

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Abordagem Terapêutica à Doença de Crohn Perianal – Case Report

Nuno Rafael Dias Pereira Cerejeira Fontes

M

2021



Abordagem Terapêutica à Doença de Crohn Perianal – Case Report

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Nuno Rafael Dias Pereira Cerejeira Fontes

Aluno do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Endereço de correio eletrónico: nunorcerejeira@gmail.com

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Orientador: Fernando Manuel de Castro Poças, MD PhD

Professor Catedrático, Convidado com agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP), Médico Assistente Graduado Sénior de Gastroenterologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP)

Coorientador: Tiago André Pereira Guedes, MD

Médico Interno de Formação Específica em Gastroenterologia no Centro Hospitalar do Porto

Porto, abril 2021

Abordagem Terapêutica à Doença de Crohn Perianal

Estudante:

Nuno Cerejeira Fontes

(Nuno Rafael Dias Pereira Cerejeira Fontes)

Orientador:

Fernando Manuel de Castro Poças

(Fernando Manuel de Castro Poças)

Coorientador

Tiago André Pereira Guedes

(Tiago André Pereira Guedes)

Porto, abril 2021

Agradecimentos

Ao **Professor Fernando Castro Poças**, pelo acompanhamento nos momentos fundamentais, a exigência pela excelência e a partilha da sua experiência na área.

Ao **Dr. Tiago Guedes**, pela supervisão e disponibilidade durante todo o trabalho, pela motivação e conhecimentos que proporcionou.

Aos **meus pais**, que me acompanharam em todo o percurso, com apoio incondicional e acreditaram sempre em mim.

À **Rita**, aos **meus amigos** e aos **meus colegas**, pelo suporte, pelas memórias e pelo auxílio ao longo destes 6 anos.

Resumo

A Doença de Crohn é uma patologia idiopática de carácter inflamatório que acomete principalmente o tubo digestivo de forma transmural. É cada vez mais reconhecida, com prevalência crescente, sendo ainda dominada por várias indefinições, com importantes implicações no diagnóstico e terapêutica. Novas orientações e investigações são publicadas constantemente, tornando-se essencial estabelecer e atualizar as abordagens terapêuticas desta doença. O envolvimento perianal é uma das manifestações mais significativas e constitui um fator importante no prognóstico da doença e na morbilidade para o doente.

Desta forma, é feito o relato de um caso clínico com o objetivo de caracterizar, num meio clínico e prático, a apresentação e gestão de Doença de Crohn perianal. O caso apresentado serve de mote para uma revisão bibliográfica, com o intuito de integrar e comparar a literatura com a gestão do mesmo.

O caso clínico consultado foi obtido através da consulta dos registos médicos do Centro Hospitalar Universitário do Porto. A revisão bibliográfica foi efetuada mediante consulta de publicações disponíveis através da base de dados *PubMed* e *guidelines* que foram tidas como pertinentes e relevantes para o tema, como da *European Crohn's and Colitis Organisation*, dando preferência a artigos mais recentes e atualizados.

O caso clínico enunciado apresenta uma manifestação típica da Doença de Crohn e de uma exacerbação com envolvimento perianal, seguido da resposta à terapêutica instituída. Sendo uma doença bastante prevalente e com um impacto significativo nos cuidados de saúde, é importante que o clínico esteja familiarizado com o processo e evolução habitual da doença.

Palavras-Chave:

Doença de Crohn; Doença Inflamatória Intestinal; Fístulas Perianais; Fístulas Simples; Fístulas Complexas; Abcesso Perianal

Abstract

Crohn's disease is an idiopathic inflammatory condition that primarily affects the digestive tract in a transmural away. This condition has been increasingly recognized in the clinical practice, and consequently we are noticing a rise in its prevalence, nonetheless, this area is still dominated by several inaccuracies, especially when it comes to its pathophysiology, which plays a crucial role in the diagnosis and treatment. This is a widely studied matter, with new guidelines and investigations being published every day, and for this reason it is essential to establish and update the therapeutic approaches. Perianal involvement turns out to be one of the most important disease manifestations since it has been recognized as a key factor in both morbidity and prognosis.

Aiming to portray, from a clinical and practical standpoint, the presentation and management of perianal Crohn's disease, it is described a clinical case, which then served as a motto for a bibliographic review, facilitating the integration and comparison between the literature and the respective patient management.

The referred clinical case was chosen from the pool of clinical records of Centro Hospitalar Universitário do Porto and the bibliographic review was carried out by consulting the available articles in the PubMed database and the guidelines related and relevant to the topic, such as the ones from the *European Organization of Crohn and Colitis*, prioritizing the more recently published.

The mentioned clinical case represents a typical manifestation of Crohn's disease and an exacerbation with perianal involvement, followed by the response to the instituted therapy. Considering the disease's high prevalence and significant impact on health care, it is of the utmost importance that the clinician is familiarized with its usual process and evolution.

Keywords:

Crohn's disease; Inflammatory Bowel Disease; Perianal fistulas; Simple fistulas; Complex fistulas; Perianal Abscess

Lista de Abreviaturas

Anti-TNF α	Anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa
DC	Doença de Crohn
DCP	Doença de Crohn Perianal
DII	Doença Inflamatória Intestinal
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
TPMT	Tiopurina Metiltransferase

Lista de Tabelas

Tabela I – Classificação da Doença de Crohn de Vienna (1998) e Montreal (2006).....	21
---	----

Lista de Figuras

Figura 1 – Endoscopia Digestiva Alta.....	22
Figura 2 – Imagens da Ileocolonosopia	22
Figura 3 – Ecografia Endoanal Tridimensional	23
Figura 4 – Classificação de Parks sobre Fístulas Anais	23

Índice

Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Lista de Abreviaturas.....	VII
Lista de Tabelas	VII
Lista de Figuras.....	VII
Índice.....	VIII
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Descrição do Caso Clínico.....	4
Episódio Inaugural e Diagnóstico da Doença de Crohn.....	4
Exacerbação da Doença de Crohn, com envolvimento Perianal.....	5
Colocação do seton e início da terapêutica biológica com Anti-TNF α	6
Discussão.....	8
Epidemiologia.....	8
Apresentação da Doença de Crohn Perianal.....	8
Fístulas Perianais	9
Prevalência na DC.....	10
Apresentação Clínica e Diagnóstico	10
Abscessos Perianais	11
Tratamento	12
Tratamento da DCP Fistulizante	12
Fístulas perianais simples	12
Fístulas perianais complexas sem abscesso.....	13
Fístulas perianais com abscesso	13
Abscessos perianais sem fístula	14
Células Germinativas	14
Indução e Manutenção da Remissão da DC	14
Prognóstico e <i>Follow-Up</i>	16
Outras Manifestações	16
Mariscas	16
Fissuras anais.....	17
Hemorroidas.....	17
Estenose Anal	17

Fístulas Retovaginais e Colovesicais.....	17
Integração do Caso Clínico	18
Resumo do Caso Clínico	18
Comentário	18
Conclusão	20
Tabelas	21
Figuras	22
Anexos.....	24
Anexo 1 – Autorizações e pareceres	24
Anexo 1.1	24
Anexo 1.2	25
Anexo 1.3	26
Bibliografia	27

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1932 por Burrill B. Crohn ¹, a Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) crónica, de prevalência crescente e caracterizada por um processo inflamatório do trato gastrointestinal mediado por linfócitos T, tendo ainda outras manifestações importantes, como artrites seronegativas, estomatite aftosa e eritema nodoso ^{2,3}. A DC encontra-se descrita em todo o mundo, com maior prevalência na América do Norte, Europa Ocidental e na população de origem judaica *Ashkenazi* ¹. A fisiopatologia não se encontra ainda bem definida, considerando-se resultar de uma conjugação de vários fatores ⁴. A par da Colite Ulcerosa, é uma das principais formas de DII, com apresentação clínica muitas vezes sobreponível e de difícil distinção ³.

