica pode ser removida e substituída por um gene normal. De maneira análoga, a seleção de alvos terapêuticos com origem no ambiente, na microbiota intestinal e no sistema imunitário separadamente, não resultará na cura permanente das DIIs.

Por outro lado, se todos esses fatores patogênicos forem controlados ao mesmo tempo, então uma cura real se tornaria mais factível. Em outras palavras, é a totalidade do interactoma das DIIs que deveria constituir o verdadeiro alvo terapêutico a ser buscado. Tal tarefa pode ser realizada utilizando a biologia de sistemas, baseada em abordagens computacionais capazes de classificar os subtipos de DIIs, e caracterizar o interactoma com a identificação precisa dos nós centrais controladores que podem ser então selecionados com absoluta especificidade usando plataformas computacionais para a descoberta de novos medicamentos.⁽¹⁴⁾ Tudo isso pode ser realizado hoje em dia pela combinação dos conhecimentos clínicos com a expertise de bioinformática e tecnológica. Somente uma abordagem altamente integrada poderá abrir caminho para a esperada “terapia personalizada” nas DIIs, com a expectativa de melhorar a eficácia dos tratamentos atuais de 50% para 100%.

Referências

1. Svartz M. The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensibilization in cases of hypersensitiveness to sulfa. *Acta Med Scand.* 1948;131:465-72.
2. Chevaux JB, et al. Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1428-35.
3. Yarur AJ, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3475-84.
4. Planell N, et al. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. *Gut.* 2013;62:967-76.
5. Regueiro M, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's Disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology.* 2016;150:1568-78.
6. Valente TW. Network interventions. *Science.* 2012;337:49-53.
7. Wang P, et al. Electronic Sorting of Immune Cell Subpopulations Based on Highly Plastic Genes. *J Immunol.* 2016;197:665-73.
8. Chuang HY, et al. A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010;26:721-44.
9. Przulj N, et al. NETWORK ANALYSIS. Network analytics in the age of big data. *Science.* 2016;353:123-4.
10. Hughes PE, et al. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy Combinations for the Treatment of Cancer. *Trends Immunol.* 2016;37:462-76.
11. Ledford H. Cocktails for cancer with a measure of immunotherapy. *Nature* 2016;532:162-4.
12. Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.
13. Hsu PD, et al. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014;157:1262-78.
14. de Souza HS, et al. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 (in press)

Caso clínico de doença de Crohn: intratabilidade - abordagem clínico-cirúrgica

Cristina Flores • Luiz Felipe de Campos Lobato • Marjorie Costa Algollo

Introdução

O tratamento da doença de Crohn possui diversos objetivos, entre eles estão a manutenção de uma boa qualidade de vida dos pacientes, ausência de sintomas (remissão clínica) sem o uso de corticoides e, finalmente, evitar o dano progressivo do intestino que acaba levando a complicações como estenoses, fístulas e abscessos.⁽¹⁾

A correlação entre os sintomas clínicos e a presença do processo inflamatório intestinal muitas vezes é ruim. Não é incomum vermos pacientes assintomáticos com processo inflamatório ativo e úlceras presentes nos exames de ileocolonosopia ou nos exames de imagem.^(2,3) Esse descompasso entre os sintomas clínicos e a presença de atividade inflamatória levou a uma mudança de pensamento sobre como devemos conduzir e julgar o resultado do tratamento que estamos realizando para obtermos melhores desfechos evitando cirurgias e internações hospitalares.

A seguir iremos abordar um caso de vida real que leva a discussão do que deve ser considerado intratabilidade e de como deve ser julgado o resultado do tratamento, bem como os parâmetros que devemos utilizar neste julgamento.⁽⁴⁾

Caso clínico

Paciente masculino, 23 anos, estudante.

Início dos sintomas de emagrecimento e febre intermitente aos 12 anos (fevereiro de 2006). Realizou colonoscopia que demonstrou úlceras serpiginosas no íleo e no ceco. Trânsito intestinal com áreas de estenose no íleo terminal. Iniciou tratamento com mesalazina e prednisona. Melhora inicial com recrudescência dos sintomas após redução do corticoide. Em maio de 2006 foi introduzida azatioprina 100 mg (~2 mg/kg na ocasião). No final deste mesmo mês apresentou quadro de suboclusão intestinal que foi manejado de forma conservadora e com reinício corticoide. Em dezembro de 2007 novamente entrou em atividade clínica com febre e diarreia sendo realizado novo curso de prednisona. Apresentou quadro de abdome agudo em fevereiro de 2008, foi submetido a ileocelectomia direita com anastomose ileocólica. A peça cirúrgica demonstrava segmento de íleo com estenose e perfuração bloqueada com abscesso. Anatomopatológico: inflamação crônica transmural em segmento de íleo (32 cm) e cólon 7 cm com fissuras, úlceras, fistulas e granuloma.

Após a ressecção cirúrgica permaneceu assintomático em uso de azatioprina. Apresentou desenvolvimento e crescimento chegando a altura de 173 cm e 70 kg de peso. Em março de 2011 voltou a manifestar febre e diarreia intermitente. Em dezembro de 2012 teve a primeira consulta no nosso ambulatório. Neste momento foi ajustada dose de azatioprina para 2,5 mg/kg (paciente estava em uso de 100 mg). Ao exame físico: fístulas perianais e uma úlcera no canal anal. Reavaliação com exames laboratoriais: proteína C reativa 15 mg/l, densitometria óssea com osteoporose, Rx de tórax normal, mantoux 8 mm. Colonoscopia em fevereiro de 2013: úlceras extensas, serpiginosas, profundas no íleo neoterminal - Rutgeerts i4.

Em fevereiro de 2013 iniciou tratamento para tuberculose latente. Exame proctológico sob anestesia para curetagem e colocação de sedenhos. Em 29/05/2013 foi iniciado infliximabe. Evoluiu com remissão clínica 1 a 2 evacuações de fezes formadas, sem dor abdominal ou distensão. Normalização da proteína C reativa (4 mg/l).

Março de 2014 foi realizada nova colonoscopia para avaliação de resposta endoscópica ao tratamento que evidenciou: úlceras longitudinais e serpiginosas profundas - com redução de calibre, porém, permitindo a passagem do aparelho após pressão moderada continuada. Conclusão: doença de Crohn em atividade acentuada (Rutgeerts i4), aspecto semelhante a colonoscopia anterior, porém com piora do quadro estenótico. Proteína C reativa nesta ocasião de 4 mg/l. Paciente negando sintomas. Doença perianal com cicatrização completa.

Figura 1. Imagens da colonoscopia 2014

Foi realizada redução do intervalo das infusões de infliximabe para 6/6 semanas (limitação devido ao fornecimento previsto pela Secretaria de Saúde). Paciente permanecia assintomático e ganhando peso (altura 177 cm, peso 80 kg). Reavaliado com colonoscopia em abril 2015 foi visualizada estenose

que não permitia a passagem do aparelho, porém sem visualização de úlceras na porção de íleo observada. Porém reaparecimento de úlcera no canal anal.

Figura 2. Colonoscopia de 2015

Realizada enterografia por ressonância magnética em abril de 2015 (Figura 3). Sinais de acometimento inflamatório da anastomose ileocolônica caracterizados por espessamento parietal concêntrico com aproximadamente 6 cm de extensão longitudinal e 1,5 cm de espessura da parede, com redução de amplitude da luz intestinal e dilatação do segmento ileal à montante. Os achados são compatíveis com acometimento inflamatório crônico da anastomose ileocólica

com alguns sinais que sugerem atividade da doença inflamatória da doença de Crohn.

Figura 3. Enterografia por RM em abril de 2015

Paciente permaneceu quase 1 ano sem consultar, retornando em março 2016. Permanecia assintomático, relatava 1 a 2 evacuações de fezes formadas por dia. Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, corado, eutrófico. Proteína C reativa 10,8 mg/l.

Realizado novo exame de imagem em 21/10/2016. Enterografia por tomografia computadorizada: sinais de atividade, realce da mucosa, espessamento da parede, dilatação à montante (Figura 4).

Figura 4. Enterografia por TC em outubro de 2016

Diante dos achados dos exames de imagem optou-se por trocar infliximabe por adalimumabe. Atualmente paciente permanece assintomático e aguarda novo exame de imagem.

Comentários da gastroenterologista

Intratabilidade clínica deve ser considerada quando, a despeito do tratamento clínico medicamentoso otimizado, em paciente corretamente aderente, há processo inflamatório vigente e progressivo, com possível dano tecidual e complicações associadas. Sabe-se que na doença de Crohn, há dissociação entre apresentação sintomática e gravidade da doença, inclusive o que

retarda, em muitos casos, o diagnóstico precoce da doença de Crohn, já que pode simular quadros de síndrome do intestino irritável. Os sintomas referidos dependem da localização e extensão de acometimento da doença assim como pela presença de sintomas extraintestinais. Entretanto, há crítica com relação à classificação da doença de Crohn medida pelos índices de atividade clínica (sendo o mais comumente utilizado o *Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) reservado principalmente para aplicação em estudos e protocolos clínicos. Os seus valores não refletem com precisão a presença e gravidade da doença, especialmente nas doenças de acometimento exclusivo de intestino delgado ou de TGI alto, sendo seus valores sub ou ainda superestimados. Ainda é descrito, em taxas relativamente elevadas (em até 30%), a presença de sintomas clínicos funcionais associados com a doença de Crohn. Fica claro que a avaliação exclusivamente clínica em paciente com doença de Crohn é subjetiva e pode não refletir o real grau de inflamação presente. Ademais, a estratégia atual no manejo de pacientes com doença de Crohn inclui a abordagem dirigida ao controle rigoroso do processo inflamatório, conhecido como estratégia “*treat to target*”, que contempla não apenas a melhora dos sintomas clínicos, como também a normalização de outros parâmetros inflamatórios objetivos: laboratoriais (destaque para a proteína C reativa e calprotectina fecal), endoscópicos (remissão endoscópica), radiológica (remissão radiológica) e até histológica (remissão histológica), por tempo prolongado, definido na literatura por dois anos. A remissão profunda sustentada estaria associada a menores taxas de necessidade de uso do corticoide (remissão livre de corticoide), complicações associadas (fistulas, abscessos, neoplasias), necessidade de hospitalizações e menor impacto econômico (custo do tratamento e manutenção da produtividade laborativa).^(2,5)

A otimização do tratamento clínico com drogas biológicas deve, idealmente, incluir avaliação do perfil farmacocinético e farmacodinâmico da droga com respectivas dosagens de anticorpo antidroga (ADA) e nível sérico da droga. Na sua indisponibilidade e na prática clínica diária, algumas opções no manejo desses doentes podem ser adotadas. Deve-se ter em mente que condições associadas ao paciente e ao tipo de droga utilizada podem estar relacionadas com o aumento do *clearance* da droga e consequente comprometimento da sua ação.

Estes são descritos e incluem; gênero masculino, índice de massa corpórea elevada, baixos níveis de albumina, presença de ADA, elevada carga inflamatória (doença mais extensa e ativa), modo de aplicação da droga (absorção variável com aplicação subcutânea), uso concomitante com drogas imunossupressoras e biológicos peguados. Apesar de possível, é descrito que a ação da segunda droga anti-TNF tem menor impacto no controle da doença com ganho pequeno no manejo desses pacientes. Propõe-se a utilização de algoritmo baseado na dosagem do nível sérico da droga biológica e presença ou ausência de ADA, como ilustrado adiante.^(6,7)

Figura 5. Doença de Crohn

Steenholdt C, et al. Gut 2013;0:1-9.

Não há consenso para a definição de não respondedor primário ao anti-TNF. Pode ser considerada na falta de resposta e/ou melhora clínica após a fase de indução referente a cada biológico; infliximabe 14 semanas; adalimumabe 12 semanas e certulizumabe 8 semanas. São descritas taxas de não resposta primária de 10% a 30% dos pacientes tratados com terapia biológica.

O mecanismo proposto e mais aceito para justificar esse achado é o de diferentes vias de inflamação relacionadas às doenças inflamatórias intestinais. Outros fatores de risco associados à não resposta primária são descritos; tempo de doença acima de dois anos, doença que acomete o intestino delgado, tabagismo, níveis de albumina < 2 , níveis basais elevados da PCR (se queda precoce, evolução favorável, porém possível viés seleção - pacientes com inflamação X outras causas dos sintomas), níveis baixos da PCR podem indicar interrupção do tratamento com baixo risco de recorrência da doença e detecção de mutações genéticas (genes relacionados com apoptose celular; FAS-L, Caspase-9 e família e receptores TNF -TNFRSF e TNF-R2). Uma possível abordagem inicial para prevenir ou diminuir as taxas de não resposta primária seria associar droga imunossupressora ao tratamento biológico e ainda vigilância/monitoramento terapêutico com otimização precoce, se necessário.

