

Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global

Junho de 2009



Equipe de revisão

Dr. Charles N. Bernstein (Presidente, Canadá)

Prof. Michael Fried (Suíça)

Dr. J.H. Krabshuis (França)

Prof. Henry Cohen (Uruguai)

Prof. R. Eliakim (Israel)

Prof. Suleiman Fedail (Sudão)

Dr. Richard Gearry (Nova Zelândia)

Prof. K.L. Goh (Myanmar)

Prof. Saheed Hamid (Paquistão)

Dr. Aamir Ghafor Khan (Paquistão)

Dr. A.W. LeMair (Países Baixos)

Prof. P. Malfertheiner (Alemanha)

Prof. Qin Ouyang (China)

Prof. J.-F. Rey (França)

Dr. Ajit Sood (Índia)

Prof. Flavio Steinwurz (Brasil)

Dr. Ole Ø. Thomsen (Dinamarca)

Dr. Alan Thomson (Canadá)

Dr. Gillian Watermeyer (África do Sul)

Conteúdo

- 1 Introdução
- 2 Diagnóstico da DII em pacientes adultos
- 3 Avaliação
- 4 Manejo clínico da DII

1 Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo de afecções intestinais inflamatórias crônicas idiopáticas. O termo engloba duas categorias nosológicas principais como a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU) que se caracterizam por apresentar rasgos clínico-patológicos que se superpõem e outros que diferem claramente.

A patogênese da DII não está completamente compreendida. Fatores genéticos e ambientais, como a modificação das bactérias luminais e ou aumento da permeabilidade intestinal, desempenham um papel importante na má regulação da imunidade intestinal, o que leva à lesão gastrointestinal.

Incidência mundial e diferenças entre Oriente e Ocidente

Incidência da CU:

- Foi aumentando nos países ocidentais desde a Segunda Guerra Mundial, começando a equiparar-se.
- Vem aumentando em áreas (previamente) de baixa incidência na Europa do Leste, Ásia e países em desenvolvimento.

Incidência da DC:

- < 1 por 100.000 (provavelmente em aumento) na Ásia e América do Sul
- 1–3 por 100.000 na Europa Meridional, África do Sul
- 16 por 100.000 em Nova Zelândia e Austrália, 14 por 100.000 no Canadá
- 7 por 100.000 nos EUA (segundo dados do Olmsted County, Minnesota)
- A prevalência da DC parece ser maior nas áreas urbanas do que nas áreas rurais, e também nas classes socioeconômicas mais altas. A maioria dos estudos mostra que quando a incidência começa a aumentar ocorre geralmente nas classes sociais mais altas, e que a doença se torna mais ubíqua com o tempo.

Se os indivíduos migram a países desenvolvidos antes da adolescência, aqueles que inicialmente pertenciam a populações de baixa incidência mostram um aumento da incidência da DII. Isto se vê particularmente na primeira geração de indivíduos das famílias nascidos em um país com uma alta incidência.

- Uma hipótese que explica a diferença da incidência entre as nações desenvolvidas e em desenvolvimento é a “hipótese da higiene”, que sugere que as pessoas menos expostas a infecções na infância ou a condições insalubres perdem organismos potencialmente “amigáveis” ou microorganismos que promovem o desenvolvimento das células T reguladoras; outra possibilidade seria que não desenvolvem um repertório imunológico suficiente, porque não estão expostos a

organismos nocivos. Esses indivíduos apresentam uma maior incidência de doenças autoimunes crônicas, inclusive a DII.

- Nos países desenvolvidos surgiu primeiro a CU, seguida da DC. Nos últimos 20 anos, a DC tem superado em geral a CU em taxas de incidência. Nos países em desenvolvimento nos quais está emergindo a DII, o habitual é que a CU seja mais comum que a DC. Na Índia, por exemplo, há estudos que descrevem uma relação de CU/DC de 8 : 1 (anteriormente era 10 : 1).
- A idade pico de incidência da DC é a terceira década da vida, e a taxa de incidência vai diminuindo com a idade. A taxa de incidência de CU é bastante estável entre a terceira e sétima décadas.
- Há uma tendência contínua de aumento da incidência e prevalência da DII na Ásia (particularmente no Leste asiático). Apesar disso estar acontecendo nas nações em desenvolvimento, também se vê no Japão, um país social e economicamente avançado.
- Apesar de haver entre as crianças pequenas mais meninas do que meninos apresentando DC, na última década as taxas de incidência têm sido mais altas entre os meninos do que entre as meninas, e talvez vejamos, com o tempo, uma igualação na distribuição por sexo. Entretanto, a relação entre os sexos já é igual na CU.