A apresentação clínica da DC depende de fatores como a atividade, localização anatómica e extensão dos processos inflamatórios. Caracteristicamente, a DC manifesta um atingimento descontínuo e transmural dos tecidos, com formação de granulomas ⁵. A presença de inflamação crónica pode resultar em fenómenos de fibrose com estenose, oclusões ou suboclusões, apresentação inicial também muito clássica da DC ³.

A sintomatologia mais comum e típica da doença inclui diarreia e dor abdominal, muitas vezes acompanhada de náuseas, vômitos e perda de peso, que refletem períodos de atividade da doença intercalada com períodos de remissão ⁶. O diagnóstico parte de uma suspeita clínica e deverá integrar a colheita de história clínica, o exame objetivo e achados na imagiologia, endoscopia, histopatologia e bioquímica ⁷.

A doença perianal na DC sempre foi um tema de elevada relevância atendendo à sua prevalência entre estes doentes. O caráter de inflamação transmural no reto vai tornar propícia a formação de microperfurações, que facilitam o aparecimento de processo infeccioso nas criptas glandulares com criação de trajetos fistulosos e abscessos ³. Assim, perante um doente que apresente uma fístula perianal ou um abscesso, deverá ser questionada a presença de DII ⁸. Um estudo sobre a prevalência de fístula perianal feito no Reino Unido aponta que 25% dos doentes que se apresentaram com este diagnóstico tinham DC ⁹.

As fístulas podem ainda ser classificadas de acordo com a sua morfologia e relações anatómicas em simples/complexas ou seguindo a classificação de Parks, que divide as fístulas perianais em interesfincterianas, transesfincterianas, supraesfincterianas ou extra-esfincterianas. Os abscessos perianais são classificados quanto à sua localização em relação aos esfíncteres anais

^{10,11}.

Sendo um tema complexo, que explora uma componente muito específica da DC, será descrito um caso clínico de um doente, permitindo uma sistematização da apresentação da Doença de Crohn Perianal (DCP) e da abordagem clínica habitual nestes doentes. Segue-se uma revisão bibliográfica, integrando a evolução do caso clínico, realçando os diversos pontos a ter em atenção no diagnóstico e definindo a terapêutica adequada e personalizada ao doente.

Metodologia

Para iniciar a discussão, será apresentado um caso clínico do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto sobre DCP, seguido de uma análise teórica acerca do diagnóstico e gestão da doença. A informação foi obtida através da consulta do Processo Clínico Eletrónico, mediante aprovação prévia da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto (Anexo 1).

A discussão teórica foi baseada numa pesquisa bibliográfica e análise crítica da informação publicada nos últimos anos, usando a base de dados informatizada *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), recorrendo a textos reconhecidos e *guidelines* das sociedades internacionais dedicadas ao tema, usando palavras-chave do MeSH do *Index Medicus* “*Crohn’s Disease*”, “*Anal Abscess*”, “*Rectal Fissure*”, “*Perianal*”, “*Anal*”, “*Abscess*” ou “*Skin Lesions*”. Na seleção das publicações a estudar, os critérios passaram pela pertinência para este trabalho, título, *abstract*, autor, revista, ano de publicação, acessibilidade ao texto completo e o idioma da publicação (português ou inglês).

A organização das referências bibliográficas ao longo do trabalho foi feita com a ajuda do programa *EndNote X9*®.

Descrição do Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 24 anos, caucasiano, estudante universitário. Autônomo e cognitivamente íntegro. Sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, nomeadamente para patologia gastrointestinal, doenças autoimunes ou neoplásicas (nomeadamente cancro colorretal). Sem medicação habitual, hábitos alcoólicos ou tabágicos. Desconhece alergias medicamentosas.

Episódio Inaugural e Diagnóstico da Doença de Crohn

Em julho de 2018 foi internado por quadro clínico subagudo (cerca de 1-2 meses) de febre, dor abdominal em cólica, náuseas e vômitos com perda ponderal de 4kg e alterações cutâneas nos membros inferiores. Referiu ainda, com o mesmo tempo de evolução, a presença de diarreia, descrita como aumento do número de dejeções de fezes com consistência aquosa, cor clara e com presença esporádica de sangue vermelho vivo à superfície das mesmas. Objetivamente, destacava-se a presença de febre e dor abdominal à palpação, sem organomegalias ou massas palpáveis, bem como lesões compatíveis com eritema nodoso nos membros inferiores. Analiticamente, apresentava anemia normocítica/normocrômica e elevação dos parâmetros inflamatórios com leucocitose, neutrofilia e elevação da Proteína C Reativa, 144 mg/L. Uma ecografia abdominal inicial no serviço de urgência demonstrou sinais sugestivos de colite difusa. Desta forma, e na presença de uma colite inflamatória (com principais etiologias suspeitas – idiopática ou inflamatória), iniciou terapêutica antibiótica.

Durante o internamento, realizou estudo complementar de acordo com as principais hipóteses diagnósticas. Coproculturas e pesquisa de toxina *Clostridium difficile* nas fezes demonstraram-se negativas. Realizou enterografia por Tomografia Computorizada, que demonstrava espessamento das paredes do cego e cólon ascendente, com realce da mucosa, de provável natureza inflamatória e, ainda, espessamentos não específicos no cólon transverso e descendente.

Para esclarecimento dos sintomas e destes achados, realizou estudo endoscópico alto e baixo que revelou, respetivamente, sinais endoscópicos de esofagite (de grau B, Classificação de Los Angeles) (Figura 1) sem outras alterações e úlceras pleomórficas sem continuidade (*skip lesions*) no cólon sigmóide, com focos de eritema espaçados por áreas poupadas, sem atingimento do reto (Figuras 2.1 e 2.2). As biópsias das alterações cólicas demonstraram áreas de erosão e ulceração com substituição por tecido de granulação e infiltrados inflamatórios linfoplasmocítico, sem sinais citopáticos sugestivos de infeção por Citomegalovírus. Adicionalmente, foram enviados fragmentos de biópsia para estudo micobacteriológico, que se revelou igualmente negativo.

De acordo com a clínica, dados analíticos, microbiológicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos foi realizado o diagnóstico de Doença de Crohn cólica, não estenosante e não perfurante (Classificação de Montreal: A2L2B1) com atividade severa (úlceras profundas, doença extensa). Iniciou terapêutica de indução de remissão com corticoterapia na dose de 60 mg de prednisolona e terapêutica concomitante com cálcio e vitamina D. Ao segundo dia de corticoterapia apresentou boa evolução clínica e analítica. Realizou ainda um rastreio infeccioso, atendendo à perspectiva de introdução de terapêutica imunossupressora, que consistiu na verificação de Plano de Vacinação atualizado; uma radiografia de tórax e IGRA (*interferon gamma realease assay*): negativos; serologias dos vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2, hepatite B (AgHBs, Anti-HBs, Anti-HBC) e hepatite A (anti-VHA): negativas; serologias para citomegalovírus: IgG positivo e IgM negativo; Herpes Simplex: IgG negativo e IgM não detetado; Herpes Zooster: IgG positivo e IgM não detetado; Vírus Epstein-Barr: IgG positivo e IgM não detetado; e Sífilis: anticorpos anti-treponema pallidum negativos.