No caso exposto a avaliação da atividade inflamatória deu-se às custas de avaliação clínica com intervalo de avaliação inflamatória objetiva (laboratorial e endoscópica) somente após 1 ano do início com terapia biológica, no caso o infliximabe. Portanto, não podemos aplicar o termo não resposta primária ao infliximabe.⁽⁸⁾

Comentários do coloproctologista

Trata-se certamente de um caso desafiador. Esse paciente apresenta vários marcadores de um fenótipo agressivo como presença de granulomas na peça cirúrgica e doença perianal.⁽⁹⁾ Nessas situações é fundamental conhecer o caso em detalhes, principalmente no que diz respeito aos procedimentos cirúrgicos. Desse modo, o primeiro passo é solicitar os registros do ato

cirúrgico índex. Isso pode ser facilmente obtido por meio de uma solicitação da cópia do prontuário da internação na qual houve a primeira operação. O objetivo principal é analisar em detalhes a descrição do ato cirúrgico, procurando entender detalhes da ressecção realizada, principalmente, quantidade e estado do intestino delgado remanescente. A presença de grande extensão de intestino delgado após a ressecção permite ao cirurgião definir com maior segurança por uma nova operação. Além disso, saber se toda a doença foi removida ou não também é fundamental, pois deste modo saberíamos se o que o paciente apresenta no momento é a evolução a partir de um intestino sadio (o que denotaria um fenótipo ainda mais agressivo), ou se na verdade é a progressão de um processo inflamatório remanescente (sugerindo uma evolução mais indolente).⁽¹⁰⁻¹²⁾

A avaliação detalhada dos exames de imagem é fundamental. Cabe ao cirurgião reavaliar de forma direcionada, juntamente com o radiologista, todas as imagens. Mais especificamente deseja-se saber:⁽¹³⁾

- Existe algum sinal de dano estrutural? Ou seja, um dano intestinal que não se resolverá com o controle do processo inflamatório, como por exemplo perfurações intestinais, fistulas entéricas e estenoses com componente fibrótico. A presença desse tipo de alteração reduz de maneira significativa a probabilidade de sucesso com tratamento clínico, tornando desfavorável a balança riscos *versus* benefícios do uso de anti-TNF.
- Qual a composição, localização e extensão (fibrose *versus* inflamação) das estenoses? Tal avaliação permite que o cirurgião opte por condutas minimamente invasivas, como o uso de dilatação endoscópica (principalmente em estenose anastomóticas curtas) e estenoplastias, além de permitir planejamento operatório adequado, caso ressecções sejam necessárias.
- Qual a quantidade de intestino viável remanescente? Os exames de imagem atuais podem auxiliar na determinação desta variável, que conforme mencionado anteriormente, permite que o cirurgião indique ou não um procedimento com mais liberalidade.

Compreender a sintomatologia do paciente é fundamental. A doença de Crohn é uma doença crônica o que faz com que muitas vezes o paciente não

perceba como sua qualidade de vida está comprometida. Frequentemente, o paciente passa a realizar diversas restrições em seu estilo de vida ao longo do tempo e simplesmente se adapta as diversas condições. De forma mais específica, em minha prática clínica procuro investigar essas restrições por meio de questionamentos dos seguintes tópicos.

Restrições laborais

Você consegue realizar plenamente seu trabalho?

Você adaptou sua rotina de trabalho por causa da sua doença?

Você procura trabalhar próximo a um banheiro?

Você evita fazer viagens a trabalho?

Você acha que sua doença influencia de alguma forma na sua escolha profissional?

Restrições sociais

Você tem dificuldade em ir a eventos sociais (festas, jantares, cinemas...) por causa da sua doença?

Você procura localizar um banheiro ao chegar em um evento social?

Você evita dormir na casa de parentes ou amigos?

Você usa algum tipo de roupa específica por causa da sua doença?

Você evita ou muda o tipo de viagem de lazer por causa da sua doença?

Você muda seu planejamento de férias por causa de sua doença?

Restrições familiares

Você tem energia para brincar com crianças?

Você se sente disposto para realizar suas atividades em casa?

Você evita fazer algum programa com sua família por causa da sua doença?

A sua doença tem alguma influência na definição da composição da sua estrutura familiar?

Restrições alimentares

O que você evita comer?

Como você faz suas alimentações (volume e quantidade)?

Restrições sexuais

Você está satisfeito com sua vida sexual?

Você acha que sua doença influencia na sua vida sexual? Quanto?

Sua relação com seu esposo(a) já foi afetada por sua doença?

Você sente dor na hora da relação?

Você evita ter relações? Por que?

Duas frases resumem como deve ser o raciocínio:

- Não se deve operar um paciente com doença de Crohn a menos que ele apresente uma complicação, contudo, não se deve esperar que uma complicação fique ainda mais complicada.
- É impossível melhorar um paciente assintomático.

Apesar de ambas as sentenças acima soarem um tanto quanto óbvias, a compreensão e uso das mesmas facilita a decisão cirúrgica frente a casos complicados.

Pacientes com fistulas entéricas e estenoses que não apresentam sintomas ou sinais tais como dor abdominal e desnutrição lenta progressiva, certamente não necessitam tratamento operatório. Entretanto, frequentemente a ausência de sintomas é na verdade uma ausência de diagnóstico de sintomas que não foram adequadamente investigados. É importante lembrar que, devido a seu caráter crônico, os sintomas da doença de Crohn ocorrem ao longo do tempo, fazendo com que o paciente se adapte de diversas maneiras sem perceber.^(13,14)

Mensagens importantes

- O tratamento da doença de Crohn tem como objetivo central evitar o dano intestinal progressivo.
- A remissão clínica é muito importante para a qualidade de vida do paciente, no entanto, não se correlaciona bem com a presença ou ausência de atividade inflamatória intestinal.
- O conceito de intratabilidade ainda é pautado na presença de sintomatologia.
- A resposta ao tratamento quando julgada apenas à nível clínico, muitas vezes não evita o dano intestinal progressivo.
- Há necessidade de melhor estabelecer a forma de monitoramento e dos parâmetros de julgamento dos resultados dos tratamentos.

Referências

1. Gomollon F, et al. 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2016.
2. Colombel JF, et al. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351-61 e5.
3. Peyrin-Biroulet L, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63(1):88-95.
4. Colombel JF, Mahadevan U. Inflammatory Bowel Disease 2017: Innovations and Changing Paradigms. *Gastroenterology*. 2017;152(2):309-12.
5. Bossuyt P, Vermeire S. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14(1):61-72.
6. Steenholdt C, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63(6):919-27.
7. Roda G, et al. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e135.
8. Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):199-212.
9. Beaugerie L, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-6.
10. Torres J, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
11. S. S. Crohn's disease: Surgical management. In: Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD, eds *Second The ASCRS textbook of colon and rectal surgery* New York Dordrecht Heidelberg London: Springer. 2011: 499-516.
12. Carbonnel F, Boutron MC. Incidence, phenotype and mortality of inflammatory bowel disease twenty years after. *J Crohns Colitis*. 2017.
13. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2016.
14. Van Assche G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):1-33.

RCU - Displasia - Tratamento endoscópico ou cirúrgico?

Eloá Marussi Morsoletto • Heinrich Bender Kohnert Seidler
Idblan Albuquerque • Marcia Henriques de Magalhães Costa

Introdução

Pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn com envolvimento de mais de 1/3 do cólon tem um risco aumentado de câncer colorretal (CCR)⁽¹⁾ sendo esta a causa responsável por até 15% dos óbitos neste grupo de pacientes.⁽¹⁾ Acredita-se que a maior parte destes casos surjam de áreas displásicas, o que torna o rastreamento colonoscópico extremamente importante.⁽²⁾ Neste capítulo vamos abordar quando e como realizar o rastreamento da displasia colônica nos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), qual a nomenclatura adequada para as lesões encontradas, as dificuldades e importância de uma boa avaliação anatomopatológica e a evolução e mudança na indicação e abordagem cirúrgica destas lesões.

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 72 anos, aposentado, com diagnóstico de pancolite ulcerativa em 2007 e início de sintomas em 2004. Manteve-se em uso de aminossalicilato oral e tópico (3,2 g/d e enema 3g /d) com controle clínico da doença, entretanto com necessidade de cursos infrequentes de corticoide (cerca de 1 a cada 2 anos). Os exames colonoscópicos de 2008 e 2011 mostravam RCU em atividade leve/moderada, apesar da remissão clínica da doença. Por baixa adesão do paciente ao tratamento, não foi alterada nenhuma medicação no período. Em 2012 foi encaminhado para nova colonoscopia onde havia ati-

vidade de doença no retossigmoide (Mayo 2) e exibindo na transição retossigmoideana redução do calibre com mucosa irregular, exibindo áreas ulceradas rasas, medindo cerca de 3 cm de extensão (Figuras 1). No cólon descendente distal havia ainda lesão plano elevada (Paris 0-IIa), lesão de espalhamento lateral (LST) medindo cerca de 2 cm (área de displasia visível?) (Figuras 2). O paciente tinha história de radioterapia para neoplasia de próstata em 2009.

Figura 1. Imagem colonoscópica da área de redução de calibre com mucosa irregular e áreas de ulceração

Figura 2. Imagem colonoscópica da LST de descendente distal. Imagem com colonoscópio convencional na luz branca e com cromoscopia digital

O laudo anatomopatológico das lesões mostrava:

- Área de redução de calibre com ulceração: displasia de alto grau associada a RCU.
- LST: mucosa colônica com displasia de baixo grau e colite crônica em atividade.

Comentários da gastroenterologista/endoscopista

A triagem para CCR em pacientes com DII é recomendada por todas as sociedades científicas. O objetivo é detectar potencialmente lesões pré-malignas (displasia) ressecáveis e CCR em estágios iniciais, onde há melhor prognóstico. Com a introdução de técnicas de rastreamento endoscópico, o risco de CCR na DII não parece ter diminuído, mas a mortalidade relacionada ao CCR, sim.

O risco de CCR na DII aumenta ao longo do tempo. Metanálise de estudos mais antigos estimou um aumento no risco ao longo do tempo, com risco cumulativo de 2% aos 10 anos, 8% aos 20 anos e 18% após 30 anos de colite. Estudos populacionais mais recentes demonstraram um menor risco geral, de 2,5% aos 20 anos, para 7,6% aos 30 anos e 10,8% aos 40 anos. A maioria das diretrizes das sociedades americanas e europeias recomenda iniciar a vigilância 8 a 10 anos após início da doença; considerando antecipação desta de acordo com os fatores de risco do paciente. Inflamação ativa intensa, persistente, displasia prévia e estenoses são universalmente aceitos como características endoscópicas de alto risco.^(3,4) Colangite esclerosante primária (CEP) e história familiar positiva de CCR esporádico estão associados também a um risco aumentado de CCR.⁽⁵⁾ As características endoscópicas relacionadas a maior probabilidade de displasia incluem presença de pseudopólipos e estenoses. Embora os pseudopólipos *per se* não sejam pré-malignos, indicam um grau mais elevado de inflamação colônica anterior. A presença de numerosos pseudopólipos que impeçam as biopsias ou que obscureçam áreas substanciais da mucosa podem tornar a vigilância impossível e os pacientes devem ser informados da reduzida confiabilidade do exame nesta situação (Tabelas 1 e 2).⁽⁶⁾

Tabela 1. Abordagem estratificada ao risco de CCR na DII

Risco/ Recomendação	Alto: anual	Intermediário: 3/3 anos	Baixo: 5/5 anos
BSG (<i>British Society for Gastroenterology</i>); 2010	Atividade inflamatória endoscópica/histológica, moderada ou intensa Estenose ou displasia nos últimos 5 anos em paciente não submetido à cirurgia CEP História familiar de 1º grau de CCR < 50 anos	Atividade inflamatória endoscópica/histológica, leve Presença de pólipos inflamatórios História familiar de 1º grau de CCR > 50 anos	Sem atividade inflamatória endoscópica/histológica (apenas cicatriciais) RCU esquerda Crohn em < 50% de cólons
ECCO (<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>); 2013	Estenose ou displasia nos últimos 5 anos Colite extensa com atividade inflamatória intensa História familiar de 1º grau de CCR < 50 anos	Cada 2 - 3 anos Colite extensa, com atividade inflamatória leve-moderada Pólipos inflamatórios História familiar de 1º grau de CCR > 50 anos	Nenhum risco (alto ou intermediário)
CCA (<i>Cancer Council of Australia</i>); 2011	Doença ativa CEP História familiar de 1º grau de CCR < 50 anos Estenose colônica Múltiplos pólipos inflamatórios Micro cólon Displasia prévia	RCU sem atividade inflamatória ou Crohn afetando mais de 1/3 do cólon, sem fatores de risco alto História familiar de 1º grau de CCR > 50 anos	Duas colonoscopias anteriores, sem alteração endoscópica/histológica

Tabela 2. Recomendações AGA para vigilância de CCR nos pacientes com DII

	Momento e indicação da vigilância	Frequência	Técnica
AGA (<i>American Gastroenterological Association</i>)	8 anos RCU: todos os pacientes, independente da extensão DC: pacientes com pelo menos 1/3 dos cólons afetados	Cada 1-2 anos Após 2 exames negativos: 1-3 anos Após 20 anos de doença: 1-2 anos, baseado em fatores de risco CEP: anual Fatores de risco: História familiar de 1º grau; atividade inflamatória endoscópica/histológica; micro cólon, estenoses ou múltiplos pólipos inflamatórios, considerar exames mais frequentes	Múltiplas biopsias na primeira vigilância para estabelecer extensão inflamatória microscópica. Mínimo de 33 fragmentos Cromoendoscopia com biopsias dirigidas é recomendada, se o endoscopista tem experiência

