

Mestrado Integrado em Medicina

---

**DOENÇA DE CROHN DE PADRÃO PENETRANTE COM  
FISTULIZAÇÃO PERIANAL COMPLEXA  
– RELATO DE UM CASO**

Joana de Araújo Campos Malta

**Orientador**

Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Porto, 2010

**Resumo** A abordagem da doença de Crohn (DC), pelas diferentes manifestações clínicas e respostas à terapêutica, torna-se um desafio para os clínicos. É descrito o caso clínico de uma mulher com diagnóstico de DC aos 16 anos, com padrão penetrante e atingimento predominante cólico e com doença perianal complexa, cuja evolução corticodependente e recidivante, apesar da optimização da terapêutica médica, culminou em coloproctomia total aos 28 anos. A abordagem terapêutica deve ser sempre individualizada, mas também, tanto quanto possível, orientada e sustentada pela evidência.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn, fístula perianal, coloproctomia total

## **Introdução**

A DC embora cause sempre inflamação crónica do tubo digestivo pode assumir diferentes comportamentos, sendo que, o comportamento penetrante tem grande potencial de fistulização. As fístulas perianais são uma causa significativa de morbilidade em indivíduos com esta doença. A terapêutica desta doença é primariamente médica, contando com o advento de novos fármacos. Apesar do tratamento conservador, estima-se, segundo Gardiner e Dasari (2007) e Lakatos e Lakatos (2010) que mais de 70% dos doentes, ao longo da história da sua doença, necessite de qualquer tipo de tratamento cirúrgico para remissão dos sintomas, sobretudo aqueles com doença severa.

## **Caso clínico**

A.S, sexo feminino, iniciou em 1994, aos 16 anos de idade, um quadro de diarreia matinal e nocturna que, agravou progressivamente com a presença de muco e sangue, dores abdominais do tipo cólica, proctalgia, febre e emagrecimento acentuado, motivando vários internamentos no Hospital de Vila Flor e de Mirandela. A investigação com enteroclise, clister opaco e colonoscopia com biópsia permitiu estabelecer o diagnóstico, em 1995, de DC ileo-cólica, com atingimento predominante do cólon esquerdo.

Iniciou terapêutica com prednisolona 60mg/dia *per os*, polivitamínico, cálcio e ferro. No espaço de um mês melhorou clínica e analiticamente e procedeu-se à redução lenta e progressiva da corticoterapia, iniciando de seguida mesalamina (5-ASA) 3g/dia, *per os*.

No início de 1996, mantendo-se clinicamente bem, efectuou uma nova colonoscopia de controlo que evidenciava ainda edema e congestão da mucosa. Tendo em conta o aspecto cunshigóide da doente e, face às lesões aparentemente limitadas ao cólon esquerdo, decidiu-se realizar tratamento tópico com enemas de betametasona, em períodos de agudização, mantendo a mesma dose de 5-ASA.

Em 1997, aos 19 anos de idade, apesar da manutenção da terapêutica, a situação clínica da doente agravou: aumentou o número de dejectões diárias, sendo estas frequentemente com sangue, dores abdominais e náuseas. Repetiu enteroclise que não evidenciou quaisquer lesões e colonoscopia que mostrou áreas de congestão e edema com ulceração limitadas ao cólon esquerdo, sem zonas de estenose ou ulceração profunda. Manteve a 5-ASA e reiniciou corticoterapia sistémica, com controlo clínico e bioquímico.

Dois anos após a doente iniciou tratamento com azatioprina (AZA), por evolução corticodependente, com a qual teve uma evolução favorável da doença luminal.

Em 2002 surgiram manifestações anais, com uma fissura anal atípica de grandes dimensões e estenose anal. Nesta altura a colonoscopia mostrava doença de Crohn pancólica quiescente. Realizou uma ressonância magnética nuclear (RMN) que mostrava acentuado espessamento da parede da porção distal do recto e do canal anal, densificação da gordura da loca rectal e um acentuado processo inflamatório envolvendo a vertente posterior da vagina, não havendo um plano de clivagem em relação à parede anterior do recto. Existia também obliteração do plano adiposo de clivagem entre a parede anterior da vagina e pavimento vesical.

Em 2004, com 26 anos, é enviada à consulta de Gastrenterologia do Hospital de Santo António com crise moderada a grave com 1 mês de evolução, com clínica de tenesmo, emissão de fezes líquidas pela vagina, proctalgia intensa na posição sentada e dor abdominal ligeira a moderada, tipo cólica, nos quadrantes esquerdos; apirética. Ao exame proctológico: mariscas hipertróficas; extensa ulceração profunda a nível do sulco internadegueiro com bordos elevados; canal anal estenosado e endurecido com orifício de fístula para a vagina; dor ao toque. Efectuou uma colonoscopia total que mostrava doença de Crohn pancólica, com proctite severa. Realiza uma ecoendoscopia ano-rectal que revelou fístulas interesfincterianas, fístulas transesfincterianas e fístula recto-vaginal. Analiticamente, neutropenia ligeira, anemia macrocítica com vitamina B12 e ácido fólico normais, ferropenia ligeira; velocidade de sedimentação (VS) de 79 mm na 1ª hora, proteína C reactiva (PCR) de 0,64. No estudo imunológico a pesquisa de anticorpos perinucleares contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo (p-ANCA) e de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) foi negativa. Foi realizada curetagem de úlcera recto-anal que comunica com o cóccix e colocados fios de drenagem, 7 *setons* nos trajectos fistulosos e dilatação do recto distal (últimos 2-3 cm) com velas de Hegar. Decidiu-se a redução progressiva da dose de AZA (até 50mg/dia) com melhoria dos valores hematológicos (normalização dos leucócitos, manutenção dos valores de hemoglobina) e corticoterapia rectal em espuma e 5-ASA em supositório, suplementos de ferro e ácido fólico. Após abordagem cirúrgica anal, exclusão de quadro infeccioso e pesquisa de