Perspetivando-se terapêutica de manutenção de remissão da atividade inflamatória com azatioprina, iniciou o fármaco na dose de 150 mg/dia. À data da alta encontrava-se sob a dose de 55 mg de prednisolona e 150 mg de azatioprina, sem dor abdominal, apirexia sustentada, 1 ou 2 dejeções/dia moles, sem muco ou perdas hemáticas objetivadas e sem lesões do eritema nodoso. Recebeu alta e foi orientado para a consulta externa de DII.

Durante a reavaliação em consulta externa, apresentou boa evolução clínica e sem sinais de toxicidade hematológica ou hepática pela azatioprina, continuando a manter o esquema de desmame de corticoterapia. Encontrava-se em franca melhoria sintomática com 2 dejeções por dia de consistência normal e sem perda de peso. No início de 2019 foram descritos sintomas de desconforto epigástrico e mal-estar abdominal (sem alterações analíticas sugestivas citocolestase ou pancreatite) que se atribuíram como secundários à azatioprina, constatando-se posterior abandono do seguimento na consulta.

Exacerbação da Doença de Crohn, com envolvimento Perianal

Em outubro de 2019 recorreu novamente ao serviço de urgência por dor na região perianal ao sentar, associado a retorragias descritas como sangue vermelho vivo perante a defecação, sem história de diarreia recente. Objetivamente encontrava-se apirético, hemodinamicamente estável e sem alterações no exame físico abdominal. À inspeção proctológica não se observaram orifícios fistulosos externos, sem palpação de massas ou orifício interno no toque retal. Analiticamente, apresentava elevação de parâmetros inflamatórios com leucocitose e elevação da PCR.

Na ecografia endoanal, visualizou-se no quadrante anterior esquerdo do canal anal médio, às 13 horas, o orifício interno com um trajeto fistuloso transesfinctariano, complexo, com trajeto ascendente a cruzar para o quadrante contralateral; bifurcando-se em sentido ascendente, para o espaço supra-elevador direito, e em sentido descendente, em direção à fossa ísquio-anal direita terminando num abcesso extenso, sem atingimento cutâneo (Figura 3).

A lesão foi interpretada como um processo de fistulização perianal no contexto da Doença de Crohn, com abcesso perianal de pequenas dimensões, sem sinais de sépsis, sendo medicado com antibioterapia profilática. Recebeu alta da urgência e voltou a ser orientado para a consulta externa, explicando os sinais de alarme que motivassem nova vinda ao serviço de urgência.

Em consulta, cerca de 15 dias depois, apresentava resolução da dor perianal, com nova reavaliação analítica a demonstrar diminuição dos parâmetros inflamatórios. Ao exame proctológico não se identificaram alterações.

De acordo com o prognóstico agravado na presença de doença perianal, experiência passada com a azatioprina e na perspetiva de introdução de terapêutica combinada com azatioprina e Anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa (Anti-TNF α), foi requisitado estudo genético para a enzima Tiopurina Metiltransferase (TPMT), que revelou uma mutação heterozigótica. Optou-se pela não reintrodução de tiopurinas e foi pedida autorização para início de Anti-TNF α . Para confirmação da resolução do processo supurativo perianal, foi pedida uma exploração proctológica sob anestesia, à qual o doente não compareceu. No entanto, realizou uma Ressonância Magnética (RMN) Pélvica, que descreveu o trajeto descrito anteriormente, com presença de intensos sinais de atividade nas suas paredes, contudo, não foi identificado o abcesso previamente descrito.

A terapêutica com infliximab foi autorizada no final de 2019.

Colocação do seton e início da terapêutica biológica com Anti-TNF α

Em fevereiro de 2020 realizou exploração proctológica sob anestesia com fistulotomia anal e colocação de seton para drenagem, com a criação de um orifício externo da fístula complexa, de localização às 5 horas em posição geno-peitoral. Atendendo à toxicidade prévia pela azatioprina, iniciou metotrexato e fez a primeira infusão de infliximab em maio de 2020, na dose de 5 mg/kg, com esquema de manutenção proposto de 8 em 8 semanas.

À data da última avaliação, em novembro de 2020, encontrava-se clinicamente bem, com 1 a 2 dejeções moldadas, sem dor abdominal, febre ou perda de peso. Manteve a terapêutica de ácido fólico, metotrexato e infliximab na dose de 5 mg de 8/8 semanas. Analiticamente, os

parâmetros inflamatórios estavam normalizados e ao exame proctológico não tinha supuração, estando o seton facilmente mobilizável ao toque. Repetiu ainda a RMN pélvica, que identificou o trajeto fistuloso transesfinctariano, em direção à fossa ísquio-anal, com início às 13 horas e a cerca de 15 mm do ânus, sem sinais inflamatórios ou abscesso associado.

Em novembro de 2020 teve infecção por SARS-CoV-2 com COVID-19 assintomática. Sem sintomatologia de novo do ponto de vista gastrointestinal, manteve-se em vigilância clínica e sob terapêutica de manutenção em hospital de dia de Gastreenterologia.

Discussão

Epidemiologia

O envolvimento perianal na doença de Crohn é bastante comum, podendo constituir a sua única forma de apresentação, apresentando, adicionalmente, um papel no prognóstico importante. A sua apresentação clínica pode simular doenças anorretais, ainda mais comuns, sem características patognomônicas, dissimulando a doença de base e sem resposta favorável às terapêuticas instituídas¹².

Estima-se que entre 18 a 43% dos doentes com DC apresentem envolvimento perianal à data do diagnóstico⁸, com 5% a apresentar-se inicialmente com doença perianal isolada¹³. Em 24% dos doentes observa-se atingimento perianal aproximadamente 4 anos antes de qualquer outra alteração intestinal³. Vários estudos demonstraram uma maior probabilidade da manifestação perianal quanto mais distal for o acometimento pela DC, sendo que o atingimento simultâneo de cólon e reto é aquele que apresenta maior prevalência do envolvimento perianal, com mais de 90%¹⁴⁻¹⁷. A DCP traz ainda consigo uma componente importante de morbidade nos doentes, associada a cicatrizes, dor, incontinência fecal e infeções com formação de abscessos¹⁸. O tratamento da doença tem várias abordagens médicas e cirúrgicas e constituem um processo longo e complexo para o doente, o que, por si só, pode ter um impacto importante na sua saúde mental, desde ansiedade ao stress, podendo constituir um novo fator de risco para exacerbação da doença de base^{8,10}.

As principais manifestações de DCP são as fístulas com ou sem formação de abscessos perianais, associando-se à maior probabilidade de manifestações extraintestinais e de cirurgia no futuro². Reforça-se que, para abordar a DCP, é importante a existência de um pensamento multidisciplinar e um diagnóstico assertivo⁸.

Apresentação da Doença de Crohn Perianal

Ao longo dos anos foram feitas muitas tentativas de definição dos padrões de doença, por forma a encontrar uma classificação uniformemente aceite e aplicável. Devido à heterogeneidade da doença, foram escolhidos três componentes para a sua classificação (Classificação de Viena de 1988): idade ao diagnóstico, localização e comportamento. Esta classificação foi alterada posteriormente, no *Montreal World Congress of Gastroenterology* (2006)¹⁹, sendo que a inclusão da doença perianal como um parâmetro distinto constituiu uma das principais forças motrizes para esta mudança de classificação, não valorizada nos modelos anteriores (Tabela I).