A colonoscopia é o método de escolha para rastreamento do CCR e displasia nos pacientes com DII. Um estudo observacional retrospectivo mostrou que áreas de displasia foram detectadas aproximadamente duas vezes mais nos pacientes submetidos a colonoscopia com aparelhos de alta definição quando comparados aos exames realizados com aparelho convencional.⁽⁷⁾

Em relação a realização de biopsias, um estudo de Rubin *et al.* mostrou que foram necessárias 33 biopsias aleatórias para detectar displasia com 90% de probabilidade e 64 biopsias para aumentar a probabilidade para 95%. Biopsias adicionais e remoção endoscópica de qualquer pólipó ou lesões de aparência anormal também é recomendada.⁽⁸⁻⁹⁾ Contudo, em uma análise retrospectiva de 11.772 biopsias em 466 colonoscopias em 167 pacientes ao longo de dez anos, esta técnica (biopsias randomizadas/aleatórias) teve um rendimento muito menor na detecção de displasia em comparação com as biopsias dirigidas para áreas endoscopicamente suspeitas. Dois estudos retrospectivos demonstraram que a displasia na DII é visível macroscopicamente em 72% a 77% dos pacientes. Baseado em estudo retrospectivo a endoscopia de alta definição mostrou-se três vezes mais propensa a detectar lesões displásicas em comparação com a endoscopia convencional.⁽⁴⁾ Este mesmo estudo recomenda métodos para aumentar a detecção das lesões displásicas neste grupo de pacientes e faz sugestões quando estas não são disponíveis, conforme o quadro 1:

Quadro 1. Métodos endoscópicos para detecção de lesões displásicas

Aumenta o número de lesões displásicas detectadas:

- Utilização de colonoscópio de alta definição
- Realização de cromoendoscopia com ressecção ou biopsias das lesões visíveis
- Realização do método por endoscopista experiente

Se não disponível:

- Realizar pelo menos quatro biopsias a cada 10 cm de todos os seguimentos color-retais
- Realizar biopsias dirigidas em lesões visíveis, suspeitas

World J Gastrointest Endosc⁽⁴⁾

A cromoendoscopia associada ou não a magnificação de imagem tem sido utilizada para a detecção de lesões displásicas que provavelmente seriam perdidas pela endoscopia de luz branca convencional. A aplicação de um corante sobre a mucosa, geralmente o índigo carmine ou azul de metileno, através de um cateter spray ou canal de instrumentação do aparelho, realça o relevo mucoso e permite uma avaliação mais detalhada da superfície. Uma metanálise de seis estudos mostrou que o rendimento com cromoendoscopia foi 7% maior que o da endoscopia de luz branca e um aumento agregado de detecção de displasia de 44% (IC 95%: 28,6-59,1). A diferença na detecção de lesões displásicas planas foi 27% (IC 95%: 11,2-41,9).⁽⁴⁾

As biopsias aleatórias não podem, portanto, ser suficientes na vigilância da displasia em pacientes com DII. É necessária uma maior ênfase no treinamento e familiarização de gastroenterologistas com a técnica de cromoendoscopia, fundamental para uma vigilância efetiva.⁽¹⁰⁾ As vantagens e desvantagens da cromoendoscopia são listadas na tabela abaixo (Tabela 3).⁽¹¹⁾

Tabela 3. Vantagens e desvantagens do uso da cromoendoscopia no exame de rastreamento do CRR em pacientes com DII⁽¹⁰⁾

Cromoendoscopia	Vantagens	Desvantagens
	<ul style="list-style-type: none"> • Modalidade mais sensível para detecção de displasia, mesmo com sistemas de alta definição • Possibilita diagnóstico em tempo real e tratamento de lesões suspeitas • Melhora a avaliação de toda a extensão de uma lesão displásica • Eficiência também em coorte de vida real 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitações na inflamação ativa da mucosa • Experiência necessária: diagnóstico em tempo real de lesões suspeitas • Pré-requisito: excelente preparo intestinal • Tempo e custos adicionais • Medidas de resultados superiores para o paciente

Embora a cromoendoscopia certamente detecte mais lesões, não está claro se esse aumento de detecção resultará em benefício de morbidade ou mortalidade de CCR. O simples fato de encontrar mais lesões displásicas pode não ser a melhor medida de qualidade ou impacto clínico de um método de vigilância. Além disso, a natureza da displasia detectada com a cromoendoscopia é desconhecida. Detecção de lesões cujas

consequências clínicas são incertas, pode levar a um aumento de colecotomias injustificadas e ansiedade, tanto em pacientes quanto gastroenterologistas. Isso também pode causar o fenômeno da migração do estágio, no qual a descoberta de lesões de estágio inferior de pouca ou nenhuma consequência clínica, leva a um tratamento em um grupo de pacientes sem verdadeiro benefício.^(4,12)

As novas tecnologias endoscópicas de tratamento digital da imagem ou da luz através de filtros ópticos visando a restrição da banda eletromagnética do feixe luminoso (NBI, FICE e i-scan) têm como objetivo o realce das estruturas mucosas e o melhor estudo dos vasos superficiais e profundos da mucosa.⁽¹³⁾ Dentre estes métodos de cromoscopia digital, o NBI foi o único avaliado até o momento no rastreamento de displasias em pacientes com DII, contudo, os estudos randomizados realizados não mostraram maior sensibilidade desta técnica em relação ao exame realizado com luz branca, tanto nos aparelhos de alta definição como convencionais.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Através de um cuidadoso exame colonoscópico com preparo intestinal satisfatório, o próximo passo é uma descrição adequada dos achados. A padronização da linguagem é fundamental na descrição das lesões, permitindo uma avaliação morfológica mais adequada das mesmas e condutas mais acertadas de acordo com cada tipo de lesão. A classificação de Paris modificada é a mais recomendada e as lesões são divididas em displasia visível e invisível dependendo se o fragmento de biopsia for de uma lesão visualizada na colonoscopia ou proveniente de biopsias aleatórias. A displasia visível é subdividida em polipoide e não polipoide, dependendo do tamanho de sua protrusão para o lúmen ($\geq 2,5$ mm - altura de uma pinça fechada). As descrições de lesões visíveis também devem mencionar se são ulceradas e se as bordas são facilmente definidas.⁽⁹⁾

Um grupo internacional multidisciplinar publicou em 2015 o consenso SCENIC (*Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: Consensus Recommendations*) com um conjunto de termos para os achados colonoscópicos na vigilância da DII (Tabela 4).⁽¹⁶⁾

Estas descrições, modificadas da Classificação de Paris, incluíram a adição de termos para ulceração e borda da lesão. Foi acordado que os termos lesão ou massa associada à displasia (DALM), “adenoma-like” e “não-adenoma-like” fossem abandonados. Endoscopicamente ressecável refere-se a lesão com margens bem definidas e que pareça ter sido completamente removida na visão macroscópica. Após a ressecção endoscópica, o exame histológico do espécime ressecado tem que ser consistente com a remoção completa da lesão, e as amostras de biopsias tiradas da mucosa adjacente ao local de ressecção devem ser livres de displasia.⁽¹⁶⁾

Tabela 4. Terminologia para os achados colonoscópicos, na vigilância para CCR, em pacientes com doença inflamatória intestinal (Classificação de Paris modificada)⁽¹⁶⁾

Termo	Definição
Displasia visível	Identificada em biopsias dirigidas ou ressecada (colonoscopia)
<ul style="list-style-type: none"> • Polipoide <ul style="list-style-type: none"> • Pediculada • Sésil • Não polipoide <ul style="list-style-type: none"> • Superficialmente elevada • Plana • Deprimida 	<p>Lesão protrusa da mucosa para o lúmen $\geq 2,5$ mm Inserção na mucosa por um pedículo Sem pedículo. Toda a base é contínua a mucosa</p> <p>Sem protrusão ou pequena ($< 2,5$ mm) Protrusão $< 2,5$ mm Plana, sem protrusão Pelo menos parte da lesão abaixo do nível da mucosa (depressão)</p>
Descrições gerais	
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcerada • Bordas <ul style="list-style-type: none"> • Definidas • Indefinidas 	<p>Ulceração (base deprimida e fibrina)</p> <p>Bordas distinguíveis da mucosa adjacente Bordas não distinguíveis da mucosa adjacente</p>
Displasia Invisível	Identificada em biopsias aleatórias/randomizadas, sem visualização de lesão

O manejo da displasia na DII é baseado na probabilidade para malignidade subjacente e no risco de progressão futura para malignidade. Quando os pacientes têm biopsias mostrando displasia de alto grau (HGD), seu risco de doença maligna invasiva é alto ($> 40\%$) e há pouco debate sobre a

gravidade desta situação. No entanto, em pacientes com displasia de baixo grau (LGD), o risco de HGD ou câncer varia entre 10% a 50%. Há uma diferença mínima de valor preditivo da displasia entre pacientes com DC e RCU, contudo a presença de displasia sincrônica em pacientes com DC e CCR é muito frequente. No entanto, em pacientes com CD sem CCR, apenas 2% dos espécimes de colectomia mostraram displasia.⁽¹⁷⁾

Lesões que são endoscopicamente visíveis e bem delimitadas, independentemente da sua localização e grau de displasia ou se existe ou não envolvimento por colite, devem ser ressecadas endoscopicamente por endoscopista experiente e biopsias devem ser tomadas da mucosa circunjacente. Diretriz da ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*), recomenda tatuagem do local e documentação fotográfica das lesões ressecadas. A possibilidade de uma colectomia deve ser discutida com o paciente se a lesão excisada exibir HGD. No caso da ressecção ser completa e confirmada através do exame anatomopatológico sem evidência de displasia na mucosa adjacente ou em outros lugares no cólon, a recomendação é de acompanhamento endoscópico próximo. Se as condições descritas não forem encontradas, o tratamento recomendado é a colectomia total.

A presença de displasia não visível endoscopicamente deve ser confirmada por um segundo patologista, após cromoendoscopia realizada por endoscopista experiente. Se confirmado, o manejo dependerá do grau de displasia. Com relação a este manejo, a qualidade das evidências nas recomendações é muito baixa. As diretrizes da ECCO, ASGE e o consenso SCENIC, indicam repetir a colonoscopia com cromoscopia, independente do grau de displasia, para confirmar que não existe lesão endoscopicamente visível e realização de biopsias aleatórias para descartar a ocorrência de displasia sincrônica. No caso da detecção de lesão endoscopicamente visível com este outro exame e ausência de displasia em outros lugares, a ressecção endoscópica está recomendada.

As HGD ou adenocarcinoma não visíveis endoscopicamente têm indicação de colectomias, já o manejo de LGD invisível deve ser acordado de forma multidisciplinar e com o paciente, sendo a colectomia ou o seguimento endoscópico anual, opções possíveis. Mas, se esta LGD não visível for detectada em um segundo exame com cromoendoscopia e realizado por

especialista, o grau de concordância entre as diretrizes é menor. Há recomendação de decisão multidisciplinar e discussão com o paciente, sendo a colectomia a melhor opção no caso da LGD ser multifocal.

Em relação à abordagem das lesões displásicas, de acordo com sua localização em áreas afetadas por colite ou não, o consenso recomenda que quando em áreas de mucosa não afetada por colite o tratamento seja igual ao adenoma esporádico. As lesões presentes em áreas de inflamação (atual ou anterior) também devem ser ressecadas endoscopicamente e na ausência de displasia na mucosa circunjacente, o seguimento deve ser próximo. Nestes casos, a ECCO recomenda nova colonoscopia em três meses e, se não há displasia, o seguimento endoscópico passa a ser anual, de preferência com cromoendoscopia. Já a ASGE recomenda novo exame no intervalo de um a seis meses e posterior monitoramento anual. O consenso SCENIC distingue entre as lesões polipoides e não polipoides. Para as lesões polipoides, sésseis, grandes e retiradas em fragmentos, o seguimento sugerido é entre três e seis meses e depois anual. Para os pólipos menores, excisados em bloco, a recomendação é de acompanhamento anual. Nas lesões displásicas não polipoides o monitoramento recomendado é de três a seis meses (o risco de CCR é maior e mais difícil garantir que a excisão foi completa).⁽⁹⁾

No caso em questão, a displasia de alto grau demonstrada em exame colonoscópico após 5 anos do diagnóstico da RCU (se considerarmos início de sintomas, seria 8 anos) confirma o que alguns autores sugerem de que um percentual de pacientes desenvolvem displasia e até mesmo câncer colorretal mais precocemente, colocando em cheque a maioria dos *guidelines* que recomendam início dos exames de vigilância de 8 a 10 anos após o diagnóstico da DII colorretal.

Também podemos colocar em questão se com exames mostrando atividade inflamatória endoscópica leve/moderada e com o conhecimento de que a inflamação endoscópica e histológica prolongada é um fator de alto risco para câncer colorretal, se este paciente não tinha a indicação de otimização da medicação, com uso de imunossupressor na tentativa de cicatrização da mucosa.