tuberculose lactente negativa, em 2004, a doente iniciou terapêutica biológica com infliximab, na dose de 5mg/kg, intravenoso (indução e posteriormente manutenção de 8/8 semanas).

Apesar da escalada terapêutica médica e da abordagem cirúrgica realizada, há agravamento progressivo da doença perianal. Realizou RMN, em 2005, que mostrou uma extensa inflamação do sacro e osteomielite do cóccix.

Pela presença de doença perianal fistulizante grave, refractária a terapêutica médica, é proposto à doente terapêutica cirúrgica: coloproctectomia total com ileostomia definitiva. A doente recusa inicialmente a proposta e, por este motivo, decide-se realizar apenas uma ileostomia temporária, mantendo terapêutica com AZA na 75mg/dia e infliximab de 8/8 semanas. Foi referida, pela doente, uma melhoria da qualidade de vida de imediato.

Um mês após a cirurgia realizou uma ecografia endoanal que revelou envolvimento grave da região perianal: doença fistulizante complexa - fístula transesfincteriana ao nível do canal anal superior, na transição do quadrante posterior/lateral esquerdo adjacente, com trajecto em semi-ferradura para a fossa isquio-anal direita; outra fístula entre a transição ano-rectal e a parede posterior da vagina; outras duas fístulas interesfincterianas no quadrante esquerdo do canal anal médio, com *seton* que cruzam a porção subcutânea do músculo esfíncter anal externo - e fragmentação do músculo esfíncter anal interno no canal anal médio. Sem evidência de abscessos.

Em 2006 manteve períodos de agudização da doença, com internamentos por diarreia aquosa pela ileostomia e vômitos, até que em Agosto do ano seguinte a doente aceitou a cirurgia proposta inicialmente, realizando uma coloproctectomia total com ileostomia definitiva.

Um mês após a cirurgia, é internada por queixas de dor no flanco direito com irradiação para a fossa ilíaca direita e ileostomia menos funcionante. Analiticamente com leucocitúria, hematúria e PCR de 20. Na tomografia computadorizada apresenta uma colecção abcedada pélvica, multiloculada, hidronefrose direita e uma solução de continuidade da pele na fossa ilíaca direita. Com a colaboração da Urologia conclui-se não ser necessária derivação urinária por se tratar de um processo reactivo.

Em consultas de seguimento, verificou-se resolução dos abscessos, da hidronefrose e encerramento de fístula enterocutânea confirmado por fistulografia, bem como resolução da ferida operatória.

Quatro meses após a cirurgia, fez a última injeção de infliximab e manteve AZA na dose de 75 mg/dia.

Progressivamente, após a cirurgia, assistiu-se a uma melhoria progressiva da doença perianal, com encerramento de todos os trajectos fistulosos e resolução da ferida operatória.

## Discussão

A DC é uma doença inflamatória crónica multissistémica que afecta, primariamente, qualquer região do tracto gastrointestinal. É caracterizada por ser focal, assimétrica, transmural e, ocasionalmente, granulomatosa. A sua incidência e a prevalência têm vindo a aumentar, por razões que se desconhecem. Os dados epidemiológicos disponíveis nos Estados Unidos da América são similares aos de outros países ocidentais, sendo estimada, de acordo com Loftus (2004), uma incidência de 5/100 000 e uma prevalência 50/100 000. A DC é diagnosticada principalmente em jovens, na faixa etária dos 15 aos 30 anos, no entanto, pode surgir em qualquer idade. O estudo de Loftus *et al* (1998) aponta para um risco aumentado em mulheres, com uma proporção de mulheres para homens de 1,2:1.

A heterogeneidade de manifestações, o curso insidioso e a sobreposição de sintomas podem dificultar o diagnóstico. Na ausência de critérios e de exames complementares de diagnóstico *gold standard* para o diagnóstico de DC, este fica dependente de um conjunto de dados clínicos compatíveis com a doença e da demonstração de lesões inflamatórias crónicas do tracto gastrointestinal, através de exames complementares de diagnóstico (Feldman *et al*, 2006).