A hipótese de DCP sem o diagnóstico prévio de DII ou evidente atingimento de outros segmentos requer um elevado nível de suspeita e atenção do clínico, para o que podem ser lesões mais típicas de DC. As apresentações clássicas são as úlceras perianais de cicatrização difícil e prolongada, abscessos perianais recorrentes, fístulas complexas com orifícios externos eritematosos, proctite na presença de fístula, mariscas e estenose anal ⁸.

No doente com diagnóstico prévio de DC, é comum interpretar as novas apresentações perianais como parte do espectro da doença previamente diagnosticada. O clínico deve integrar a anamnese com os achados ao exame objetivo, incluindo o exame proctológico (com recurso a anestésico tópico ou mesmo sob anestesia geral, em caso de dor e/ou intolerância) com inspeção perineal e perianal, toque retal e anoscopia. Podem ser identificadas assimetrias, cicatrizes ou até orifícios fistulosos externos. Os meios complementares devem incluir um estudo analítico (para antecipar, por exemplo, anemia, sinais inflamatórios, distúrbios nas funções hepáticas ou da função renal) e imagiológico, com recurso a ecografia endoanal ou RMN pélvica (*gold-standard* na descrição de lesões perianais, nomeadamente, fístulas e abscessos). O estudo endoscópico, com a integração anatomopatológica das biópsias sobre os seus achados, é útil na descrição de lesões descontínuas, exclusão de diagnósticos diferenciais e estadiamento da doença com implicações terapêuticas ^{8,12}.

Fístulas Perianais

As fístulas perianais da DC são normalmente causadas por inflamação crónica da mucosa anorretal. Assim, forma-se um trajeto tubuliforme entre duas superfícies, nomeadamente, entre a mucosa intestinal e um órgão ou a superfície cutânea, criando continuidade entre duas superfícies epiteliais. A inflamação transmural característica da DC está relacionada com a formação de microperfurações e úlceras, que permitem a progressão do processo fistuloso ³. O trajeto fistuloso é composto por células epiteliais e preenchido por uma variedade de células, nomeadamente, eritrócitos e células inflamatórias, sendo possível, através de métodos imagiológicos como a RMN, identificar sinais de atividade inflamatória nas suas paredes e fibrose ^{20,21}. A presença de abscessos também é importante no decurso da formação de fístulas e trajetos fistulosos, podendo ser responsáveis por quadros clínicos graves de sépsis ¹².

As fístulas perianais são classificadas em quatro tipos, com recurso à classificação de Parks (criada em 1976), adaptada e apresentada na Figura 4 ²².

Um quinto tipo de fístula é ainda descrito por outros autores como uma fístula superficial, que não atravessa nenhum esfíncter ¹¹.

A *American Gastroenterological Association*, adaptou estas características da Classificação de Parks para dividir as fístulas em simples ou complexas, com o objetivo de obter uma abordagem mais prática das mesmas. Assim, a fístula simples tem um trajeto baixo, superficial, interesfincteriano (tipo 1 de Parks) ou transesfincteriano (tipo 2 de Parks de trajeto baixo), com uma única abertura exterior e sem proctite ^{11,23}. A definição de uma fístula como complexa tem implicações importantes na abordagem ao doente e associa-se à presença de alguma destas características: múltiplos orifícios externos, localizações atípicas, orifícios internos excêntricos, envolvimento significativo dos esfíncteres, abscesso perianal associado, conexão a uma estrutura adjacente e configuração em ferradura em volta do reto. ⁸

Prevalência na DC

As fístulas perianais são manifestação comum na DC, sendo que os estudos apontam para uma incidência superior a 20% ao longo de 25 anos após o diagnóstico ^{10,24}.

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Uma fístula perianal num doente com DC pode ter uma evolução muito indolente e assintomática. No entanto, pode estar associada ao desenvolvimento de um processo infeccioso com formação de abscesso, que pode culminar em quadros clínicos de sépsis grave. Se não estiver relacionada com a presença de abscesso, a fístula poderá ter sintomas de desconforto anal, de escorrência (pelo orifício exterior que atinge a superfície cutânea), infeções urinárias recorrentes, incontinência fecal ou retorragias ²⁵. Por outro lado, a presença de sintomatologia inflamatória ou infecciosa com abscesso associado pode cursar com a presença de dor, febre ou calor local ¹².

À palpação, as fístulas podem ser percecionadas como estruturas lineares fibrosas na mucosa, região endurecida em redor do orifício de saída ou identificadas à anoscopia, pela observação do seu orifício interno ³. O exame proctológico deve ser feito com recurso a um anestésico local para garantir a correta avaliação ou mesmo a anestesia geral, se necessário, com identificação dos orifícios dos trajetos fistulosos e antecipação da presença de abscessos.

Os meios complementares de diagnóstico principais, que devem ser interpretados em conjunto, são a ecografia endoanal e a RMN pélvica. Normalmente, se não existirem sinais de estenose anal ou outro impedimento técnico, os doentes podem fazer ecografia endoanal, permitindo uma avaliação precisa dos orifícios internos, da presença e trajeto de fístulas e abscessos e ainda a possibilidade de colheita de tecidos para estudo histológico e microbiológico. Contudo, para descrever uma fístula e o seu trajeto, o *gold-standard* considerado continua a ser a RMN

pélvica, sendo que esta técnica permite ainda estudar a atividade inflamatória no trajeto fistuloso⁸. Por outro lado, a ecografia endoanal é um exame mais disponível que a RMN, possibilitando equacionar rapidamente algumas terapêuticas específicas, nomeadamente, perante uma suspeita de processo infeccioso com foco séptico na dependência da fístula⁷.

Por último, a abordagem cirúrgica para descrição de uma fístula é também bastante utilizada, recorrendo a um exame proctológico completo com anestesia²⁶.

Abcessos Perianais

Em doentes com DC, a presença de abcessos perianais costuma estar relacionada com infeção criptoglandular retal ou obstrução de uma fístula perianal, que se desenvolveu de forma assintomática ou com sintomatologia incipiente.

Os doentes manifestam queixas da região anal como dor constante, febre e escorrência purulenta. Se o abcesso se encontrar próximo da superfície, pode ser palpável, doloroso e a superfície cutânea pode apresentar rubor; se o abcesso estiver profundo, a sua identificação pode estar dependente dos métodos imagiológicos referidos, podendo ser, no entanto, palpado ao exame proctológico²⁷. Uma característica particular dos abcessos interesfincterianos é que se manifestam por uma dor desproporcional em relação aos achados no exame físico.^{3,8}

Os abcessos perianais são classificados quanto à sua localização em relação aos esfíncteres como perianal (ou superficiais), isquiorretal, interesfincteriano ou supraelevador³.

Pelo perigo da infeção e da possibilidade de sépsis, a abordagem destes doentes deve ser rápida e direcionada para prevenir a progressão, exigindo rapidez tanto no diagnóstico, como no início da terapêutica adequada, com controlo do foco séptico eficaz.

Tratamento

A DC é uma doença crónica idiopática, sendo que as terapêuticas médicas e cirúrgicas disponíveis não têm como objetivo curar a doença, mas melhorar a qualidade de vida do doente, visando o controlo sintomático, a diminuição de recidivas ou complicações, a cicatrização da mucosa e o encerramento dos trajetos fistulosos. Pelas variadas apresentações da doença perianal, a abordagem terapêutica é específica para cada doente e deve ter em conta fatores como a localização da lesão, as estruturas envolvidas e circundantes, a presença concomitante de infeção, a atividade da doença de base e as preferências do doente.