Com relação ao exame que confirmou a displasia de alto grau, em área estenosada de junção retossigmoideana, já se impunha a indicação de colectomia.

Portanto, é irrelevante a conduta tomada com relação à lesão endoscópica descrita em cólon descendente. Como aprendizado, talvez fosse interessante lembrar que estudos demonstram que a displasia é mais comum nas regiões distais (sigmoide e reto), comparadas com outras áreas. Talvez este paciente poderia ter se beneficiado, se no exame anterior, biopsias adicionais tivessem sido realizadas nestas áreas.

Comentários do patologista

Inicialmente existe grande dificuldade no estabelecimento do diagnóstico de displasia associada a DII. A própria atividade da doença pode dificultar esse diagnóstico. Mesmo patologistas experientes podem ter dificuldades em diferenciar displasia de reação epitelial em um processo inflamatório.⁽¹⁸⁾ O fundamento para entender essa dificuldade reside no fato de que nos dois processos ocorrem as mesmas alterações básicas do revestimento epitelial: distorção da arquitetura, proliferação e perda da maturação celular. Nesse caso, a neoplasia, surge em um contexto de alteração tecidual pela colite, não havendo um contraste com mucosa normal para comparação, e o próprio tumor encontra-se infiltrado por células inflamatórias.⁽¹⁹⁾ Enquanto as alterações teciduais na neoplasia são determinadas pelo crescimento autônomo do tecido; a distorção da arquitetura, a proliferação epitelial e a perda da maturação celular ocorrem na colite como parte do processo de reparo tecidual à lesão epitelial persistente. Desse modo, sendo possível controlar a atividade inflamatória e assim interromper o processo de lesão tecidual, a mucosa encontraria oportunidade de cicatrização, com restauração (variável) da organização arquitetural, diminuição da proliferação celular e maturação celular. Nesse novo contexto o tecido não neoplásico não apresentaria mais as alterações morfológicas similares a neoplasia, formando, assim, contraste com a mucosa de fundo; aumentando a probabilidade de um diagnóstico correto.

O encaminhamento das imagens endoscópicas, laudos e de uma boa história auxiliam bastante em um diagnóstico anatomopatológico mais preciso. A contextualização dos achados histológicos é fundamental não apenas para o diagnóstico de displasia, mas também para o diagnóstico diferencial de neoplasia associada à colite e neoplasia esporádica. As informações clínicas mais importantes são o tempo de doença e a extensão máxima da mesma (em qualquer momento, e não apenas no momento atual).⁽²⁰⁾ Também é importante relacionar os achados histológicos com o aspecto macroscópico da mucosa. Lesões que reproduzem os padrões classificados por Borrmann favorecem neoplasias malignas de origem epitelial avançadas, e neoplasias associadas à colite podem não reproduzir o aspecto macroscópico de neoplasias esporádicas. A presença de estenoses no cólon deve levantar a suspeita de neoplasias, mas podem ocorrer por outras doenças não neoplásicas, como tuberculose, pós-isquemia ou mesmo como consequência de uma doença de Crohn previamente diagnosticada como RCUI.⁽¹⁸⁾ Também é fundamental a contextualização da lesão com os achados da mucosa adjacente para o diagnóstico diferencial entre neoplasia esporádica e associada à colite.

É importante compreender que o contexto de desenvolvimento molecular das neoplasias associadas a DII e esporádica são diferentes e isso influencia o padrão de desenvolvimento morfológico das lesões. A maioria das neoplasias esporádicas apresenta como primeira alteração molecular a mutação do gene APC, ligado ao controle de proliferação celular e desenvolvimento de novas estruturas tubulares. Como consequência, ocorre nova formação de tecido atípico com desenvolvimento de massa sólida e expressão macroscópica em forma de pólipos, em um contexto de mucosa adjacente morfológicamente normal. Após uma sequência de alterações genéticas e acúmulo de mutações, a última mutação seria do gene p53, conferindo capacidade de movimentação e invasão ao tecido neoplásico, caracterizando o comportamento maligno.⁽²¹⁻²²⁾

No caso da neoplasia associada à colite, a mutação do p53 é uma das primeiras a ocorrer, enquanto a mutação do APC é uma das últimas.⁽²³⁾ Como consequência, o tecido neoplásico apresenta crescimento inicialmente plano, com tendência à comportamento invasivo em uma fase precoce e formação

de massa apenas tardiamente, em um contexto de mucosa atípica adjacente (daí o termo antigo de lesão ou massa associada à displasia (DALM); frequentemente traduzindo de modo equivocado como displasia associada a lesão ou massa, que não estabelece a relação correta dos fatores).

Considerando que a caracterização da neoplasia está associada à colite, é importante diferenciar essa neoplasia da esporádica, não apenas pelo comportamento da neoplasia em si, mas porque ela também funciona como marcador de que existe um risco aumentado para desenvolvimento de câncer no intestino como um todo. Para isso, pelas razões expostas acima, além da biopsia da lesão é importante colher amostras da mucosa adjacente para contextualizar o surgimento da lesão, acondicionando essas amostras em frascos separados e propriamente identificados. Também é importante amostrar a mucosa distante para confirmar o diagnóstico da colite e definir atividade inflamatória.⁽²³⁾

Em relação ao caso, podemos concluir que a neoplasia associada à colite constitui achado incomum na prática diária em um laboratório de anatomia patológica. Ainda assim, sua identificação e correta caracterização são de fundamental importância não apenas pela abordagem da lesão propriamente dita, mas também pela representação do seu significado biológico: essas neoplasias funcionam como marcadores de potencial aumentado de desenvolvimento de neoplasias sincrônicas e metacrônicas em todo intestino. O caso atual é representativo de um paciente com risco maior de desenvolvimento de tal neoplasia, apresentando lesão inflamatória extensa (pancolite) e história relativamente longa (~ 8 anos neste caso). A contextualização das alterações histológicas com os achados endoscópicos também é exemplar: estenose constitui alteração incomum da RCUI em si, devendo sempre ser considerada e investigada a hipótese de neoplasia; alterações reativas do epitélio à inflamação podem ser facilmente confundidas com displasia de baixo grau, sendo importante a informação sobre o aspecto macroscópico da lesão (0-IIa) e o momento da biopsia (idealmente sem atividade inflamatória). A sequência de alterações moleculares na neoplasia associada à colite é distinta daquela encontrada na neoplasia esporádica, conferindo um processo de desenvolvi-

mento morfológico também diferente. Desse modo, o achado de displasia de alto grau em área de estenose pode ser na verdade a porção superficial de uma neoplasia maligna invadindo a parede. O diagnóstico de neoplasia associada a colite representa um grande desafio para o patologista, tanto pela dificuldade técnica como pela representação do seu significado para uma abordagem global do paciente; desse modo o trabalho conjunto com o clínico e endoscopista é fundamental para aumentar a acurácia e probabilidade desse diagnóstico.

Comentários do cirurgião

A ressecção cirúrgica é recomendada após confirmação do diagnóstico de displasia de alto grau (DAG) por dois patologistas com experiência em DII.^(24,25) A conduta cirúrgica padrão é a retocolectomia total com anastomose da bolsa ileal ao canal anal. As outras opções são a proctocolectomia total e ileostomia terminal, colectomia total e ileorreto anastomose ou até mesmo uma colectomia segmentar.^(26,27) Atualmente, na prática clínica é frequente a discussão sobre a extensão da ressecção cirúrgica, que é determinada principalmente por fatores inerentes às condições físicas do paciente, tais como idade, comorbidades e função anorretal.^(26,27)

No caso apresentado acima, do ponto de vista cirúrgico, a opção de tratamento mais adequada é retossigmoidectomia anterior. Tal procedimento justifica-se em função da idade do paciente associado a alta probabilidade de se tratar de um câncer colorretal, o que neste caso não justificaria uma cirurgia de maior porte. Ainda é importante lembrar que o passado de radioterapia para câncer de próstata além de ser um fator de risco para o CCR, dificulta a abordagem cirúrgica do paciente, por conta da fibrose residual que dificulta a mobilização do reto.

Não apenas os avanços terapêuticos, mas também o aprimoramento diagnóstico de displasia através da colonoscopia com cromoscopia, podem determinar uma redução da incidência do câncer colorretal associado a DII.⁽²⁶⁾ Porém, estes fatores não justificam a mudança de conduta mas a possibilidade de ampliar a indicação de cirurgias com a preservação do reto.

Continuidade do caso

O paciente do caso em questão apresentava ainda outras comorbidades como policitemia vera determinando trombose do ramo esquerdo da veia porta com importante hipertensão portal e circulação colateral intra-abdominal, além de insuficiência renal estágio III. Devido a idade do paciente e as importantes comorbidades que determinavam um alto risco cirúrgico, o caso foi discutido com a equipe multidisciplinar, envolvendo a cirurgia, a oncologia e a família que optou pela não abordagem cirúrgica da lesão. No acompanhamento o paciente evoluiu com outras áreas de displasia no cólon, metástase óssea e faleceu no início de 2017.

Mensagens importantes

- Pacientes com DII colônica tem risco aumentado de CCR.
- O início do rastreamento é após 8 anos de doença ou de acordo com os fatores de risco individuais.
- O método de escolha para rastreamento de displasias e CCR na DII é a colonoscopia.
- A colonoscopia de alta definição é recomendada em detrimento a convencional.
- Quando utilizado aparelho convencional, a cromoendoscopia é recomendada.
- No caso dos aparelhos de alta definição, a cromoendoscopia é sugerida.
- A cromoscopia digital (NBI) não é sugerida.
- Biopsias dirigidas são preferenciais as aleatórias nos exames com aparelho de alta definição.
- Após remoção completa de lesão displásica polipoide com mucosa circunjacente livre, a vigilância endoscópica é recomendada em detrimento da colectomia.
- Após remoção completa de lesão displásica não-polipoide visível e sem lesão circunjacente, a vigilância endoscópica é sugerida em detrimento da colectomia, contudo deve ser mais próxima e cuidadosa.
- No caso de displasia não-visível confirmada por patologista experiente, nova colonoscopia com aparelho de alta definição e cromoscopia, em Centro de Referência, é recomendada.
- Uma história detalhada do paciente, uma descrição precisa das lesões e o encaminhamento adequado do material colhido ao patologista são essenciais para o diagnóstico de displasia e a diferenciação entre displasia associada a DII e lesão esporádica.
- A atividade de doença pode dificultar o diagnóstico anatomopatológico de displasia.
- Quando indicada cirurgia, a conduta padrão é a retocolectomia total com bolsa ileoanal, contudo outras técnicas e abordagens podem ser realizadas de acordo com o risco cirúrgico e característica de cada paciente.

Referências

1. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 2:1-5.
2. Itzkowitz SH, et al. Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:314-21.
3. Shergill AK, et al. Toward a Consensus on Endoscopic Surveillance of Patients with Colonic Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2014; 24:469-481.
4. Desai D, Desai N. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: A critical analysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6(11): 541-548.
5. Farraye FA, et al. AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol.* 2010; 138(2):738-745.
6. Kornbluth A, et al. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3): 501-523.
7. Subramanian V, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:350-5.
8. Rubin CE, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1992;103:1611-1620.
9. Huguet JM, et al. Endoscopic recommendations for colorectal cancer screening and surveillance in patients with inflammatory bowel disease: Review of general recommendations. *World J Gastrointest Endosc.* 2017; 9(6): 255-262.
10. Bopanna S, et al. Role of random biopsies in surveillance of dysplasia in ulcerative colitis patients with high risk of colorectal cancer. *Intest Res.* 2016;14(3):264-269.
11. Carballal S, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut.* 2016; 312-332.
12. Naymagon S, et al. Chromoendoscopy and Dysplasia Surveillance in Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future. *Gastroenterology & Hepatology.* 2015;11(5): 304-311.
13. Subramanian V, et al. Advanced endoscopic imaging: a review of commercially available technologies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12: 368-76.
14. Ignjatovic A, et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Amer J Gastroenterol.* 2012;107: 885-90.
15. van den Broek FJC, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2011;43:108-15.
16. Laine L, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2015;81(3): 489-501.
17. Huang LC, Merchea A. Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin N Am.* 2017;97: 627-639.
18. Noffsinger A. Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology, 4th ed. 2017.
19. Riddell RH, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14(11):931-68.
20. Sugita A, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut.* 1991;32(2):167-9.
21. Vogelstein B, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546-58.
22. Itzkowitz SH, et al. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(1):G7-17.
23. Magro F, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013; 7: 827-851.

24. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(suppl 2): 1-5.
25. Teeuwen PH, et al. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:676-86.
26. Algaba A, et al. Incidence, Management, and Course of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015. 326-333.
27. Magro F, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017: 649-670.