Uma vez considerado o diagnóstico de DC, a investigação etiológica deve compreender a exclusão de inúmeros diagnósticos diferenciais, cuja apresentação clínica inclui, mais comumente, diarreia crónica ou nocturna, dor abdominal, perda ponderal, febre e manifestações perianais. Outras doenças inflamatórias intestinais (infecciosas, isquémicas, induzidas por medicamentos ou radiação) ou doenças idiopáticas intestinais (colite ulcerosa (CU), doença celíaca) e a síndrome do intestino irritável, fazem parte dos diagnósticos diferenciais. A presença de leucócitos fecais ou, mais recentemente, da calprotectina e lactoferrina são meios óptimos para confirmar a presença de inflamação intestinal, assim como a subida de marcadores de fase aguda. Na presença de diarreia aquando à apresentação ou recidiva, deve ser feita a pesquisa de patógenos entéricos, parasitas e da toxina do *Clostridium difficile*. Os estudos baritados do tracto gastrointestinal, a endoscopia e a histopatologia permitem fundamentar o diagnóstico da DC. Os exames contrastados com bário do tracto digestivo permitem localizar a doença e evidenciar sinais de inflamação activa. A colonoscopia total tem a vantagem de permitir a visualização directa da mucosa e avaliar o padrão de distribuição das lesões. Concomitantemente, podem ser feitas biópsias dos locais de envolvimento e de não envolvimento da doença para exame anatomo-patológico (Feldman *et al*, 2006). A morfologia dos segmentos afectados inclui um mesentério espessado, edemaciado e, por vezes, fibrótico, com possibilidade de estreitamento do lúmen. O achado clássico da DC é o limite nítido entre os segmentos doentes e os adjacentes não envolvidos, lembrando um

padrão “em pedra da calçada”. Quando totalmente estabelecida, a histopatologia típica da DC inclui o envolvimento transmural bem delimitado do intestino, presença de granulomas não-caseosos e aparecimento de fissuras que dão origem a fístulas (Kumar e Abbas, 2005).

O íleo e o cólon são os locais mais frequentemente afectados. Quando a doença inflamatória intestinal está limitada ao cólon, o principal diagnóstico diferencial é a CU. Apesar de ambas as doenças inflamatórias partilharem dados epidemiológicos e manifestações clínicas semelhantes, a distinção é importante para a instituição de terapêutica e prognóstico. Para além de uma série de dados morfológicos e histopatológicos dos órgãos afectados, os marcadores imunológicos p-ANCA e ASCA têm sido estudados como meio de distinção entre as duas entidades. Não sendo exclusivos de cada uma das entidades, verificou-se que o ASCA correlaciona-se com a DC, sendo positivo em até 76% dos casos e o p-ANCA com a CU, com positividade em até 65%. Em particular, na DC, o marcador ASCA, pela sua baixa sensibilidade, não faz o diagnóstico de DC, isoladamente. Considera-se um dado adicional ao diagnóstico, associado a mau prognóstico: doentes com ASCA positivo tendem a necessitar de cirurgia mais cedo e com maior frequência (Feldman *et al*, 2006).

Como defende Lichtenstein *et al* (2009), as opções terapêuticas dependem largamente da localização e da actividade da doença, bem como da presença de complicações associadas. A dificuldade na determinação da actividade da doença advém da existência da heterogeneidade de comportamentos da mesma. O desenvolvimento de índices de actividade da doença, surgiram na tentativa de obter dados reprodutíveis sobre o bem-estar dos doentes em estudos clínicos, mas na prática clínica não têm tido aplicação. De acordo com a actividade da doença, a terapêutica médica pode ter o intuito de induzir ou manter a remissão clínica. Deverá ser individualizada e ter em conta a resposta e tolerância à terapêutica instituída anteriormente. Esta doente manifestou no início uma doença predominantemente cólica, sem complicações, responsiva à corticoterapia, 60mg/dia, em fase aguda. A instituição de prednisona, 0,5-0,75mg/kg/dia (ou 40mg/dia), de acordo com Benchimol *et al* (2008), apresenta taxas de remissão clínica de 50% em 17 semanas, sendo que, aumentando as doses para 1mg/kg/dia, as taxas de remissão aumentam significativamente para 83%. Os corticosteróides não mostraram eficácia, no estudo de Munkholm *et al* (1994), na prevenção de recidivas e, por isso, não estão indicados como terapêutica de manutenção.

Como terapêutica de manutenção, foi prescrita a esta doente, após a remissão de sintomas, a 5-ASA, um aminosalicilato. Apesar de, na prática clínica corrente, este fármaco ser extensamente prescrito na DC para prevenção de agudizações, não existe, de facto, uma evidência forte que fundamente esta prática, segundo a meta-análise de Hanauer *et al* (2004). Em teoria, os efeitos terapêuticos da 5-ASA dependem da sua libertação a nível do local

afectado e, por isso, foram criados revestimentos que permitem controlar o local de libertação do princípio activo. A escolha da formulação da 5-ASA a instituir varia de acordo com o local de atingimento da doença. O Asacol, na dose de 3,2 g/dia é eficaz na DC ileocólica ou exclusivamente cólica e o Pentasa, na dose de 4g/dia mostrou ser efectivo na ileíte, ileocolite e na colite da DC (Singleton *et al*, 1993).

Esta doente manteve terapêutica com 5-ASA por 4 anos e, apesar disso, teve períodos de recidiva dos sintomas que respondiam apenas à corticoterapia, inicialmente tópica (enemas) e, mais tarde, sistémica. A realização de enemas de betametasona, que evita os efeitos sistémicos dos corticosteróides, que já eram visíveis na doente (aparência cushingóide), mostrou-se eficaz no controlo das agudizações desta doente, por cerca de um ano. No entanto, a eficácia desta terapêutica ainda não foi avaliada em doentes com DC limitada ao cólon distal, como referido em Lichtenstein *et al* (2009).