No tratamento da doença perianal da DC é importante fazer uma abordagem completa e multidisciplinar, consistindo globalmente no tratamento de possíveis focos inflamatórios e/ou infecciosos locais e no controlo da atividade inflamatória da doença de base. Devem ser avaliadas as vantagens das técnicas médicas e cirúrgicas, com vista ao melhor *outcome* e a uma perspetiva de melhor qualidade de vida do doente⁸. As orientações da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) de 2019 apontam para uma igual eficácia entre uma abordagem médica ou cirúrgica, sendo a decisão do tratamento feita pelos clínicos responsáveis, integrando o tratamento da doença perianal com a DC. A terapêutica aplicada deve seguir três princípios fulcrais^{28,29}: controlo do possível foco séptico/intervenção na diminuição da sua recorrência, indução e manutenção da remissão da DC.

Tratamento da DCP Fistulizante

O tratamento deve ser específico e direcionado para o tipo e complexidade da lesão perianal que o doente apresenta, bem como à presença ou ausência de abscesso.

Fístulas perianais simples

As fístulas perianais assintomáticas e simples (sem abscesso acompanhante) podem ser abordadas de forma conservadora, sem intervenção cirúrgica, com otimização da terapêutica para prevenção da progressão da DC. É importante um *follow-up* cuidadoso destas lesões para controlar a sua evolução³⁰.

Por outro lado, se a fístula é sintomática, encontra-se recomendado o uso de antibióticos como a ciprofloxacina ou o metronidazole, na dose de 1000 mg/dia. A eficácia entre estes dois fármacos é bastante semelhante no encerramento de fístulas, redução da drenagem e na sintomatologia, deixando a decisão de qual utilizar ao critério do clínico e do doente^{31,32}. Para fístulas persistentes após 4 semanas de terapêutica, deve fazer-se uma abordagem semelhante à

de uma fístula complexa, através de agentes biológicos ou intervenção cirúrgica (colocação de seton ou fistulotomia, procedimentos descritos no tratamento das fístulas complexas).

Fístulas perianais complexas sem abscesso

Na continuação da abordagem diagnóstica da exploração cirúrgica, em conjunto com a avaliação por ecografia endoanal, inicia-se o tratamento destas fístulas, normalmente, pela colocação de seton^{27,29}. A colocação de um seton consiste na instalação de um fio elástico no trajeto fistuloso que facilita a drenagem do conteúdo da fístula, promove a sua cicatrização e impede o desenvolvimento de complicações adicionais. O seton pode ter na sua constituição substâncias alcalinas que quebram a estrutura da fístula, promovendo a reestruturação dos tecidos e desintegração da lesão³³. Se a fístula não regredir, a fistulotomia pode ser aplicada nas fístulas mais superficiais, através de um corte transversal que quebra a integridade da fístula e promove a sua cicatrização. Por último, a fistulectomia é menos usada que a fistulotomia porque está mais associada a complicações, como a incontinência fecal³³.

De acordo com as orientações da ECCO de 2019, a terapêutica médica indicada para estas lesões consiste na combinação de antibioterapia (habitualmente metronidazole ou ciprofloxacina) com um fármaco anti-TNF α ³⁴⁻³⁶, como o infliximab, para indução e manutenção da remissão da DC, sendo que o adalimumab também poderá ser utilizado²⁹. De acordo com o consenso de Toronto de 2019, para modificar fatores farmacocinéticos do agente anti-TNF α e aumentar a sua eficácia, deverá ser usada uma dose alta deste fármaco e ser administrado conjuntamente com metotrexato ou uma tiopurina (como a azatioprina)³⁷. A orientação para a remoção do seton aponta entre a segunda e terceira dose do agente biológico, mas a decisão final fica ao critério do médico após a adequada avaliação do estado clínico do doente⁸.

Perante uma fístula que não responde à terapêutica antibiótica e à otimização da terapêutica biológica, a equipa de cirurgia pode recorrer a outros procedimentos disponíveis para aumentar a eficácia do tratamento, tal como a realização de “*advanced flaps*” ou a cola de fibrina.

Fístulas perianais com abscesso

A terapêutica destas lesões tem como objetivo primordial e inicial o controlo da infeção. Uma vez controlado o foco séptico, a abordagem segue como descrita anteriormente nas fístulas perianais complexas sem abscesso. Ao exame proctológico sob anestesia, o abscesso deve ser drenado e colocado um seton para prevenir uma recidiva. Em simultâneo, deverá ser instituída antibioterapia profilática com metronidazole ou ciprofloxacina durante 2 semanas^{28,29,38}.

Abcessos perianais sem fístula

A abordagem dos abcessos perianais sem fístula é semelhante às anteriormente descritas. Sendo um potencial foco séptico, com risco de progressão para sépsis, o abcesso deve ser examinado sob anestesia, drenado e, se possível, colocado um seton para drenagem contínua.

Como o abcesso tem origem, normalmente, numa infecção criptoglandular, não é recomendada a escalada terapêutica da DC. O tratamento passa pelo controlo da infecção com cirurgia e antibioterapia ^{27,38}.

Células Germinativas

O uso de células germinativas está a ganhar relevância na área do tratamento das fístulas perianais complexas, principalmente em doentes com DC. O procedimento consiste na injeção de células germinativas mesenquimatosas (de preferência células autólogas) dentro do trajeto fistuloso. As células germinativas modulam a atividade imunológica, num mecanismo semelhante ao de *reset* do sistema imune, diminuindo a inflamação e, ao mesmo tempo, promovendo a regeneração dos tecidos e desintegração da fístula. Existe ainda alguma evidência de que poderá ter efeito positivo nos períodos de remissão. Apesar de ser uma técnica promissora com resultados positivos, os estudos foram feitos em pequenas populações e é necessária ainda maior avaliação para comprovar o seu benefício. No entanto, é reconhecida como uma técnica segura e recomendada, principalmente em casos refratários ou em casos cuja resolução não seja permitida através de cirurgia convencional. ^{28,36,39-42}

Indução e Manutenção da Remissão da DC

Estas duas fases da terapêutica não são apenas aplicadas à doença perianal, mas às diversas manifestações da DC. O objetivo do tratamento é o controlo sintomático, a melhoria da qualidade de vida e a promoção da cicatrização da mucosa. Salienta-se que, no contexto da presença de fístulas perianais, os fármacos biológicos mais estabelecidos são os anti-TNF α , com alguns ensaios clínicos em curso para outros fármacos (anti-interleucinas/integrinas, por exemplo).

De acordo com as *guidelines* da ECCO, a indução da remissão de DC leve a moderada deve ser feita com budenosida ⁴³, enquanto que na doença moderada a grave, a indução deve também incluir corticoterapia sistémica, mas com prednisolona ou metilprednisolona. Apesar de os aminosalicilatos (como a mesalazina) ainda serem utilizados, apresentam menor eficácia que a budenosida, não estando, por isso, recomendados ²⁹. No caso da corticoterapia não surtir efeito, a escalada terapêutica pode ser feita com anticorpos monoclonais anti-TNF α , como o infliximab, adalimumab ou certolizumab. Para potenciar a eficácia do infliximab, pode ser associada uma tiopurina, como a azatioprina ²⁹.