Caso clínico - Saúde da mulher: infecção pelo HPV

Cyrla Zaltman • Leonardo Campbell • Mauro Baffuto

Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) estão gradativamente aumentando em incidência e prevalência nos países em desenvolvimento. Acomete principalmente indivíduos jovens em fase reprodutiva com igual proporção entre os sexos. Com a introdução cada vez mais frequente de medicamentos imunossupressores e terapia biológica no arsenal terapêutico das DIIs, o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias extra intestinais têm sido alvo de interesse pelos especialistas em DIIs. Neste capítulo vamos abordar a relação entre DII, infecção pelo HPV e neoplasia da cérvix uterina.

Caso clínico

Mulher de 25 anos, solteira, natural do RJ, atualmente desempregada (ex-doméstica) sabe ter Doença de Crohn colônica penetrante (perianal) há cerca de 5 anos. Em 2012 foi detectada fístula complexa pela ressonância magnética de assoalho pélvico e submetida a fistulectomia com colocação de sedenho. Permaneceu em uso de mesalazina 2,4 gd VO e somente há cerca de 3 anos foi iniciada comboterapia (azatioprina na dose de 2,5 mg/Kg/d VO associada a adalimumabe

40 mg 14/14 dias). Atualmente, paciente em remissão clínica e endoscópica. Nega outras doenças ou uso de outros medicamentos. Ela relata ser ex-tabagista de 2 maços cigarros/dia (suspensa há 2 meses) e faz uso de anticoncepcional há 7 anos. Relata que gosta de namorar e nem sempre usa preservativo, estando atualmente sem companheiro. Relata visitas regulares anuais ao dermatologista e oftalmologista. Realizou preventivo neste ano sendo detectada na citologia cervical a presença de HPV sorotipo 16, sem presença de displasia.

Comentários do ginecologista

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais comum no Brasil. Sua prevalência no colo uterino de mulheres brasileiras varia de 13,7 a 54,3%, sendo 10 a 24,5% quando há citologia normal.⁽¹⁾ Há mais de 100 tipos de HPV, sendo que mais de 40 podem ser transmitidos durante o coito, e mais da metade dos indivíduos sexualmente ativos são infectados pelo menos um tipo de HPV durante a vida. Os tipos sexualmente transmissíveis são subdivididos em “alto” e “baixo” risco pela sua oncogenicidade. Os tipos de baixo risco podem evoluir para displasia cervical ou verrugas genitais. Os tipos de alto risco (como o 16 e o 18) podem causar displasia e câncer, particularmente do colo uterino e também anal. Um tipo de HPV de alto risco é detectado em praticamente 99% dos casos de câncer do colo uterino, e mais de 70% dos casos em todo o mundo são causados pelos tipos 16 e 18. O HPV de alto risco também é responsável por aproximadamente 90% dos cânceres anais. Além dessas neoplasias, o HPV de alto risco pode causar outros cânceres, como os de orofaringe, vulva, vagina e pênis.^(1,2) No Brasil, o câncer do colo uterino é o segundo câncer em mulheres, após o câncer de mama (excluindo o câncer de pele não-melanoma), com 16.340 novos casos em 2016, uma incidência de 15,85/100.000 habitantes.⁽³⁾ Na figura 1 estão resumidos os fatores de risco para o desenvolvimento de displasia e, em último caso, do câncer de colo uterino.

Figura 1. Fatores de risco para o câncer de colo uterino

Fatores de risco para o câncer de colo uterino	
Infecção pelo vírus HPV oncogênico*	Uso prolongado de ACOs
Tabagismo*	Multiparidade
Imunodepressão*	Primigestas jovens (< 17 anos)
Infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i>	Status socioeconômico
Dieta pobre em frutas e legumes	Dietilestilbestrol (DES)
Sobrepeso	Histórico familiar

*Fatores de risco mais relevantes para o câncer de colo uterino.

ACO: anticoncepcionais orais

Fonte: ACS - American Cancer Society.

HPV na mulher com DII

A infecção por HPV na mulher imunocompetente geralmente é transitória e assintomática. Aproximadamente 75% das infecções são eliminadas sem qualquer tratamento em até um ano, e 90% em até 2 anos. Há, entretanto, casos de persistência devido a fatores como o tipo viral, interação vírus-hospedeiro, além de idade, paridade, tabagismo, anticoncepção hormonal e imunossupressão. A persistência viral leva, a longo prazo, à displasia cervical que pode progredir para o câncer do colo uterino.

Pacientes com HIV e transplantadas têm sabidamente maior taxa de persistência da infecção viral, e maior incidência de neoplasia cervical. Estudos sobre doença inflamatória intestinal (DII) e lesões do colo uterino induzidas por HPV divergem sobre uma possível associação devido a alterações imunológicas subjacentes ou por uso de drogas imunossupressoras, que poderiam diminuir a capacidade da paciente eliminar a infecção, aumentando o risco de neoplasia. Os achados são conflitantes.⁽⁴⁻⁶⁾

Anormalidades do esfregaço cérvico-vaginal (Papanicolau) em mulheres com DII foram descritas por Kane et al, com uma incidência superior à do grupo controle (42,5% vs. 7%) ($P < 0,001$). O risco do exame de esfregaço vaginal ser anormal (Papanicolau) foi 50% maior entre os pacientes que utilizavam imunomoduladores comparado ao das pacientes que não os utilizavam (OR = 1,5; IC 95%, 1,2-7,1). É importante notar que todas as lesões de alto risco detectadas neste estudo eram HPV relacionadas.⁽⁴⁾

Rastreamento

O rastreamento para o câncer de colo uterino deve ser estimulado em pacientes com DII, especialmente nas imunossuprimidas, mesmo após a vacina, pois não há proteção contra todos os tipos causadores de neoplasia cervical.⁽⁵⁾ O Ministério da Saúde do Brasil, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetria (ACOG) e o ECCO recomendam que mulheres imunossuprimidas façam exames de rastreamento para o câncer do colo uterino a cada 6 meses no primeiro ano de imunossupressão e após anualmente. Essa recomendação tem nível de evidência alto (A).^(3,5-8)

A displasia cervical grave leva em média 10 anos para evoluir para o câncer, o que justifica o rastreamento. Ainda não há a recomendação da utilização de testes para HPV no rastreamento de pacientes imunocomprometidas.^(3,5,8,9)

O teste para detecção do HPV pode ser realizado através da coleta de secreção cervical e análise por captura híbrida ou reação de cadeia de polimerase, sendo capaz de detectar infecção atual. A maioria se restringe aos tipos de HPV potencialmente oncogênicos, e a genotipagem inclui uma variedade maior, com vírus não oncogênicos, dependendo do kit selecionado.^(6-8,10,11)

Estratégia terapêutica ginecológica

Não existem agentes antivirais para o tratamento ou erradicação da infecção pelo HPV, portanto o tratamento ocorrerá para as lesões decorrentes do vírus. Na figura 2 estão resumidas as condutas gerais ginecológicas por grau de displasia e para o câncer do colo uterino relacionados ao HPV.

Figura 2. Estratégia terapêutica para displasia e câncer cervical - linhas gerais:*

Estratégia terapêutica para displasia e câncer cervical - linhas gerais:*	
Displasia leve (lesão intra-epitelial de baixo grau ou NIC I)*	
Conduta expectante	
Teste para HPV: Sim, especialmente se > 30 anos.	
Geralmente regride em até 18 meses.†	Encaminhar para colposcopia se > 25 anos.
Conduta expectante até os 24 anos.	Colposcopia e biopsia em casos persistentes.
Displasia grave (lesão intra-epitelial de alto grau ou NICII/III)*	
Tratamento excisional local (Conização)	
Teste para HPV: Após o procedimento e para avaliar risco de recorrência.	
Encaminhar para colposcopia e biopsia.	Conização por CAF, laser ou bisturi (cone clássico).
Confirmação histológica = tratamento excisional. ‡	Seguimento por 1 (margens -) a 2 anos (margens +).
Câncer de colo uterino	
Tratamento excisional local, cirurgia radical ou quimiorradiação	
Teste para HPV: não está indicado.	
Encaminhar para colposcopia e biopsia.	Localmente avançados: Quimiorradiação, cirurgia em casos selecionados.
Fazer confirmação histológica e estadiamento clínico.	
Iniciais: Geralmente tratados com cirurgia. ‡	Avançados: Quimiorradiação, radioterapia, palição.

* “Lesão de baixo” ou “alto grau”: padrão em laudos citopatológicos; “neoplasia intra-epitelial”: padrão em laudos histopatológicos; preservação da fertilidade: nas displasias geralmente possível.

No câncer inicial, em casos selecionados.

‡ Para condutas detalhadas, consultar as fontes:

- Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero (INCA).
- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) guidelines.

Comentários do gastroenterologista

Rungoe et al. conduziram um estudo populacional envolvendo 27.408 pacientes dinamarqueses, onde foi demonstrado maior risco de displasia e câncer cervical nos pacientes com doença de Crohn (DC); o aumento foi de 26% para displasia leve, 28% para displasia grave, e 53% para câncer (RT 1,53, IC 95%, 1,04-2,27). Nas pacientes com DC e em uso de anticoncepcionais, este risco de displasia foi 2% maior.⁽¹⁰⁾

Nos pacientes com retocolite ulcerativa (RCU), o aumento foi de 12% a 15% para displasia, não havendo maior risco para câncer. Estes autores demonstraram que o risco aumentado de neoplasia cervical era independente da exposição à tiopurina, sugerindo que a doença isoladamente possa estar associada a esse maior risco.⁽¹⁰⁾

Metanálise recente envolvendo um total de 77.116 pacientes com DII sugeriu aumento de risco de displasia cervical uterina de alto grau e câncer cervical nos pacientes em uso de imunossupressores, quando comparado ao da população em geral (OR= 1,34 [IC 95% 1,23-1,46]).⁽¹²⁾

Na literatura verifica-se que o uso de tiopurinas está associado ao maior risco de câncer da cérvix uterina relacionado ao HPV em mulheres transplantadas. Entretanto, se o emprego destes medicamentos em pacientes com DII pode ser um fator independente para o desenvolvimento de anormalidades cervicais relacionadas ao HPV, ainda é controverso.⁽¹²⁻¹⁴⁾

O risco aumentado de displasia cervical relacionado a infecção pelo HPV em pacientes com DII imunossuprimidas, quando utilizada a azatioprina, poderia ser justificada pelo aumento do risco de dano celular ocasionado pelo vírus.^(5,10,13) Em relação ao uso de metotrexato, não existem dados na literatura, podendo ser uma opção terapêutica interessante.

No que se refere a estratégia terapêutica, a presença de infecção pelo HPV em paciente com DII, passada ou atual, como ocorre no caso em discussão, não contraindica o uso de imunomoduladores (IMM), embora em pacientes com verrugas cutâneas extensas e ou condilomas, sua não prescrição ou suspensão devam ser consideradas.⁽¹⁵⁾

O risco estimado de pacientes com DII em uso de biológicos anti-TNFs desenvolverem câncer da cérvix uterina não é possível ser determinado devido à escassez de trabalhos com amostras significativas de pacientes. Entretanto, não existem evidências até o momento de que a terapia biológica aumente o risco de persistência da infecção pelo HPV, relacione-se com o desenvolvimento de displasia ou câncer relacionados ao HPV.⁽¹⁶⁾ Ainda não existem dados na literatura sobre o uso de outros biológicos recentemente introduzidos no arsenal terapêutico para DII no Brasil, como uestequinumabe e vedolizumabe,

Portanto, recomenda-se que mulheres com DII sejam precocemente identificadas e acompanhadas com regularidade sob o ponto de vista ginecológico, especialmente se em uso de tiopurinas e/ou apresentarem fatores de risco para o desenvolvimento de displasia e neoplasia de colo uterino, como a infecção pelo HPV, tabagismo atual, idade ao diagnóstico inferior a 20 anos, DII extensa e exposição a mais de 10 prescrições de contraceptivos orais.^(17,18)

Comentários do ginecologista

Prevenção

O planejamento familiar, orientação sobre práticas sexuais e o aconselhamento de parceiros deve ser individualizado e discutido com a paciente à luz do fato de ser uma infecção geralmente inócua em pacientes imunocompetentes.

O tabagismo deve ser suspenso, pois sua associação com a imunossupressão, e não apenas o diagnóstico de DII, é causa de aumento importante no risco de displasia cervical.^(6,7)

A troca de uso de anticoncepcional por implantação de dispositivo intrauterino pode ser uma alternativa que não implica em risco aumentado de persistência da infecção viral ou ocorrência de displasia.

Imunização

Pela alta taxa de imunossupressão, mulheres com DII têm indicação para imunização contra o HPV. Por ser uma infecção limitada ao epitélio,

o HPV demora para ser detectado pelo sistema imune. Isso causa infecções persistentes e limita o uso de testes diagnósticos baseados em anticorpos. Um estudo publicado por Carter *et al.* em 2000 mostrou que 54 a 69% das pacientes com HPV (Tipos 6, 16 ou 18) tinham anticorpos detectáveis. A vacinação está recomendada para todas as mulheres com DII, prontamente quando do diagnóstico, dos 9 aos 26 anos, independente do histórico de relação sexual, infecção ou não pelo HPV, displasia cervical ou imunossupressão.^(6,19-21)

O antígeno das vacinas atualmente disponíveis é uma proteína L1 do capsídeo viral, não causa infecção e pode ser inoculado em pacientes imunossuprimidas. Não é recomendado vacinar gestantes. Lu *et al.* publicaram em 2000 um estudo com 30 mulheres com DII, imunossuprimidas, vacinadas contra o HPV. Mais de 90% desenvolveram anticorpos para os 4 tipos virais em níveis comparáveis aos de controles imunocompetentes.^(20,21)

As vacinas atualmente disponíveis são a bivalente (Tipos 16 e 18) e a quadrivalente (Tipos 6, 11, 16 e 18). A vacina polivalente (Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), ainda não disponível no Brasil, tem o mesmo perfil imunogênico, com ampliação dos tipos virais cobertos e já está aprovada em muitos países.⁽²²⁾ A figura 1 detalha o esquema vacinal atual no Brasil.