Mais de 50% dos doentes tratados com corticosteróides, em fase aguda, desenvolvem uma corticodependência ou uma corticorresistência, particularmente os fumadores e os doentes com atingimento predominante do cólon (Franchimont *et al* , 1998). Perante a evolução corticodependente, ou seja, cuja remissão dependia da administração de corticosteróides e, atendendo à preocupação com os efeitos laterais da corticoterapia de longo termo, foi introduzida a AZA. As tiopurinas, AZA ou a 6-mercaptopurina (6-MP), quando utilizadas como terapêutica adjuvante à corticoterapia, em fase aguda da doença, permitem a remissão clínica com doses inferiores de corticosteróides. Na doença activa, a meta-análise de Pearson *et al* (1995) comprovou a eficácia da AZA em comparação com placebo com uma *odds ratio* de resposta de 3,09 (95% de intervalo de confiança). O seu início de acção lento impede que este fármaco seja instituído isoladamente em períodos de exacerbação. Como terapêutica de manutenção, também existe evidência sustentada, sendo que a dose recomendada situa-se entre os 2 e os 2,5mg/kg/dia (Dignass *et al*, 2010). O aumento dos metabolitos activos 6-TNG está associado a uma maior actividade farmacológica e maior toxicidade do fármaco, pelo que o seu doseamento pode ser um dado precioso na monitorização. De acordo com Dignass *et al*, (2010), em doentes em recidiva de sintomas que necessitem de um ajuste da dose de tiopurina, é possível aumentar a dose até que ocorra leucopenia ou de acordo com o doseamento de 6-TNG. Nesta doente, foi necessário a redução da dose de AZA para 50mg/dia devido a supressão medular (anemia e neutropenia). Está recomendado hemograma completo semanal nas primeiras 8 semanas de tratamento e, de seguida, trimestralmente, não havendo evidência de que esta vigilância seja custo-efectiva (Dignass *et al*, 2010). O estudo que correlaciona a leucopenia com a resposta à terapêutica de Colonna *et al* (1994), demonstrou

que os doentes que atingem leucopenia moderada respondem melhor à terapêutica. Porém, a leucopenia não é obrigatória para atingir uma resposta terapêutica.

O metotrexato está indicado nas mesmas situações que as tiopurinas, no entanto, é consensual que esteja reservado a casos de doença activa em que há intolerância ou que não responde às tiopurinas (Dignass *et al*, 2010).

Neste caso clínico a doente apresenta as primeiras manifestações anais após 8 anos de doença. A incidência de DC anal varia, conforme os estudos, de 13 a 43%, e está associada a um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, como referido na declaração de posição do American Gastroenterological Association (2003). A DC anal é mais comum quando o cólon e, particularmente, o recto estão envolvidos. A DC anal compreende lesões tipo úlceras, fissuras, que são frequentemente atípicas e indolores, fístulas e abscessos, mariscas hipertróficas, estenoses ano-rectais e carcinoma (Szurowska *et al*, 2007). Nesta doente, a DC anal evoluiu para uma proctite severa, congregando ambos os padrões de doença fistulizante e estenose anal. A doente apresentava tanto fístulas externas - fístulas perianais-, como uma fístula interna - recto-vaginal. As fístulas rectovaginais ocorrem numa frequência, segundo Taxonera *et al* (2009), de 23%. Este tipo de fístula permite a passagem de fezes, gases intestinais e secreções purulentas para a vagina, provocando um grande desconforto à doente e, frequentemente, dispareunia e dor perianal, e causando infecções genitourinárias recorrentes (Andreani *et al*, 2007). As fístulas perianais são as manifestações mais comuns da DC anal, com uma frequência de 15 a 35%, segundo Feldman *et al* (2006). A classificação mais completa de fístulas perianais foi proposta por Parks (1961) que, de acordo com a relação que têm com o esfíncter anal externo, divide as fístulas perianais em interesfincterianas (as mais comuns), transesfincterianas, supra-esfincterianas e extra-esfincterianas. Esta classificação, porém, está limitada por não considerar a presença de abscessos ou trajectos secundários, mesmo sendo essa informação de extrema importância clínica. A classificação modificada de Parks, proposta pela American Gastroenterological Association (AGA), divide-as em fístulas perianais simples e complexas. As fístulas perianais simples são baixas (superficiais, interesfincterianas baixas ou transefincterianas baixas), têm um único orifício externo e não estão associadas a abscessos ou a conexões à vagina ou bexiga, estenose rectal ou proctite macroscópica. Por seu turno, as fístulas complexas são altas (interesfincterianas altas, transesfincterianas altas, supra-esfincterianas altas ou extra-esfincterianas altas) e/ou têm mais do que um orifício externo e podem estar associados a trajectos à vagina ou bexiga, estenose rectal ou proctite macroscópica. Esta classificação tem maior interesse na prática clínica uma vez que, a sua localização anatómica está intimamente relacionada com a sua abordagem e resposta à terapêutica (Taxonera *et al*, 2009). Assim, é necessária uma avaliação