Recentemente, num estudo feito na Alemanha, avançou-se com a possível relação das interleucinas 12 e 23 com a fisiopatologia da DC. Assim, o ustekinumab (anticorpo monoclonal anti-interleucinas 12 e 23) tem sido alvo de novos estudos ⁴⁴. O fármaco tem apresentado também resultados promissores no tratamento na DC perianal, na falência da corticoterapia sistêmica e dos anticorpos anti-TNF α ⁴⁵, não existindo ainda estudos randomizados com grandes populações que reforcem esta possibilidade, nem estudos comparativos do ustekinumab com os anti-TNF α e a corticoterapia ^{29,46}. Outro fármaco que está também a ser estudado e a ganhar relevância na abordagem terapêutica é o vedolizumab, anticorpo monoclonal bloqueador de integrinas específicas do intestino ⁴⁷. Uma característica relevante no uso destes fármacos é a segurança de administração na gravidez ^{48,49}.

Atingindo-se a indução da DC, o clínico deve selecionar a melhor estratégia para a manter. A corticoterapia sistêmica não aparenta ter benefício e tem diversos efeitos laterais para ser mantida a longo prazo, devendo ser reduzida gradualmente até interromper ⁵⁰. Os aminossalicilatos também não têm eficácia a longo prazo, por isso, também não são recomendados para esta fase terapêutica. Assim, nos doentes com DC moderada a grave, é instituída uma tiopurina ou metotrexato como estratégia de manutenção, enquanto que os doentes ligeiros cessam a terapêutica. É importante destacar que, para os doentes que nunca foram medicados com tiopurinas, não está recomendada a sua instituição pela primeira vez com o objetivo de manter a remissão. Por outro lado, é recomendado manter o fármaco usado na indução com tiopurinas ou agentes biológicos (anti-TNF α , ustekinumab e vedolizumab). ²⁹

Prognóstico e *Follow-Up*

Sendo uma doença crónica, o objetivo principal da terapêutica a longo prazo, como já referido, está na manutenção da remissão, prevenindo novos períodos de atividade. Vários fármacos já mostraram a sua eficácia em prevenir as recidivas, em particular, os agentes biológicos^{29,51,52}.

A DCP tem importante impacto na morbilidade dos doentes, sendo que, na decisão das abordagens terapêuticas, devem ser comparados os benefícios e os riscos, entre os quais a formação de cicatrizes, dor crónica, incontinência fecal e infeções com formação de abscesso¹⁸. A recorrência da doença perianal é também uma realidade a ter em conta, com a possibilidade de necessitar de intervenções mais invasivas, como a proctectomia ou colectomia. A doença perianal está normalmente associada a pior prognóstico na evolução da DC.

A abordagem completa e multidisciplinar, incluindo terapias médicas e cirúrgicas, tem demonstrado grande eficácia no alívio de sintomas, redução da supuração e cicatrização de fístulas²⁷. Os doentes devem ser seguidos regularmente, principalmente para otimizar as terapêuticas instituídas, vigiar a evolução da doença, controlar o estado de atividade/remissão da doença e monitorizar os efeitos secundários/toxicidades. O intervalo de tempo entre consultas será definido pelo clínico, tendo em conta o doente, as manifestações e as terapêuticas instituídas²⁹.

Por último, resta salientar que os estudos sobre o *follow-up* da doença apontam para um maior risco de desenvolver diversas neoplasias, como o cancro colorretal e o linfoma não-Hodgkin, o que alerta para a necessidade de avaliação regular e diagnóstico precoce destas doenças. Existe ainda alguma evidência para tumores do fígado, pâncreas, pulmão, próstata, testicular, renal e carcinoma espinocelular^{53,54}.

Outras Manifestações

Apesar de este trabalho estar focado essencialmente na DCP fistulizante, a DC tem outras manifestações perianais, que não são igualmente típicas, mas que o avaliador deve ter em conta durante o raciocínio clínico.

Mariscas

As mariscas são irregularidades da pele à volta da região anal e podem ser definidas de tipo 1 ou 2. São bastante comuns na doença perianal, podem ou não ter hemorroidas associadas e podem ser sinalizadoras de um problema oculto. O tipo 1 descreve as “orelhas de elefante”, geralmente sem patologia adjacente, que se mostram sem dor, compressíveis e sem sinais de inflamação. Por outro lado, o segundo tipo de mariscas costuma estar associado a fístulas ou

abcessos ocultos, com superfície inflamada, dura, dolorosa e, por vezes, cianótica ou ruborizada. É possível recorrer à terapêutica cirúrgica, mas não está recomendada pelos riscos de morbilidade associada. Apesar de a biópsia destas lesões não estar recomendada, existe alguma evidência de que possam auxiliar no diagnóstico da DC, tendo elevado grau de formação de granulomas na sua histologia. ^{8,12,55}

Fissuras anais

As fissuras anais associadas à DC evoluem normalmente de uma úlcera de Crohn superficial, enquanto que as fissuras anais normais resultam normalmente da hipertonia do esfíncter anal e trauma defecatório. Assim, um doente que apresente fissuras fora da linha média ou fissuras múltiplas deve ser avaliado para DC ¹².

Hemorroidas

As hemorroidas são um diagnóstico diferencial importante de mariscas. A prevalência das hemorroidas na DC é inferior à população em geral, no entanto, a DC tem mau prognóstico no tratamento destas lesões, sendo uma contraindicação relativa às terapêuticas dirigidas por estarem muito associadas a má cicatrização e a maior necessidade de novas cirurgias, mais invasivas. ^{8,12}

Estenose Anal

A estenose anal é uma apresentação comum da DC muito avançada, já com uma longa história de inflamação das mucosas e subsequente fibrose com sintomas obstrutivos, de urgência ou incontinência. Estes doentes devem ser avaliados sob anestesia e o tratamento passa por dilatação forçada ou por proctotomia. ^{8,12,27}

Fístulas Retovaginais e Colovesicais

Estas fístulas são semelhantes às perianais anteriormente descritas, mas têm como característica principal a formação da fístula a partir da mucosa anal para uma estrutura diferente da superfície epitelial cutânea, nomeadamente, para a vagina ou bexiga, causando sintomatologia associada a estes atingimentos, especialmente de drenagem. São raras, bastante complexas, exigindo a abordagem de uma equipa multidisciplinar e uma extensa avaliação da lesão. As fístulas retovaginais e colovesicais estão relacionadas com maiores complicações, de acordo com as diferentes estruturas envolvidas. ²⁷

Integração do Caso Clínico

Resumo do Caso Clínico

O caso clínico escolhido diz respeito a um doente de 24 anos, sem antecedentes de relevo e internado por um quadro de diarreia com sangue vivo, dor abdominal em cólica, náuseas e vômitos, concomitante com o aparecimento de eritema nodoso, culminando no diagnóstico de DC (Montreal A2L2B1), sem evidência de doença perianal. Iniciou terapêutica de indução com corticoterapia e manutenção de remissão com azatioprina, que manteve durante alguns meses. Desenvolveu intolerância gastrointestinal à azatioprina com subsequente perda de seguimento por abandono das consultas e tratamento. Mais de um ano depois da sua última consulta, é admitido no SU por dor na região anal e é identificado, em ecografia endoanal, um trajeto fistuloso perianal complexo e transesfincteriano, com componente supraelevador e abscesso perianal concomitante. Fez controlo do foco séptico com antibioterapia, com posterior demonstração imagiológica da resolução do abscesso, mantendo-se a fístula complexa com sinais de atividade. Iniciou terapêutica combinada com metotrexato e infliximab, com evolução favorável da clínica e objetivação imagiológica da regressão da fístula e sem sinais inflamatórios.