Figura 3. Vacinação contra o HPV*

Vacinação contra o HPV*
Esquema anterior
2 doses com intervalo de 6 meses para meninas de 9 a 13 anos
3 doses com intervalo de dois e seis meses para mulheres com HIV entre 9 e 26 anos
Esquema 2017
2 doses com intervalo de 6 meses para meninas de 9 a 14 anos
3 doses com intervalo de dois e seis meses para mulheres com HIV entre 9 e 26 anos
2 doses com intervalo de 6 meses para meninos de 2 a 13 anos
3 doses com intervalo de dois e seis meses para homens com HIV entre 9 e 26 anos

Fonte: Ministério da Saúde, Brasil

*A vacina disponível no SUS é a quadrivalente

Continuidade do caso

Paciente vem em acompanhamento ginecológico regular anual sem evoluir com displasia ou câncer da cérvix uterina. Foi iniciada imunização com vacina anti-HPV quadrivalente e discutidas as questões de sexo desprotegido e orientada para troca do método de contracepção, ou seja, suspender o uso de medicamento anticoncepcional e implantar o DIU.

Mensagens importantes

- O HPV é a causa mais frequente de displasia e câncer de colo uterino.
- O tratamento deve ser realizado para as lesões decorrentes da infecção pelo HPV, e não para infecção viral, independentemente do tipo viral.
- Não há contraindicações ao uso de tiopurinas em pacientes infectadas pelo HPV (atual ou passada), exceto na presença de verrugas cutâneas extensas/condilomas.
- A terapia biológica pode ser utilizada na infecção pelo HPV com ou sem displasia.
- O exame preventivo deve ser regular em mulheres imunossuprimidas, mesmo após imunização.
- A imunização contra HPV está indicada, para homens e mulheres, mesmo que imunossuprimidas, de acordo com as regras de imunização locais.

Referências

1. Ayres AR, et al. Cervical HPV infection in Brazil: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2010;44(5): 963-74.
2. Colpani V, et al. Prevalence of papillomavirus in Brazil: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(11):e011884.
3. INCA. Ministério da Saúde - Manual de Bases Técnicas da Oncologia 2015. Brasília: SAS/DRAC/CGSI, 2015 Janeiro / 2015. Report No.
4. Kane S, et al. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):631-6.
5. Kane SV. Health Maintenance Assessment for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13(8):500-3.
6. Abegunde AT, et al. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(34):7625-44.
7. Magro F, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):31-44.
8. Committee on Practice B-G. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e111-30.
9. Vink MA, et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *American journal of epidemiology*. 2013;178(7):1161-9.
10. Rungoe C, et al. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):693-700 e1.
11. Awan MS, et al. Comparison of Polymerase Chain Reaction and Immunohistochemistry Assays for Analysing Human Papillomavirus Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2017;11(6):XC10-XC3.
12. Allegretti JR, et al. Are patients with Inflammatory Bowel Disease on Chronic Immunosuppressive Therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A Meta-Analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(5):1089-97.
13. Lees CW, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: A large case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(11):1621-9.
14. Gutierrez-Dalmau A, et al. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. 2007(0012-6667 (Print)).
15. Rahier JF, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014(1876-4479 (Electronic)).
16. Jauregui-Amezaga A, et al. Use of biologics and chemotherapy in patients with inflammatory bowel diseases and cancer. 2016(1108-7471 (Print)).
17. Hutfless S, et al. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. 2008(1365-2036 (Electronic)).
18. Singh H, et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. 2009(1528-0012 (Electronic)).
19. Carter JJ, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(6):1911-9.
20. Lu Y, et al. Immune Response to Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) in Girls and Young Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-158-S-9.
21. Chebli JMF, et al. A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF-therapy. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:487-98.
22. Chaudrey K, et al. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. (2219-2840 (Electronic)).

Caso clínico - doença de Crohn e neoplasias de pele em idoso: repercussões no tratamento

Adérson Omar Mourão Cintra Damião • Gladys Aires Martins • Marco Antônio Zerôncio

Na atualidade, o tratamento clínico medicamentoso da doença de Crohn (DC) é realizado fundamentalmente através de drogas de efeito imunossupressor. As principais representantes estão demonstradas no quadro abaixo. Observa-se que existem aquelas drogas que são classificadas originalmente como imunossupressores, como a azatioprina/6-mercaptopurina (AZA/6-MP), metotrexato (MTX) e tacrolimo (TCR) e os agentes biológicos. Estes se dividem em três grupos de acordo com seu mecanismo de ação (anti-TNF, anti-integrina e anti-interleucina), tendo como representantes infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP), vedolizumabe (VDZ) e ustequinumabe (UTQ).⁽¹⁾

Principais medicamentos no tratamento da DC:

Imunossupressores	Azatioprina
	Metotrexato
	Tacrolimo
Biológicos anti-TNF	Infliximabe
	Adalimumabe
	Certolizumabe pegol
Biológico anti-integrina	Vedolizumabe
Biológico anti-interleucina	Ustequinumabe

Diante da necessidade do envolvimento de imunossupressão medicamentosa para a maioria dos pacientes com DC, surgiu uma natural preocupação quanto à associação da terapia com o desenvolvimento de

câncer, conforme já foi observado através do uso de AZA/6-MP em relação a alguns tipos de linfoma.⁽²⁾

Apresentamos aqui um caso clínico que envolve uma discussão sobre os riscos da terapia medicamentosa na DC para neoplasias de pele.

Caso clínico

Em 2012, uma paciente de 60 anos procurou o ambulatório de Gastroenterologia referindo dor pós-prandial diária de grau moderado no QID do abdome iniciada aproximadamente um ano antes. Neste mesmo período apresentava pelo menos quatro a cinco episódios semanais de diarreia pastosa não sanguinolenta e havia perdido 5 kg. Em sua investigação diagnóstica naquele mesmo ano, foi identificada uma ileíte ulcerada que se estendia até aproximadamente 10-15 cm da válvula ileocecal (VIC), além de leve deformidade da VIC com erosões e ulcerações rasas em ceco. O restante do cólon e o reto eram normais (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Íleo terminal

Figura 2. Ceco e válvula ileocecal

A histopatologia demonstrou um processo inflamatório crônico restrito aos segmentos acima, com microabscessos de cripta, distorção arquitetural glandular, linfoplasmocitose basal e granulomas epitelioides.

Uma vez concluído o diagnóstico de DC, a proposta inicial foi seguir uma terapia escalonada ou *step-up* através da combinação de prednisona 40 mg ao dia com desmame de 5 mg por semana em associação com AZA 2 mg/dia. Salienta-se que 5 anos antes a paciente havia retirado um carcinoma epidermoide de pele em região anterior do tórax. Na ocasião, a paciente recebeu orientações sobre proteção solar. Houve adequada indução da remissão com prednisona, porém falha à manutenção da remissão com uso de AZA aos seis meses de tratamento.

Em 2013, portanto, foi indicado o uso de IFX por falha à AZA. A fim de tentar melhorar os resultados da terapia com IFX, optou-se pela terapia combinada com AZA. Ao longo dos próximos três anos de terapia combinada, a paciente permaneceu em remissão clínica e endoscópica. Em 2016, foi identificada em dorso a lesão demonstrada nas figuras 3 e 4. A histopatologia foi compatível com melanoma. Não foram encontradas metástases em estudo tomográfico.

Figura 3. Lesão em dorso

Figura 4. Aspecto após exérese

Comentários do gastroenterologista

Em casos de DC com atividade leve à moderada, a estratégia *step-up* ou escalonada pode ser utilizada. Deve-se, no entanto, levar em consideração o tempo máximo para efeito dos medicamentos para não perdemos o momento ideal de substituições, se necessário. Por exemplo, se o paciente durante o desmame de corticoide apresentar sinais de dependência, outras alternativas terapêuticas já devem ser consideradas (ex.: AZA/6-MP, MTX, medicação biológica) no intuito de evitar corticoterapia prolongada. Caso AZA/6-MP não exerça efeito esperado em 3-4 meses, deve-se iniciar MTX ou droga biológica e assim por diante. No caso apresentado, a opção pelo tratamento escalonado levou em conta a forma leve/moderada da doença e os tempos de tratamento foram devidamente respeitados. Em casos mais graves, particularmente nos pacientes com fatores de risco para mau prognóstico (ex.: jovens, doença perianal, necessidade de corticoides já no primeiro surto da doença), a estratégia *top-down*, em que iniciamos o tratamento com anti-TNF combinado ou não à AZA, é uma alternativa que deve ser considerada.⁽²⁾

De forma ideal, todos os pacientes no momento do diagnóstico de doença inflamatória intestinal (DII) deveriam realizar uma avaliação global, a saber: a) colocar em dia as vacinações, uma vez que vacinas com microrganismos vivos/atenuados devem ser evitadas após início da imunossupressão; b) verificar a história pregressa relativa às infecções em geral, especialmente tuberculose, e realizar o PPD/Rx tórax (a imunossupressão, notadamente pelo uso de anti-TNF, pode ativar tuberculose latente); c) exame dermatológico (estimular o autoexame também), pois pacientes com DII parecem por si só apresentar maior risco de câncer de pele não melanoma; quanto ao melanoma, a situação é controversa, porém alguns autores mostraram que o risco de melanoma pode ser maior na DII, independentemente do uso de terapia biológica; o uso de protetor solar deve ser estimulado; d) história completa sobre câncer pregresso (em caso positivo, contatar o oncologista/dermatologista para saber sobre tratamento realizado, se foi considerado curado, há quanto tempo, etc.).⁽³⁾

Uma história completa sobre antecedentes de câncer (pessoal e familiar) deve ser colhida nos pacientes com DII, uma vez que a imunossupressão se relaciona com ocorrência e recorrência de tumores. Em boa parte dos casos, os benefícios suplantam os riscos. Atenção especial deve ser dada ao linfoma. Três tipos de linfoma são descritos no contexto da DII: a) linfoma do tipo pós-transplante - são os mais comumente associados ao uso de tiopurinas; há forte relação com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV); apresentam-se de forma inespecífica, com febre, fadiga e adenomegalia; são os linfomas mais comuns em adultos e o risco tende a ser maior em idosos; b) linfoma pós-mononucleose - ocorre exclusivamente em jovens do sexo masculino que são EBV-negativos (a soronegatividade acontece em cerca de 20%-30% de todos os jovens abaixo de 30 anos); trata-se de forma rara de linfoma (3/1000 pacientes/ano) e é frequentemente fatal; a prevenção consiste em evitar o uso de tiopurinas nessa população de risco; no lugar, agentes biológicos podem ser usados (anti-TNF, VDZ, UTQ) ou outros imunossuppressores (MTX); c) linfoma hepatoesplênico de células T - linfoma raro, frequentemente fatal, que ocorre em na maioria dos casos em jovens do sexo masculino, especialmente antes dos 35 anos (0,1/1000 pacientes/ano no caso de monoterapia com tiopurinas e 0,3/1000 pacientes/ano no caso de terapia combinada (anti-TNF + tiopurina). No caso da terapia combinada, cerca de 80% dos casos acontecem após 2 anos de terapia. O risco, portanto, pode ser reduzido com a diminuição do tempo de terapia combinada nessa população ou com a associação anti-TNF + MTX. Em relação aos tumores cutâneos, as tiopurinas aumentam o risco de câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas) e os anti-TNF parecem aumentar o risco de melanoma.⁽³⁻⁶⁾

No quadro 1 estão assinaladas as relações das medicações utilizadas no tratamento da DII com cânceres de várias localizações.