adequada que defina a localização do orifício interno, o trajecto primário da fístula, a presença de trajectos secundários e a associação a abscesso concomitante. A fistulografia, apesar de permitir demonstrar a existência de fístulas, não permite mostrar a sua relação com os músculos esfínteres anais. A colonoscopia permite determinar a presença de inflamação macroscópica e de estenose ano-rectal. A AGA recomenda que o estudo seja complementado por um exame da região anal sob anestesia, RMN pélvica e ecografia ano-rectal (Taxonera *et al*, 2009). O exame da região anal sob anestesia é considerado, pela maioria dos cirurgiões, como o *gold standard*, tendo uma acuidade de 90% no diagnóstico e classificação de fístulas perianais e abscessos, tal como descrito em Taxonera *et al* (2009). A anestesia justifica-se pela dor que provoca. Para auxiliar na identificação do trajecto podem ser injectados corantes (azul de metileno) ou água oxigenada. Por vezes, o orifício interno não é discernível devido ao edema do aparelho esfinteriano. Através da regra de Goodsall (1900) é possível prever a localização do orifício interno. Fístulas com orifício externo posterior a uma linha imaginária transversal através do canal anal têm a sua cripta de origem na linha média posterior. Fístulas com orifício externo anterior a essa linha tendem a corresponder a trajectos orientados radialmente. Se o orifício externo se localiza além de 3 cm do canal anal, a probabilidade de uma extensão cefálica complicada é enorme (Feldman *et al*, 2006). Através deste exame, é possível fazer a drenagem de abscessos, colocação de *setons* e outros procedimentos no tratamento de fístulas. A RMN, por sua vez, tem uma acuidade de 76 a 100% no diagnóstico e classificação de fístulas perianais. Em 15 a 21% dos casos obtém-se informação adicional ao exame objectivo, de acordo com Taxonera *et al* (2009). Em razão da sua inocuidade e da informação adicional que faculta, a European Crohn's & Colitis Organization (ECCO) recomenda que seja o primeiro exame complementar de diagnóstico. Contudo, os custos e a indisponibilidade do exame limitam esta rotina (Dignass *et al*, 2010). A ecoendoscopia assegura uma acuidade diagnóstica de 56 a 100% e os achados adicionais alteram a abordagem em 10 a 15% dos casos (Taxonera *et al*, 2010). Permite uma boa visualização da anatomia anal e rectal; porém, pode ter dificuldades na avaliação da região supra-esfinteriana e da fossa isquiorectal, de acordo com Szurowska *et al* (2007).

A taxa de cura espontânea de fístulas perianais é muito baixa, rondando os 6 a 13% (Szurowska *et al*, 2007). Na terapêutica da fistulização perianal complexa, os fármacos de primeira linha devem ser os antibióticos (metronidazol/ciprofloxacina) e as tiopurinas em combinação com tratamento cirúrgico adequado, apesar da ausência de evidência clara. O infliximab é recomendado como fármaco de segunda linha (Caprilli *et al*, 2006). O tratamento cirúrgico tem como objectivo controlar a sépsis através da drenagem de abscessos e a intervenção sobre as fístulas, nomeadamente na colocação de *setons*. A fistulectomia e a

fistulotomia raramente estão indicadas em fístulas complexas, em virtude do risco de incontinência, de acordo com o consenso de Caprilli *et al* (2006). Em doença refractária severa, a criação de uma ostomia de derivação ou mesmo a proctectomia deverão ser consideradas (Taxonera *et al*, 2009).

A estenose ano-rectal é outra complicação comum da DC anal. No canal anal, as estenoses são frequentemente secundárias a espasmo por inflamação extensa da região. A nível rectal devem-se sobretudo a ulceração circunferencial da junção ano-rectal ou podem ser provocadas por abscesso do canal anal. Nos casos sintomáticos (tenesmo, dificuldade na defecação), devem ser feitas dilatações com velas de Hegar ou com o dedo pelo próprio doente no domicílio. Em doentes com estenoses severas, a proctectomia pode ser necessária (Safar *et al*, 2007).

Aos dez anos de doença, decide-se a introdução do infliximab no tratamento desta doente, numa fase de DC pancólica com agudizações frequentes e DC anal grave, refractárias à AZA. O infliximab é um anticorpo monoclonal anti-TNF, com um potente efeito anti-inflamatório intervindo sobre a apoptose de células inflamatórias activadas que expressem TNF na sua membrana. A sua eficácia foi demonstrada no estudo duplamente cego com controlo placebo de Targan *et al* (1997) cuja taxa de resposta no grupo dos doentes em terapêutica com infliximab, 5mg/kg, após 5 semanas, foi de 81% *versus* uma resposta de 17% no grupo placebo. A melhoria clínica foi acompanhada de melhoria na qualidade de vida e diminuição dos níveis de PCR. O infliximab está recomendado em situações de corticorresistência, corticodependência ou intolerância aos corticosteróides e sempre que a doença deixa de responder à terapêutica com tiopurinas ou metotrexato (Dignass *et al*, 2010). Verificou-se também que o infliximab tem uma acção benéfica na resolução de fístulas, nomeadamente as perianais. No estudo controlo placebo de Present *et al* (1999) verificou-se a resolução completa de fístulas em 55% dos doentes que tomavam infliximab em contraposição com 13% dos doentes do grupo placebo. Como terapêutica de manutenção, quer em doentes com padrão penetrante ou não-penetrante, as infusões regulares a cada 8 semanas parecem controlar melhor a doença, do que em modo *on demand* (Hanauer *et al*, 2002; Dignass *et al*, 2010). Por outro lado, doentes com padrão fibroestenótico parecem não beneficiar com a terapêutica biológica. A questão da introdução precoce da terapêutica biológica (estratégia terapêutica *top down*) como alternativa à abordagem convencional (estratégia terapêutica *step up* - corticosteróides + imunomoduladores), tem vindo a ser estudada. No estudo recente de D'Haens *et al* (2005), 130 doentes de Crohn *naïve* para qualquer tratamento, foram randomizados em dois grupos: um com infliximab + AZA e outro com corticoterapia e, mais tarde, AZA. Embora as taxas de remissão tenham sido similares, ao fim de um ano, 19% dos