Comentário

Este caso clínico descreve o diagnóstico e evolução da DC num doente jovem, num dos intervalos de idade habituais para as primeiras manifestações da doença e com uma clínica típica de colite. Mais de um ano após o diagnóstico, volta por exacerbação da DC com envolvimento perianal com fístula complexa e abscesso perianal associado, estando de acordo com a epidemiologia da doença, apesar de a localização não ser a mais típica.

Este caso ganha relevância pelo abandono das consultas e da vigilância, evidenciando a importância do seguimento regular e habitual destes doentes pelo gastroenterologista, tendo em conta as características da doença, nomeadamente, as manifestações, as fases de atividade e remissão, os fármacos utilizados, a sua toxicidade e efeitos laterais. Após todos os cuidados ao diagnóstico, este doente iniciou uma terapêutica de manutenção, que não tolerou por efeitos secundários e interrompeu. Mais tarde, a doença evoluiu para uma forma perianal, descrita com mau prognóstico. A abordagem foi adequada, com avaliação analítica e diagnóstico rápido de foco séptico, com início da antibioterapia imediata e, depois de resolvido, reinstituiu-se a terapêutica combinada com Anti-TNF α .

Como resultado da cooperação do doente e o seu correto acompanhamento, foi conseguida a regressão da fístula, a ausência de atividade da doença e uma evidente melhoria da qualidade de vida.

A abordagem preconizada nas *guidelines* e nas orientações foi seguida e o doente evoluiu favoravelmente e sem intercorrências, constatando-se a reentrada da doença na fase remissiva. A prescrição do metotrexato potenciou o efeito do infliximab na indução e manutenção da remissão, sendo uma dupla terapêutica recomendada pela ECCO ²⁹.

Conclusão

Nos últimos anos, assistiu-se a enormes avanços na tecnologia e na ciência da investigação da DC. Tendo uma fisiopatologia ainda muito pouco definida, cada investigação e estudo ajudam a compreender melhor a doença e as melhores formas de a gerir e tratar. A DC apresenta um vasto índice de manifestações e a sua investigação exige um alto índice de suspeita. Sendo esta doença já típica para o médico gastroenterologista, a rápida identificação de lesões e manifestações suspeitas permitem a orientação eficaz deste tipo de doentes, evitando riscos desnecessários.

A prevenção e o despiste de outras infeções são também importantes na doença e nas opções terapêuticas que estão disponíveis, quer estejam diretamente relacionadas com a DC ou possam a vir a ser despoletadas pelos efeitos laterais das terapêuticas imunológicas da DC.

Um dos principais indicadores de mau prognóstico da DC é o atingimento perianal, nomeadamente, o de natureza fistulizante, tendo um potencial impacto negativo na qualidade de vida do doente (no caso analisado, a possível consequência de incontinência fecal num jovem de 24 anos).

Por último, destaca-se que os avanços das investigações nesta área abrem um leque cada vez maior de opções de tratamento para a DC e de perspectivas de evolução da doença, havendo ainda muitos estudos que deverão ser realizados no futuro.

Tabelas

Tabela I – Adaptado da Classificação da Doença de Crohn de Vienna (1998) e Montreal (2006) ⁵⁶

	Vienna	Montreal
Idade ao Diagnóstico	A1: < 40 anos	A1: < 16 anos
	A2: > 40 anos	A2: entre 17 e 40 anos
		A3: > 40 anos
Localização	L1: Ileal	L1: Ileal
	L2: Cólica	L2: Cólica
	L3: Ileocólica	L3: Ileocólica
	L4: Superior	L4: Superior isolado *
Comportamento	B1: Não estenosante, não penetrante	B1: Não estenosante, não penetrante
	B2: Estenosante	B2: Estenosante
	B3: Penetrante	B3: Penetrante
		p: modificador de doença perianal **
*L4: modificador, pode ser adicionado a L1-L3 e que indica atingimento do sistema gastrointestinal superior.		
** "p" é adicionado à classificação B1-B3 quando existe doença perianal		

Figuras

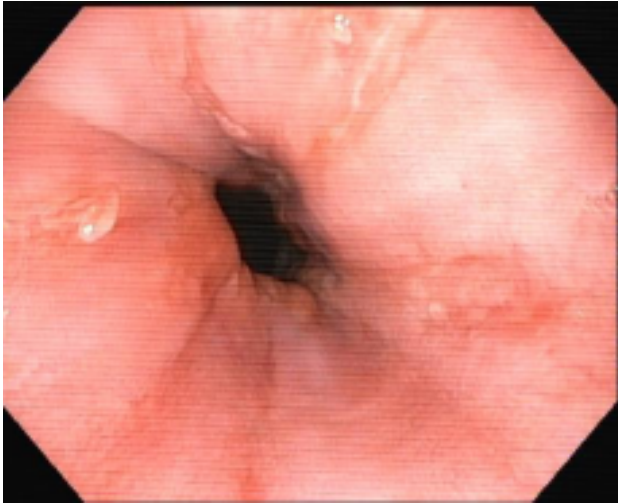


Figura 1 – Endoscopia Digestiva Alta – Esófago com erosões maiores que 5 mm no esófago distal, não confluentes

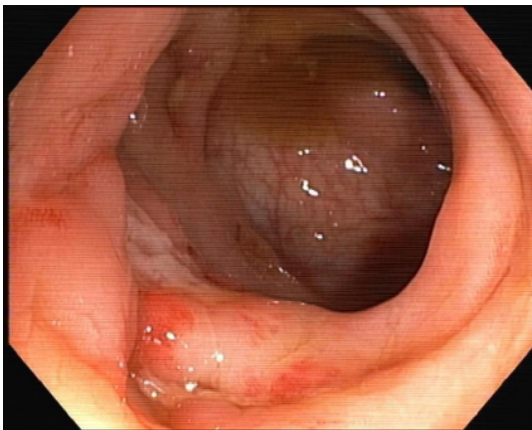


Figura 2 – Imagens da Ileocolonosopia.

2.1 – Cólon Sigmóide com áreas de mucosa congestiva com úlceras pleomórficas

2.2 – Ângulo Hepático com Úlceras Plemórficas sem continuidade

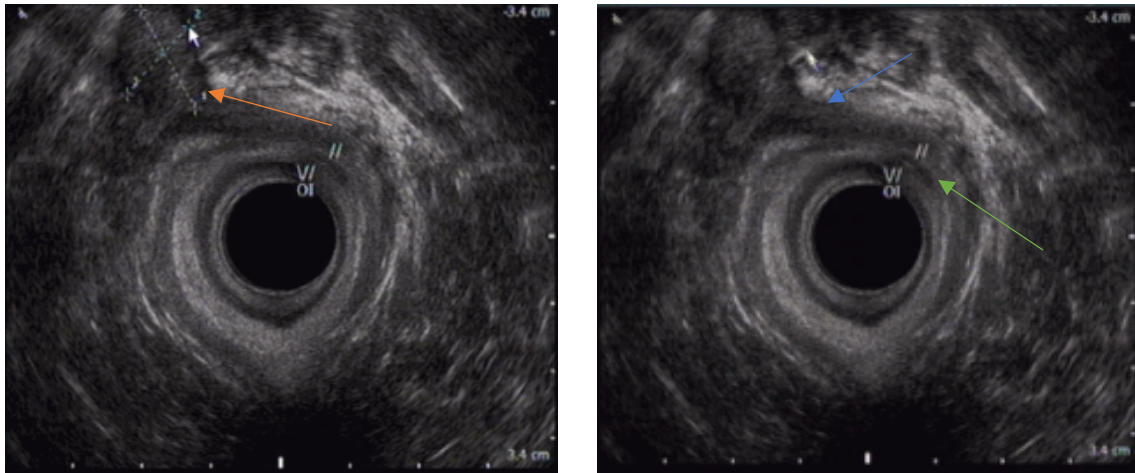


Figura 3 – Ecografia Endoanal Tridimensional. Trajeto fistuloso e a abertura do orifício interno às 13 horas, com identificação de abscesso contralateral de 16,3 e 13,3 mm. A seta laranja aponta para o abscesso identificado, a seta azul para o orifício de entrada do trajeto fistuloso e a seta verde aponta a comunicação do trajeto fistuloso ao abscesso.