Quadro 1. Imunossupressores e relação com vários tipos de cânceres

	Corticosteroides	Tiopurinas	Metotrexato	Agentes anti-TNF
Linfomas relacionados ao EPV	Não	Fraco	Muito leve *, **	Não*
Leucemia mieloide aguda				
Síndromes mielobásticas severas	Não	Leve	Não	Não
Cânceres de pele não melanoma	Célula basal***	Fraco	Não	Não?
Cânceres no trato urinário	Não	Leve	Não	Não
Melanomas	Não	Não****	Não	Leve ***
Cânceres colorretais	Não	Não	Não	Não
Cânceres de mama	Não	Não	Não	Não
Risco global de câncer	Não	Fraco	Não	Não

*: discussão indireta de pacientes com artrite reumatoide (não há existência de dados relevantes em pacientes DII)

** : relato de casos, nenhuma evidência de risco excessivo em grandes coortes na reumatologia.

***: não está firmemente estabelecido.

****: ainda em debate, a ausência de excesso é aparente após ajuste para fatores de confusão.

A ECCO (*European Crohn's Colitis Organization*), em seu mais recente consenso sobre DII e malignidade,⁽³⁾ faz recomendações com base na experiência dos transplantados: a) discussão conjunta com o oncologista/dermatologista ou outro profissional que fizer parte da equipe multidisciplinar que cuida do paciente; as decisões devem ser sempre conjuntas e não isoladas; b) durante o tratamento do câncer os imunossupressores devem ser preferencialmente suspensos; c) nos casos de tumores de baixo risco de recorrência (ver quadro 2), a retomada da imunossupressão deve aguardar 2 anos pelo menos e a reintrodução, preferencialmente, deve seguir com medicações que afetem menos aquele determinado tipo de câncer (ver quadro 3); nos casos considerados de risco intermediário ou alto de recorrência, o tempo sem imunossupressão pode ser estendido para 5 anos (Quadro 2). Novamente, a reintrodução deverá, dentro do possível, privilegiar os medicamentos menos relacionados com aquele determinado tipo de tumor (Quadro 3).

Quadro 2. Divisão dos tumores de acordo com o risco de recorrência e o tempo que deve ser aguardado pós-tratamento para reinício da imunossupressão (com base na experiência com transplantados)

Risco de recorrência do câncer	Órgão
Baixo (<10%)	Tumor renal (incidentaloma)
2 anos	Linfoma Testículo, colo uterino, tireoide
Intermediário (11-25%)	Cólon Próstata Mama Bexiga Corpo uterino/ Tumor de Wilms
5 anos	
Alto (>25%)	Tumor de bexiga Sarcoma Melanoma Câncer de pele não melanoma Carcinomas renais
5 anos	

Adaptado de: Annese V, et al. J Crohn's Colitis. 2015; 9: 945-65.

Quadro 3. Medicamentos imunossupressores que podem ser utilizados ou evitados de acordo com o tipo de tumor

Tipo de câncer	Evitar	Usar com cautela	Pode ser usado
Linfoma	Tiopurinas	Anti-TNF, MTX, Corticoides	
Leucemia/Mielodisplasia	Tiopurinas	Anti-TNF	MTX/Corticoides
Melanoma	Anti-TNF	Tiopurinas/Corticoides	MTX
Ca de pele não melanoma	Tiopurinas	Anti-TNF/Corticoides	MTX
Ca de trato urinário	Tiopurinas	Anti-TNF	MTX/Corticoides
Outros tumores (mama, próstata, etc)		Tiopurinas/ Anti-TNF	MTX/Corticoides

Adaptado de: Annese V, et al. J Crohn 's Colitis. 2015: 9: 945-965.

O câncer de pele não melanoma e o melanoma são considerados tumores de alto risco de recorrência. Após o tratamento, o risco desses tumores recorrerem é de 54% nos 2 primeiros anos pós-tratamento, 33% entre 2-5 anos e 13% após 5 anos. Por esta razão, a ECCO recomenda que se aguarde um tempo de 5 anos para reinício da imunossupressão, sendo que, se possível, as tiopurinas sejam evitadas nos casos de recidiva ou desfigurantes de câncer de pele não melanoma e os anti-TNF evitados nos casos pregressos de melanoma. Outras alternativas podem ser escolhidas com menor risco para o paciente como mostra o quadro 3. No caso, uma alternativa inicial pelo passado de câncer de pele não melanoma (carcinoma epidermoide) seria o uso de anti-TNF não associado à tiopurina, como o ADA ou CTP. Com o diagnóstico de melanoma e a necessidade de uso de um biológico (gravidade da doença), as opções a serem consideradas incluem o VDZ e o UTQ, evitando-se anti-TNF.^(3,7-8)

Comentários da dermatologista

O câncer de pele é o mais frequente em todas as populações. Pode se apresentar em duas formas: o melanoma e o não melanoma (CPNM) representado pelo carcinoma basocelular e o epidermoide ou espinocelular. O melanoma cutâneo é tumor maligno que ocorre devido à transformação atípica de melanócitos, geralmente na junção dermoepidérmica, resultante de interações entre fatores genéticos, ambientais e constitucionais. É o câncer de pele de maior morbidade e mortalidade. O principal fator ambiental de risco para o melanoma é a exposição solar. Embora seja um câncer de alta letalidade, a incidência do melanoma é baixa, com cerca de 3 mil casos novos em homens e 2.670 casos novos em mulheres no Brasil em 2016, sendo as maiores taxas encontradas na Região Sul. Em relação aos dados internacionais, a última estimativa mundial realizada em 2012 estimou uma taxa de 232 mil casos novos de melanoma em todo o mundo com mortalidade de cerca de 55 mil indivíduos. Aproximadamente 80% dos melanomas de pele estão associados a essa exposição, principalmente naquelas pessoas de pele sensível, ou seja, que se “queimam” com facilidade, com pele clara

ou com múltiplas sardas. Indivíduos de pele escura possuem menor risco de apresentar melanoma de pele. Cerca de 20-30% dos melanomas estão associados à presença de nevo melanocítico prévio. Além disso, pessoas com história familiar de melanoma ou melanoma prévio também possuem aumento no risco de desenvolver esse câncer. (MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil, 2016)

Segundo revisão sistemática de Singh e col. a taxa de incidência de melanoma em pacientes com DII é de cerca de 27,5 casos/100.000 pessoas/ano.⁽¹⁾ A DII está relacionada a um aumento de 37% no risco de desenvolvimento de melanoma. No entanto, ainda existem controvérsias e, nas diretrizes da ECCO publicadas em 2015, a revisão de diferentes estudos mostrou que a DII *per se* não aumenta o risco para melanoma e a recomendação é de que sejam realizados estudos com amostras maiores.⁽¹⁰⁾

Como regra geral, qualquer lesão cutânea que apresente mudanças na coloração, tamanho, forma e bordas, requer atenção médica. A regra do ABCD é empregada para a ajuda na suspeita e detecção precoce de um possível melanoma cutâneo e pode ser utilizada inclusive por pessoas leigas. A letra A corresponde à assimetria da lesão, B a bordas irregulares, C à coloração e D a um diâmetro maior do que 6 mm. No intento de melhorar o diagnóstico do melanoma cutâneo, hoje é rotineiro o uso da dermatoscopia no exame da pele durante a consulta dermatológica. Esta é uma técnica não invasiva que tem por objetivo analisar a epiderme e a derme por meio de um sistema de amplificação e iluminação da imagem, conseguindo analisar estruturas da pele que seriam imperceptíveis ao olho nu.⁽¹¹⁾

Muitos estudos falam sobre o risco aumentado de câncer cutâneo não melanoma (CCNM) em pacientes em uso de tiopurinas, o que ocorreria como resultado da incorporação da 6-tioguanina no DNA das células cutâneas, aumentando a fotossensibilidade destas células aos raios UVA, acarretando dano ao DNA.⁽¹²⁾ Entretanto, Ariyaratnam e cols. realizaram uma metanálise publicada em 2014 na qual concluíram que o risco relativo de se desenvolver CCNM em pacientes com DII em uso de tiopurinas é de 1,8 a 2, não sendo este aumento significativo quando avaliados os estudos de longo seguimento (> 6 anos).⁽¹³⁾ Dessa forma, recomenda-se que pacientes em uso de

tiopurinas para DII, especialmente quando caucasianos, evitem exposição solar intensa e façam uso regular de fotoprotetores. Além disso, esses pacientes devem ser avaliados e investigados rotineiramente para lesões cutâneas suspeitas. Contudo, pela eficácia desses medicamentos no tratamento da DII, seu uso não deve ser limitado pelo risco aumentado pouco significativo de CCNM. Ademais, os casos de câncer devem ser conduzidos com suporte multidisciplinar, analisando-se caso a caso.

Os pacientes com DII em tratamentos prolongados com imunossuppressores como tiopurinas e drogas anti-TNF parecem apresentar um maior risco de desenvolver CCNM e melanoma. Utilizando dados do FAERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*), McKenna e col. avaliaram os riscos e benefícios das terapias anti-TNF (combinada ou não a tiopurinas e esteroides) em pacientes com DII com vistas à detecção de risco aumentado de câncer de pele.⁽¹⁴⁾ As tiopurinas estão mais relacionadas aos CCNM, especialmente os carcinomas epidermóides, enquanto os anti-TNF estariam relacionados tanto ao melanoma quanto aos CCNM. Embora ainda controverso, alguns estudos já mostraram que o risco de câncer para o tratamento combinado de drogas imunobiológicas e outros imunossuppressores não é superior à monoterapia. Um fator que aumenta o risco, entretanto, é o tempo prolongado do tratamento, principalmente quando superior a um ano. O tema ainda não é consensual. Em publicação recente, um grupo cooperativo de onze registros europeus de biológicos em pacientes com artrite reumatóide não confirmou risco aumentado de melanoma seguindo-se à exposição aos anti-TNF- α .⁽¹⁵⁾

Assim como recomendado aos transplantados, sugere-se a avaliação dermatológica de rotina aos portadores de DII com vistas à detecção precoce de tumores de pele, inclusive para aqueles sem história prévia de câncer ou ceratoses actínicas. A maioria dos estudos sugere que é importante monitorar pacientes portadores de DII, especialmente aqueles em uso de AZA e biológicos, orientando-os quanto aos cuidados de fotoproteção (diminuir a exposição solar, usar fotoprotetores químicos ou físicos, vestimentas e chapéus), estimulando-os a fazerem autoexame da pele e agendarem consultas anuais com dermatologistas. A recomendação é que a pessoa procure assistência

médica, especialmente um dermatologista, ao primeiro sinal de surgimento de novas manchas ou sinais na pele, assim como modificações na cor, no tamanho e nas bordas de lesões antigas. Tal procedimento permite a identificação de possíveis lesões precursoras ou até mesmo de cânceres em estágios iniciais, proporcionando diagnóstico e tratamento precoces. Outros fatores de risco também devem ser pesquisados como doença de Bowen, cor da pele e dos olhos, cabelos ruivos, idade avançada, tabagismo, história de queimaduras solares na infância ou de exposição cumulativa ao sol, presença de nevos atípicos e história familiar de câncer cutâneo.⁽¹⁶⁾

A avaliação dos tratamentos complementares neste caso necessitaria de informações adicionais do exame anatomopatológico, como espessura do tumor (índice de Breslow e de Clark) para se determinar se haveria necessidade de realização de linfonodo sentinela (indicado quando espessura entre 0,76-1 mm). O seguimento deve ser feito a cada 6 meses nos primeiros 5 anos e posteriormente mantido de forma anual.⁽¹⁷⁾ Na última década, começaram a ser utilizados novos medicamentos imunobiológicos que visam aumentar a sobrevida de portadores de melanomas metastáticos (ipilumabe, nivolumabe, vemurafenibe, dabrafenibe e outros), mas ainda não existem estudos sobre sua utilização em DII.

Mensagens importantes

- Como pode-se observar, pacientes com DII e cânceres de pele podem ter seus tratamentos modificados/adaptados a depender do tipo de lesão, principalmente no tocante ao uso de tiopurinas e biológicos anti-TNF. Uma avaliação conjunta com especialista é fundamental para que sejam tomadas decisões conscientes e embasadas nas melhores evidências científicas disponíveis a fim de garantir a continuidade dos tratamentos de pacientes com DII e câncer de pele com a maior segurança possível.

Referências

1. Gomollón F, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: part 1: Diagnosis and medical management ECCO. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25
2. Annese V, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2015; 9: 945-65
3. Andersen NN, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014; 311: 2406-13.
4. Long MD, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012; 143: 390-9
5. Singh S, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 210-8
6. Beaugerie L. Management of inflammatory bowel disease patients with a cancer history. *Curr Drug Targets*. 2014; 15: 1042-8
7. Axelrad JE, et al. Inflammatory bowel disease and cancer: the role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 4794-4801
8. Cosnes J. What should be done in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy? *Dig Dis*. 2017; 35: 50-5.
9. Singh S, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):210-8.
10. Annese V, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies ECCO Guideline/Consensus Paper. *J Crohn's Colitis*. 2015;945-965.
11. Matheus LG, et al. Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina - Número 3*. Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres). 2015 jan.-jul. (p. 10-24).
12. Attard NR, et al. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:62-68.
13. Ariyaratnam J, et al. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:163-169.
14. McKenna RM, et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- α inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the food and drug administration adverse event reporting system. *J Gastroint Liver Dis*. 2014;23(3): 267-271.
15. Long MD, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:268-274.
16. Mercer LK, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 386-391.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. www.nccn.org

Complicações durante o tratamento na DII - Tuberculose

Claudia Utsch Braga • Heitor Siffert Pereira de Souza
José David Urbaez Brito • Orlando Ambrogini Jr.