doentes da abordagem *step up* necessitavam de corticoterapia *versus* 0% dos doentes da abordagem *top down*. O forte argumento que apoia que a abordagem *top down* realmente modifica a história natural da DC baseia-se nos achados do estudo endoscópico de Hommes *et al* (2005), onde se verificou uma taxa significativamente superior de restituição da mucosa gastrointestinal no grupo *top down* (71%) (30% no grupo *step up*). Geralmente, o tratamento é bem tolerado. O aumento da susceptibilidade às infecções é a maior preocupação. Outros riscos do infliximab, são, em teoria, os distúrbios linfoproliferativos, tal como cancro, mas que ainda não foram confirmados (Dignass *et al*, 2010). Antes de iniciar a terapêutica biológica, deve ser excluída a presença de tuberculose lactente por meio de radiografia pulmonar e prova de Mantoux, uma vez que o início deste medicamento está relacionado com a reactivação da tuberculose. Devem, também, ser excluídos outros quadros infecciosos, nomeadamente, abscessos, que ocorrem comumente na DC anal (Lichtenstein *et al*, 2009). Foi descrito, no estudo de Hanauer *et al* (1999), o desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab (ATI) em 13% dos doentes de Crohn em terapêutica com este fármaco. Estes doentes estão predispostos a reacções agudas pós-infusionais com dispneia, *rash* e hipotensão. Doentes que estejam, concomitantemente, a tomar corticosteróides ou imunomoduladores estão menos propensos a desenvolver estes anticorpos, pelo que se justificou manter a AZA nesta doente, mesmo apresentando sintomas refractários a este fármaco (Hanauer *et al*, 1999). É precisamente o desenvolvimento de ATI um dos fundamentos propostos pelos quais a DC se torna refractária ao infliximab, como ocorreu nesta doente ao fim de um ano de tratamento. A presença de títulos de anticorpos igual ou superiores a 8 µg/mL está associada a uma redução do tempo de resposta ao infliximab e a um maior risco de reacções pós-infusionais, de acordo com Baert *et al* (2003). Contudo, o estudo mais recente de Ebert *et al* (2008) aponta para o facto da resistência da doença ao infliximab não estar relacionada com o valor do título de ATI, mas sim com uma maior capacidade dos anticorpos inatos de neutralizar o infliximab.

O insucesso da escalada terapêutica médica em DC grave constitui a indicação mais comum para abordagem cirúrgica. Outras indicações para cirurgia são a hemorragia incontrolável, perfuração, oclusão persistente/recorrente, displasia/cancro ou doença fulminante refractária a tratamento médico (Lichtenstein *et al*, 2009). De acordo com a história natural da DC, Gardiner e Dasari (2007) e Lakatos e Lakatos (2010) estimam que mais de 70% dos doentes vão necessitar de tratamento cirúrgico em qualquer momento das suas vidas. Dada a recorrência da DC, o princípio orientador da cirurgia é a preservação da extensão e função intestinal, tanto quanto possível. A estratégia cirúrgica depende da extensão da doença, da urgência de intervenção, da qualidade da função anorectal e das condições gerais do doente. Atendendo à extensão da doença, que abrangia todo o cólon, recto e ânus, a cirurgia adequada a esta

doente é a coloproctectomia total (CPT), com construção de ileostomia permanente (Fichera *et al*, 2007). Alguns cirurgiões sugerem uma cirurgia reconstrutiva com construção de reservatório ileo-anal, caso o intestino delgado não esteja afectado, como é o caso. No entanto, para além do procedimento não ser exequível nesta doente, pela doença recto-anal, muitos cirurgiões consideram que esta anastomose deve estar contra-indicada em doentes de Crohn, dado o carácter recorrente da doença. A taxa de insucesso da anastomose ileo-anal em doentes de Crohn, no estudo de Edwards *et al* (1999), foi superior a 40%.

Em doentes jovens e em doentes que apresentam a doença há pouco tempo é normal a relutância em aceitar a CPT. Além do receio da ileostomia e da perda do aparelho esfíncteriano anal, há a esperança de que se descubra a cura da doença. O facto é que, embora grandes avanços estejam a ocorrer, ainda se está longe de encontrar a cura. Atendendo ao impacto que a doença perianal tem na vida dos doentes, afastando-o das suas actividades habituais e, à noção de que a CPT está associada a menor risco de necessidade de novas intervenções cirúrgicas, o médico deve recomendar, sem constrangimentos, esta cirurgia (Teixeira *et al*, 2002). Uma vez recusada a CPT pela doente e, na vigência de uma doença perianal grave, foi realizada uma ileostomia temporária. Ao derivar as fezes, a ileostomia temporária permite que seja feito o tratamento cirúrgico adequado e uma melhor cicatrização a nível proctológico. Foram descritas taxas de sucesso na resolução de fístulas, através desta abordagem, de cerca de 70 a 75%, no estudo de Joo *et al* (1998). No entanto, a persistência de doença perianal grave e períodos de agudização da doença cólica, levaram a que, como último recurso terapêutico, fosse realizada a CPT com ileostomia definitiva.