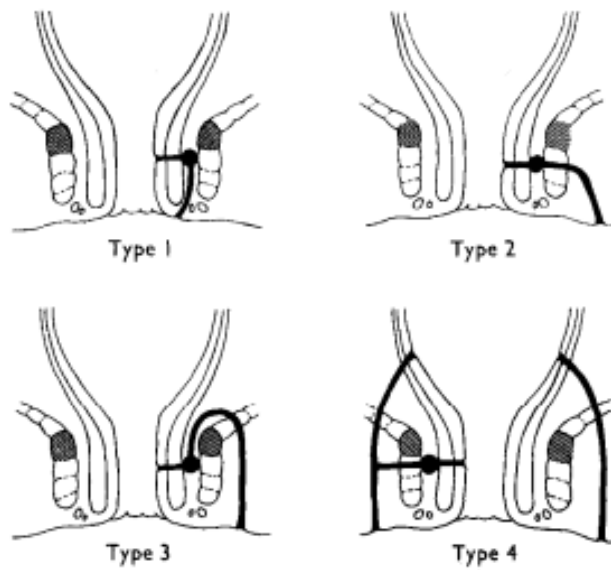


Figura 4 – Adaptado da Classificação de Parks sobre Fístulas Anais. Tipo 1 – Fístulas interesfincterianas; Tipo 2 – Fístulas transesfincterianas; Tipo 3 – Fístulas supraesfincterianas; Tipo 4 – Fístulas extra-esfincterianas²².

Anexos

Anexo 1 – Autorizações e pareceres

Anexo 1.1



Exmo. Sr. Nuno Cerejeira

Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Caso Clínico - MIM - “Doença de Crohn Anal – do Diagnóstico à Terapêutica” – N/ REF.º 2020.268(CC-DEFI/213-CE)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Gastrenterologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal Nuno Fontes, estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUP|ICBAS, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
08 ABR. 2021

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª RITA MOREIRA
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr.ª RITA VELOSO
Diretor Clínico	Vogal Executiva
Enf.ª EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Diretor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

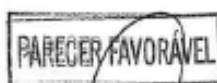
Anexo 1.2

APRECIAÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE CASO CLÍNICO - MIM

Título: "Doença de Crohn Perianal – do Diagnóstico à Terapêutica"	Ref.º: 2020.268(CC-DEFI/213-CE)
	Investigador: Nuno Cerejeira Estudante do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: ☒ NÃO SE APLICA ☐ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: ☒ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 06 ABR. 2021 Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHUP
--	---

Deferido pelo RAI (Responsável pelo Acesso à Informação) a 27 de março de 2021.



06 ABR. 2021

Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Em conformidade. Pode ser autorizado,

Dr.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI
Luísa Lobato
Diretora do DEFI
30/03/2021

* Deve lê-se "anal" em vez de "perianal"; corrigido também no folho autógrafo CA data 13/04/2021

JAP



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE

centro hospitalar
do Porto



COMISSÃO DE ÉTICA CHUP / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 13 / 1 / 2021	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Doença de Crohn Anal – do Diagnóstico à Terapêutica"		Ref.: 2020.268(CC-DEF/213-CE)
Protocolo/Versão: CC MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Nuno Fontes Serviço de Gastrenterologia - CHUP

A Comissão de Ética CHUP / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **CC-MIM** acima referenciado:

Ouvindo o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUP / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Anibal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª ~~Doutora Margarida Araújo~~, Prof.ª ~~Doutora Maria Strecht~~, Prof.ª ~~Doutora Paula Cristina Pereira~~.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior,

Data 13 / 1 / 2021

O Presidente da Comissão de Ética CHUP / ICBAS

Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Bibliografia

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103.
2. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235-241.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Elsevier Health Sciences; 2020.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-1605.
5. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
6. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-1755.
7. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;11(1):3-25.
8. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn's Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2019;32.
9. Hokkanen SR, Boxall N, Khalid JM, Bennett D, Patel H. Prevalence of anal fistula in the United Kingdom. *World J Clin Cases.* 2019;7(14):1795-1804.
10. Kotze PG, Shen B, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut.* 2018;67(6):1181-1194.
11. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1508-1530.
12. Zalieckas JM. Treatment of perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):391-397.
13. Lewis RT, Maron DJ. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2010;90(1):83-97, Table of Contents.
14. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980;21(6):525-527.
15. Safar B, Sands D. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007;20(4):282-293.
16. Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1981;24(1):22-24.
17. Harb WJ. Crohn's Disease of the Colon, Rectum, and Anus. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1195-1210, vi.
18. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):737-752.
19. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8-15.
20. Scharl M, Rogler G, Biedermann L. Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(7):e106.
21. Bataille F, Klebl F, Rümmele P, et al. Morphological characterisation of Crohn's disease fistulae. *Gut.* 2004;53(9):1314-1321.
22. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63(1):1-12.
23. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):652-664.
24. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-880.

25. Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL. Perianal Crohn's disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:39-46.
26. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(2):135-149.
27. Bitton A, Fichera A. Perianal Crohn disease. 2019, 2020.
28. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(2):155-168.
29. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(1):4-22.
30. Judge TA, Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):421-454, xi-xii.
31. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015;16(2):58-66.
32. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):17-24.
33. Abcarian H. Anorectal infection: abscess-fistula. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24(1):14-21.
34. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(2):98-103.
35. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):577-583.
36. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1879-1892.
37. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):1-13.
38. Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: A randomized single blind clinical trial. *Surgery*. 2017;162(5):1017-1025.
39. Choi S, Jeon BG, Chae G, Lee SJ. The clinical efficacy of stem cell therapy for complex perianal fistulas: a meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019;23(5):411-427.
40. Ciccocioppo R, Klersy C, Leffler DA, Rogers R, Bennett D, Corazza GR. Systematic review with meta-analysis: Safety and efficacy of local injections of mesenchymal stem cells in perianal fistulas. *JGH Open*. 2019;3(3):249-260.
41. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(5):629-640.
42. Qiu Y, Li MY, Feng T, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):136.
43. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
44. Jefremow A, Neurath MF. All are Equal, Some are More Equal: Targeting IL 12 and 23 in IBD - A Clinical Perspective. *Immunotargets Ther*. 2020;9:289-297.
45. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(4):394-409.

46. Attauabi M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2020;1-6.
47. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721.
48. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020.
49. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
50. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):Cd000301.
51. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1236-1247.
52. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
53. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. 2009;20(3):574-580.
54. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599-613.
55. Bonheur JL, Braunstein J, Korelitz BI, Panagopoulos G. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1236-1239.
56. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753.