Introdução

A introdução de agentes biológicos anti-TNF-alfa tem exercido grande impacto no curso de uma série de doenças inflamatórias crônicas, incluindo as doenças inflamatórias intestinais (DIIs). Entretanto, devido ao risco de reativação de tuberculose latente, o rastreamento da infecção tornou-se mandatório antes do início do tratamento com anti-TNF-alfa.⁽¹⁾ O rastreamento consta de uma combinação de dados de anamnese e exame físico, juntamente com um teste tuberculínico (PPD) e uma radiografia de tórax.⁽²⁾

Apesar de haver uma grande variação nas taxas de tuberculose entre diferentes países, tem sido relatado um risco quatro vezes maior em pacientes com artrite reumatóide tratados com anti-TNF-alfa comparados com aqueles tratados com outros medicamentos.⁽²⁾ Para pacientes com DIIs a incidência de tuberculose ativa foi avaliada recentemente como sendo de 1 a 2%.⁽³⁾ A maioria dos casos surge entre 3 e 4 meses após o início da terapia com anti-TNF, fato que sugere que a tuberculose se desenvolva geralmente como consequência de reativação de doença latente.⁽³⁾ Do ponto de vista clínico, deve-se ressaltar que, nos pacientes tratados com anti-TNF a infecção por tuberculose pode ter apresentação atípica, frequentemente manifestando-se de forma disseminada ou com doença extrapulmonar.^(4,5)

Caso clínico

FNR, 30 anos, masculino, pardo, solteiro, farmacêutico, natural do Rio de Janeiro, residente em Duque de Caxias.

O quadro clínico teve início em julho de 2013, com astenia, hiporexia, dor abdominal tipo cólica, por vezes acompanhada de diarreia com fezes líquidas. Fez uso de probiótico e antiespasmódico, com melhora parcial dos sintomas. Com três meses de evolução apresentou perda ponderal de cerca de 10%. Em outubro de 2013 surge quadro agudo de dor abdominal progressiva, predominando no quadrante inferior direito, acompanhada de anorexia, náusea e febre baixa. No dia seguinte, não obtendo alívio com antiespasmódico e analgésicos comuns, procurou serviço de emergência. Com o diagnóstico presuntivo de apendicite aguda, foi submetido a tratamento cirúrgico, sendo realizada apendicectomia. Entretanto, dez dias depois da alta hospitalar, voltou a apresentar anorexia, náusea, febre e dor abdominal no quadrante inferior direito. No local, a parede abdominal passou a apresentar vermelhidão e calor e, dois dias depois, surgiu pequena lesão na pele dando saída a secreção purulenta. Foi novamente internado e, com o exame clínico e tomografia abdominal, constatados abscesso intracavitário e fistula enterocutânea. Tratado com antibióticos, drenagem percutânea, nutrição parenteral e hidratação venosa, apresentou melhora completa do quadro.

Novamente de alta, foi encaminhado ao ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do HUCFF da UFRJ, sendo submetido a exames complementares, incluindo colonoscopia e enterografia por ressonância magnética (Figura 1). Com o diagnóstico de doença de Crohn íleo-colônica, em atividade e penetrante, foram solicitados PPD, radiografia de tórax, e atualização de seu calendário vacinal. Sorologias para HIV, mononucleose infecciosa e hepatite C formam negativas. Tendo sido o PPD não reator e a radiografia normal, foi iniciado tratamento com infliximabe (5 mg/kg) e azatioprina (150 mg/d). Durante os primeiros 8 meses apresentou melhora do estado geral, das manifestações gastrointestinais, recuperação do apetite, ganho de peso e melhora dos parâmetros laboratoriais. Entretanto, no nono mês de trata-

mento apresentou quadro de febre diária entre 38 e 39°C, predominantemente vespertina, com sudorese noturna profusa e tosse seca. Após radiografia de tórax revelando imagem de condensação na base pulmonar esquerda (Figura 2), foi submetido a broncoscopia, cujo aspecto foi normal. Entretanto, a investigação com lavado brônquio-alveolar revelou que o quadro se tratava de tuberculose pulmonar. Diante do resultado, infliximabe e azatioprina foram imediatamente suspensos, sendo iniciado tratamento com esquema contendo rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE).

Figura 1. Radiografia de tórax

Telerradiografia simples de tórax em incidência pósterio-anterior revelando imagem de condensação no lobo inferior esquerdo.

Figura 2. Enterografia por ressonância magnética

O exame revela espessamento parietal e o realce pelo contraste em alça do delgado na projeção do hipogástrio, por cerca de 8 mm, com cerca de 15 cm de extensão. Nota-se confluência desta alça com a alça de íleo anastomosada ao cólon ascendente e com o sigmoide. Alças acometidas apresentam realce mucoso, configurando estratificação parietal, densificação da gordura mesentérica e mesocólica em correspondência com ingurgitamento de vasos retos adjacentes. A confluência de alças é sugestiva de fistulização complexa. O aspecto geral é compatível com doença inflamatória mista (fibroestenossante e fistulizante), associada a sinais de atividade aguda de doença sobreposta.

Comentários do gastroenterologista

Do ponto de vista clínico, o local mais comum de acometimento da tuberculose ativa em pacientes em uso de anti-TNF é o pulmonar e a maioria dos pacientes apresenta sintomas, diagnóstico e resposta à terapêutica semelhante à tuberculose convencional. Entretanto, o percentual de acometimento extrapulmonar e de doença disseminada é maior que o da população geral, com percentual semelhante ao encontrado em pacientes imunocomprometidos, alcançando 34% e 26% dos casos respectivamente.⁽⁶⁾ Alguns estudos chegam a relatar 50 a 73% de acometimento extra-pulmonar, sendo que nesses estudos mais de 60% dos pacientes haviam recebido ou estavam em uso de corticosteroides ou possuíam alguma outra doença crônica como diabetes *mellitus*, insuficiência renal crônica ou haviam sido transplantados. Dentre essas localizações houve variação principalmente em serosas (pleural ou peritoneal) e ganglionar.⁽⁷⁾

Estima-se que a maioria dos casos de tuberculose ativa em pacientes em uso de terapia biológica resulta de uma re-ativação da tuberculose latente. Por sua vez, a contribuição da infecção recente nesse grupo de doentes é desconhecida. Desde os primeiros relatos de maior incidência de tuberculose em usuários de anti-TNF, o tempo médio para o diagnóstico da infecção é inferior a um ano, sendo que a maioria ocorre nos primeiros quatro meses após o início do anti-TNF. Os sintomas mais frequentes são febre, perda de peso, sintomas respiratórios, linfonodomegalias e fadiga. Devido à alta porcentagem de tuberculose extrapulmonar, alguns sintomas atípicos podem ser encontrados. Febre de origem indeterminada pode ser o único sintoma presente ou associar-se somente à perda de peso.⁽⁸⁾

Um trabalho realizado no Brasil com 1.256 pacientes tratados com anti-TNF, porém que tinham artrite reumatoide, mostrou incidência de 2,86/1000 pacientes-ano. O aparecimento de TB ativa aconteceu após 27,2 +/- 11,0 meses.⁽⁹⁾ Ao se realizar o diagnóstico de tuberculose, o tratamento com esquema de tuberculostáticos deve ser iniciado e a terapia anti-TNF interrompida. Dependendo do estado geral do paciente, deve-se realizar o tratamento habitual ou estendê-lo por 9 ou até 12 meses conforme a necessidade, a critério do especialista.⁽⁹⁾

Idealmente, o anti-TNF só deve ser retomado após completar-se o tratamento para tuberculose e quando o paciente tiver alta do serviço onde recebeu esse tratamento. Todavia, se necessário, em situações onde a DII esteja em atividade grave e não haja outra possibilidade de terapêutica, o anti-TNF pode ser reiniciado após dois meses do início da terapia anti-tuberculose. Vale ressaltar que pacientes com história prévia de tuberculose, após receberem tratamento adequado, podem reintroduzir a terapia anti-TNF, praticamente sem aumento do risco de reativação da tuberculose. O risco de tuberculose ativa é maior se é desconhecida a adequação ao tratamento da tuberculose, ou se o paciente mantiver maior risco de novo contágio, como confinamento ou contato próximo com tuberculose recente.⁽¹⁰⁾ De fato, relatos de caso na literatura têm demonstrado retomada da medicação anti-TNF em pacientes com tratamento adequado para tuberculose e nenhum caso de reativação foi encontrado após um seguimento de 40 meses. Entretanto, há 1 estudo na literatura com seguimento de 13 pacientes na Turquia que foram tratados com anti-TNF (infliximabe e etanercept) após tratamento da tuberculose. Três destes reativaram após esse tratamento. Portanto, o reinício de biológicos pode ser feito, levando-se em conta que esses pacientes devem ser monitorados de perto.⁽¹¹⁾

Comentários do infectologista

O maior risco de reativação da tuberculose está associado ao mecanismo de ação dos anti-TNF no granuloma. O uso de imunossupressores está implicado na menor positividade do teste tuberculínico, diminuindo a detecção de tuberculose latente no rastreamento pré-biológicos. A imunossupressão dupla também aumenta o risco de acometimento extrapulmonar e de doença disseminada. O uso de imunossupressor não está associado ao aumento de incidência de tuberculose ativa.⁽¹²⁾ Segundo um estudo canadense, o risco relativo pode ser 3,8 vezes maior se o paciente utilizar ciclosporina, 3,4 vezes se utilizar metotrexato e 2,5 vezes maior se usar corticosteróides, mas nessa situação apenas para reativação da TB após reinício do biológico e não para o desenvolvimento de TB ativa após ativação da doença latente na primeira utilização de anti-TNF.⁽¹³⁾

Recentemente foi sugerido que o risco de desenvolver tuberculose é maior em pacientes da Ásia do que da Europa Ocidental e da América do Norte. Tal fato é diretamente atribuído à maior prevalência da infecção em países asiáticos.⁽¹⁴⁾ Na Coreia, por exemplo, existe grande preocupação com o rastreamento de tuberculose para candidatos ao uso de agentes anti-TNF e, de acordo com as diretrizes locais, os pacientes imunocomprometidos são testados com IGRA (*interferon-gamma release assay*), com ou sem a adição do teste tuberculínico (PPD, *Purified Protein Derivative*). Teoricamente, o IGRA, contemplando apenas três antígenos (TB7.7, ESAT-6 e CFP 10), seria mais sensível e, principalmente, mais específico ao bacilo da tuberculose do que o PPD. Considerando que muitos dos pacientes com DIIs estariam em uso de imunossuppressores, corticosteroides, ou ainda poderiam apresentar quadros mais graves de doença, com desnutrição e outros transtornos passíveis de interferência com a resposta imunitária, nesses casos, provavelmente o IGRA se tornaria mais confiável do que o PPD.⁽¹⁵⁾

Com relação à quimioprevenção para tuberculose latente, não existem evidências suficientes que permitam uma conclusão sobre a eficiência dos diferentes esquemas. Entretanto, na maioria dos países, o tratamento é realizado com isoniazida por nove meses.⁽¹⁵⁾ Contudo, no Brasil, o esquema é seguido por seis meses, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde.

Finalmente, vale chamar a atenção para alguns pontos importantes sobre tuberculose e uso de anti-TNF. Em primeiro lugar, a tuberculose é mais frequente em pacientes que utilizam anti-TNF e, destes, aproximadamente 50% podem desenvolver quadro atípico extrapulmonar. O risco parece ser mais elevado no primeiro ano de tratamento, apesar de existirem casos relatados após maior tempo de exposição. Durante o tratamento da tuberculose ativa o anti-TNF deve ser suspenso e, apenas excepcionalmente, pode ser retomado após 2 meses, caso a DII esteja em atividade grave. Durante o primeiro ano de tratamento com anti-TNF, todos os pacientes devem ser acompanhados rigorosamente, com visitas frequentes, sempre com grande atenção para sinais e sintomas compatíveis com tuberculose. Em regiões de elevada prevalência, além de reativação de tuberculose, deve-se atentar

para a possibilidade de contágio e infecções novas, devendo haver monitoramento regular e exames seriados para os pacientes com previsão de uso de anti-TNF por longos períodos.

Mensagens importantes

- Os médicos devem estar atentos para o risco de tuberculose em pacientes tratados com terapia biológica, especialmente naqueles utilizando antagonistas do TNF, mesmo quando o rastreamento inicial tiver sido negativo.
- Monitoramento regular e exames seriados devem ser considerados durante o tratamento no longo prazo com medicação anti-TNF, particularmente em regiões de elevada prevalência de tuberculose.

Referências

1. Debeuckelaere C, et al. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohns Colitis*. 2014;8:550-7.
2. Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
3. Jauregui-Amezaga A, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis*. 2013;7:208-12.
4. Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
5. Desai SB, et al. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-90.
6. Lee JW, et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2016;14:146-51.
7. Riestra S, et al. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:541-9.
8. Gardam MA, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
9. Yonekura CL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoracao de Terapias Biologicas - BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017.
10. Carpio D, et al. Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1186-93.
11. Ozguler Y, et al. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. *Rheumatol Int*. 2016;36:1719-1725.
12. Jo KW, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respir Med*. 2013;107:1797-802.
13. Brassard P, et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61:300-4.
14. Navarra SV, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:291-8.
15. Lee EH, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci Rep*. 2017;7:6473.

Material destinado exclusivamente à classe médica.
BR/EYV/1710/0103 - outubro/2017