A preparação para a cirurgia necessita de uma abordagem multidisciplinar. É comum a desnutrição e a imunossupressão condicionada pela medicação. Mesmo sem evidência comprovada, recomenda-se que doentes com uma perda ponderal superior a 10% devem receber um suporte nutricional antes da cirurgia (Hwang *et al*, 2008). O infliximab e a AZA, pelos seus efeitos sobre o sistema imunitário, estão potencialmente associados a complicações pós-cirúrgicas. No entanto, não há evidência que estes aumentem o risco de complicações. Já no que toca aos corticosteróides, foi demonstrado que estes aumentam o risco de complicações pós-cirúrgicas, nomeadamente, sépticas (Dignass *et al*, 2010). A manutenção do infliximab e da AZA peri-operatórios, não terá, portanto, aumentado o risco para as complicações que a doente veio a ter – abscesso intra-abdominal multiloculado associado a hidronefroze direita.

A aplicação da cirurgia laparoscópica na DC foi extensamente estudada. Dois estudos randomizados sugeriram que a ressecção laparoscópica está associada a diminuição da

morbilidade pós-operatória e do tempo de internamento. No que diz respeito a custos, o estudo de Maartense *et al* (2006) aponta para custos inferiores usando a cirurgia laparoscópica.

A recorrência da DC, pós CPT, com envolvimento do intestino delgado, foi documentada em 3 a 46% dos casos, envolvendo os 25 cm distais do íleo em cerca de 90% (Nugent *et al*, 1973). No entanto, doentes com CPT, sem história de qualquer envolvimento de intestino delgado, têm um risco inferior de recorrência e maior tempo pós-operatório livre de doença, segundo o estudo de McLeod *et al* (1997). Neste caso clínico, foi descrito, na primeira investigação imagiológica, uma discreta lesão do íleo terminal, de modo que este dado não favorece o seu prognóstico pós-operatório. Muitos estudos avaliaram os potenciais factores de risco de recorrência pós-cirúrgica. A localização cólica, um envolvimento superior a 100 cm antes da cirurgia e os hábitos sabáticos parecem ser factores de risco independentes para a recorrência da doença. A idade de início da doença, o sexo do doente, a duração da doença, as margens de ressecção cirúrgica e o número de ressecções prévias parecem não constituir factores que influenciam a probabilidade de recorrência, de acordo com os resultados do estudo de Rutgeerts *et al* (1990). A evidência sobre o tipo de cirurgia e o padrão fistulizante/perfurante como factores de risco para a recidiva da DC é controversa. No geral, pensa-se que este padrão, em particular, não constitui um factor de risco independente para a recorrência. Quanto ao *follow up*, foi demonstrado que a evolução clínica pós-operatória da DC é melhor e, mais precocemente avaliada, através das lesões endoscópicas. Os sintomas, isoladamente, não se correlacionam com a actividade da doença, já que foram observados doentes com lesões recorrentes severas sem qualquer sintoma, no estudo de Caprilli *et al* (2003). A profilaxia para a recorrência pós-operatória, passa, antes de mais, pelo desincentivo ao tabagismo. No que toca a profilaxia farmacológica, a evidência disponível não mostra um efeito profilático muito expressivo. No geral, o tratamento profilático está indicado em todos os doentes com ressecção intestinal, a iniciar duas semanas após a cirurgia. Uma profilaxia mais precoce, ainda não mostrou ser superior a esta estratégia (Caprilli *et al*, 2006).

Apesar dos resultados controversos sobre a eficácia do 5-ASA na profilaxia da recorrência pós-cirúrgica de DC, estudos recentes apontam para uma redução de 18% na taxa de recorrência endoscópica o que é clinicamente relevante (NNT=5,5). Dado o limitado efeito profilático, o tratamento com 5-ASA não deve ser uma opção em alguns doentes assintomáticos ou de baixo risco, de acordo com Cottone *et al* (2003). O metronidazol, apesar de se ter demonstrado capaz de reduzir significativamente a recorrência da DC durante um ano de *follow up*, à semelhança de outros antibióticos do mesmo grupo, raramente é considerado na profilaxia pós-cirúrgica devido aos seus efeitos laterais a longo prazo. As tiopurinas AZA e 6-MP são extensamente recomendadas na profilaxia da recorrência pós cirúrgica, sustentadas por evidência que

também não é clara, como referido em Caprilli *et al* (2006). Apesar disso, esta classe está recomendada como terapêutica de primeira linha em doentes com alto risco de recorrência. Doentes sintomáticos, com evidência endoscópica da doença, devem ser tratados como qualquer doente com doença activa (Caprilli *et al*, 2006).

## **Conclusão**

A DC, não obstante as diferentes apresentações clínicas, pelo seu carácter crónico e pela associação frequente a complicações, está, geralmente, associada a grande morbilidade. O diagnóstico pode ser difícil e, por isso, tardio e compreende uma investigação vasta que tenha em conta uma série de diagnósticos diferenciais.

Este caso clínico permitiu relatar um caso de DC com atingimento predominante de dois locais frequentes, cólon e recto, e doença perianal complexa que, pela refractariedade à progressiva escalada terapêutica médica, se tornou de difícil controlo. Apesar da DC ser extensamente estudada e debatida por especialistas, muitas questões práticas da terapêutica médica aguardam *guidelines* capazes de orientar com rigor o seu tratamento. Esta lacuna deve-se essencialmente à insuficiência e inconsistência da evidência existente. Pela corticodependência e pelo insucesso da terapêutica médica a relativo curto prazo, a cirurgia tornou-se essencial para o tratamento das complicações e remissão de sintomas. O prognóstico desta doente, no que toca à recorrência da doença, aparentemente não favorável, permanece incerto, pela ausência de indicadores fiáveis de prognóstico e da história natural da doença.

## **Referências bibliográficas**

American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease (2003) *Gastroenterology* 125:1503–1507.

Andreani SM, Dang HH, Grondona P, Khan AZ, Edwards DP (2007) Rectovaginal Fistula in Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 50(12):2215-22.

Baert, F, Noman, M, Vermeire, S, *et al* (2003) Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348:601.

Benchimol EI, Seow CH, Steinhardt AH, Griffiths AM (2008) Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006792.

Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, *et al* (2003) Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 17:517–23.

Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, *et al*, for the European Crohn's and Colitis Organisation (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55(Suppl I):i36-i58.

Colonna T, Korelitz BI (1994) The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroentero* 89(3):362-6.

D'Haens G, Baert F, van Assche G, *et al* (2008) Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 371:660–7.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL, for the European Crohn's and Colitis Organisation (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 4, 28–62.

Ebert EC, Das KM, Mehta V, Rezac C (2008) Non-response to infliximab may be due to innate neutralizing anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Clin Exp Immunol* 154(3):325-31.

Edwards CM, Warren BF, Shepherd NA (1999) Ileal pouch–anal anastomosis for Crohn's disease. *Gut* 44(6):896.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (2006) *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease; pathophysiology, diagnosis, management*, 8th edition; Elsevier Saunders, 2v pp 2459-249. Philadelphia.

Fichera A, Michelassi F (2007) Surgical Treatment of Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg* 11:791–803.

Franchimont DP, Louis E, Croes F *et al* (1998). Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10 : 821 – 5.

Gardiner KR, Dasari BV (2007) Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 87: 587-610.

Hanauer S, Rutgeerts P, Targan S, Kam L, Present D, Mayer L, *et al* (1999) Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 116:A731.

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 4;359(9317):1541-9.

Hanauer SB, Strömberg U (2004) Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:379–88.

Hommes D, D'Haens G, Baert F, *et al* (2005) Mucosal healing is associated with a top down strategy in the treatment of Crohn's disease. *Gut* 54(suppl 1):A17.

Hwang JM, Varma MG (2008) Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(17):2678-2690.

Joo JS, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD (1998) Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. *Am Surgeon* 64(2):147–150.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N (2005) Robbins e Cotran Patologia - Bases. Patológicas das Doenças. 7ª ed. pp 889-890. Editora Elsevier. Rio de Janeiro.

Lakatos L, Lakatos PL (2010) Postoperative recurrence of Crohn's disease, and its prevention. *Orv Hetil* 23;151(21):870-7.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2009) Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 104(2):465-83.

Loftus EV, Dandborn WJ, *et al* (1998) Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 114(6):1161-8.

Loftus EV (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126:1504 – 17.

Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Pierik EG, Gouma DJ, Hommes DW, Sprangers MA, Bemelman WA (2006) Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 243: 143-149;discussion 150-153.

McLeod R, Wolff B, Steinhart HA (1997) Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 113:1823–7.



Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35(3): 360–362.

Nugent FW, Veidenheimer MC, Meissner WA, Haggitt RC (1973) Prognosis after colonic resection for Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 65(3):398–402.

Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR (1995) Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 123(2):132-42.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ (1999) Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340(18):1398-405.

Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al* (1990) Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 99:956–63.

Safar B, Sands D (2007) Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 20:282–293.

Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, *et al* (1993) Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 104:1293–301.

Szurowska E, Wypych J, Izycka-Swieszewska E (2007) Perianal fistulas in Crohn's disease: MRI diagnosis and surgical planning: MRI in fistulizing perianal Crohn's disease. *Abdom Imaging* 32:705–718.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al* (1997) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 337:1029–35.

Taxonera C, Schwartz DA, García-Olmo D (2009) Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's Disease. *World J Gastroenterol* 15(34): 4263-4272.

Teixeira MG, Sousa M, Almeida MG, Silva E, Ponte A, Calache JE, Habr-Gama A, Kiss DR (2002) Resultados da proctocolectomia total com ileostomia definitiva (pct) na doença de Crohn (dc). *Rev bras Coloproct* 22(4):233-238.

## **Agradecimentos**

Queria agradecer ao Professor Doutor Castro Poças por todo o apoio, comentários, críticas e incentivo.

Agradeço ainda a todos os colegas, amigos e família pelo apoio e incentivo incondicional.