Diferenças nas características de apresentação da DII entre Oriente e Ocidente

A DC se distingue da CU por apresentar envolvimento proximal do cólon, doença perianal, fístulas, granulomas histológicos e envolvimento de todas as camadas da parede intestinal, comparado com o envolvimento limitado à mucosa. Na DC, os granulomas são evidentes em até 50% dos pacientes e as fístulas em 25%. É de destacar que as apresentações de DC e CU são bastante parecidas em áreas tão dispares do mundo como América do Norte, América do Sul, Europa, Austrália e Nova Zelândia.

No entanto, também há diferenças. No Paquistão, por exemplo, tem muito menos patologia extraintestinal (tanto em CU como em DC) que a comunicada em Ocidente (onde tem até 25% dos pacientes apresentando manifestações extraintestinais se as artralgias estiverem incluídas). No Paquistão, poucos pacientes apresentam doença perianal ou fistulizante.

Na Índia, por exemplo, o aparecimento da DC acontece uma década mais tarde que no ocidente; o envolvimento colônico é mais comum, e a fistulização parece também ser menos comum.

2 Diagnóstico da DII em pacientes adultos

O diagnóstico da DII requer um exame físico completo e a revisão da história do paciente. Existem vários exames, incluindo os exames de sangue, de fezes, endoscopia, biópsia e exames imagiológicos, que ajudam a excluir outras causas e a confirmar o diagnóstico.

História Clínica

- Inquirir sobre os sintomas—diarreia (sangue, muco), dor abdominal, vômitos, perda de peso, manifestações extraintestinais, fístulas, doença perianal (em DC), febre.
- Inquirir se alguns dos sintomas apresentados tinham ocorrido já no passado (não é infrequente que no passado tenha havido surtos da doença que não foram diagnosticados nesse momento).
- Duração dos sintomas atuais, despertar noturno, absenteísmo laboral ou das atividades sociais habituais.
- Inquirir sobre possíveis manifestações extraintestinais - incluindo, entre outras: artrite, patologia ocular inflamatória, doenças cutâneas, osteoporose e fraturas, doença venosa tromboembólica.
- Identificar se há transtornos do humor.
- Problemas médicos recentes e passados — infecção intestinal.
- Antecedente de tuberculose (TBC) e contatos conhecidos de TBC.
- Antecedentes de viagens.
- Medicamentos—antibióticos e anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).
- Antecedentes familiares (DII, doença celíaca, câncer colorretal).
- Tabagismo (cigarrinhos).

Sintomas

A DII é uma doença crônica intermitente. Durante as recidivas a severidade dos sintomas varia de leve a severa, e durante as remissões muitos deles podem desaparecer ou diminuir. Em geral, os sintomas dependem do segmento do trato intestinal envolvido.

Sintomas vinculados ao dano inflamatório no tubo digestivo:

- Diarreia
 - As fezes podem apresentar muco ou sangue
 - Diarreia noturna
 - Incontinência
- Constipação
 - Pode ser um sintoma primário da CU limitada ao reto (proctite)
 - Ao ponto de obstipação e sem expulsão de gases, vista em alguns casos de obstrução intestinal
- Dor ou sangramento retal à defecação

- Severa urgência para defecar
- Tenesmo
- Câimbras e dor abdominal
 - Na DC são comuns no quadrante inferior direito do abdômen ou ao redor do umbigo; na CU moderada ou severa aparecem no quadrante esquerdo inferior
- Pode haver náuseas e vômitos, embora mais na DC que na CU

Sintomas gerais associados com a CU e DC em alguns casos:

- Febre
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Fadiga
- Suores noturnos
- Retardo de crescimento
- Amenorreia primária

Complicações

As complicações intestinais incluem:

- Hemorragia: sangramento profuso de úlceras em CU. Sangramento menos comum em DC. Na DC é mais frequente observar sangramento massivo devido a ulceração ileal do que à colite.
 - 5–10% das pessoas com DC apresentam ulcerações no estômago ou duodeno.
 - O envolvimento do intestino delgado proximal é mais frequente nas crianças.
- Perfuração intestinal.
- Abscessos intra-abdominais em DC.
- Estenose e obstrução (o estreitamento do intestino pode ser produzido por inflamação e edema agudos ou por fibrose crônica):
 - Na DC as estenoses são frequentemente inflamatórias
 - As estenoses inflamatórias podem ser resolvidas com tratamento médico.
 - As estenoses cicatriciais (fixas ou fibróticas) podem requerer endoscopia ou intervenção cirúrgica para aliviar a obstrução.
 - Na CU as estenoses colônicas devem ser consideradas malignas até prova em contrário.
- Fístulas e patologia perianal:
 - Traço distintivo da DC.
 - A intervenção cirúrgica está indicada nos casos que não respondem ao tratamento médico vigoroso, ou caso tenha desenvolvido abscessos.
 - Alto risco de recidiva.
 - Algumas fístulas simples podem ser tratadas cirurgicamente se o tratamento médico não estiver disponível.

- As fístulas das vias urinárias ou da vagina não são infrequentes e podem provocar pneumatúria ou fecalúria ou expulsão de ar pela vagina. Esta condição pode produzir infecção das vias urinárias ou inflamação ginecológica.
- Megacólon tóxico:
 - É uma complicação da colite relativamente rara que ameaça a vida (se caracteriza pela dilatação do cólon diagnosticada na radiografia simples de abdômen) e requer tratamento médico agressivo, devendo se recorrer à intervenção cirúrgica urgente se não há resposta dentro das 24 horas (mais comum em CU do que na DC).
- Neoplasia maligna:
 - Após 8 anos do diagnóstico da CU se vê um aumento significativo do risco de câncer de cólon; na DC existe um risco similar quando há envolvimento de uma área importante do cólon. O risco aumenta paralelamente com a duração da doença, a instalação da doença a uma idade precoce e se existem antecedentes familiares de câncer colorretal esporádico.
 - A colangite esclerosante primária (CEP) na CU também se acompanha de um aumento do risco do colangiocarcinoma e do câncer colorretal. A CEP também está aumentada na doença de Crohn, embora seja mais comum na CU.
 - Apesar do adenocarcinoma de intestino delgado ser raro, na DC se observa um aumento de seu risco.

Complicações extraintestinais:

- Afetam até 25% dos pacientes com DII, embora 15–20% apresentem artralguas, enquanto os restantes têm patologia inflamatória franca em outros órgãos e sistemas. Algumas complicações podem se apresentar mesmo antes de ser feito o diagnóstico da DII, e outras podem apresentar uma evolução independente da DII (inclusive a colectomia praticada a pacientes com CU não afeta a evolução de sua espondilite anquilosante ou da colangite esclerosante primária. No entanto, para muitos sujeitos a atividade das artralguas vai em paralelo com a atividade da doença intestinal).
- Podem incluir:
 - Artrite, a complicação mais comum.
 - Outras complicações extraintestinais incluem espondilite anquilosante, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, irite, uveíte, episclerite, e colangite esclerosante primária.
 - Os pacientes podem apresentar múltiplas complicações extraintestinais.
 - Tanto a osteoporose, como o tromboembolismo venoso, a necrose avascular, e os eventos arteriais isquêmicos são todos mais frequentes na DII do que na população geral.
 - Os transtornos do humor como a ansiedade e a depressão estão aumentados na DII.
 - É provável que o transtorno hepático mais comum seja a esteatose hepática não alcoólica (por suas siglas em inglês NAFLD).
 - Nefrolitíase e cálculos biliares na DC.

Exame físico

- Geral:
 - Bem-estar geral
 - Palidez
 - Caquexia
 - Hipocratismo
 - Estado nutricional
 - Frequência de pulso e pressão arterial
 - Temperatura corporal
 - Peso e altura corporal
- Região abdominal:
 - Tumoração
 - Distensão
 - Dor à descompressão, rebote, defesa
 - Ruídos intestinais anormais (obstrução)
 - Hepatomegalia
 - Cicatrizes cirúrgicas
- Região perianal:
 - Acrocordon (verrugas)
 - Fissuras
 - Fístulas
 - Abscessos
 - Tato retal (avaliar a presença de estenoses anais ou tumorações retais)
- Inspeção extraintestinal de boca, olhos, pele e articulações:
 - Aftas
 - Artropatia
 - Uveíte, episclerite
 - Eritema nodoso
 - Pioderma gangrenoso
 - Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)
 - Colangite esclerosante primária (manifestações de hepatopatia crônica)
 - Osteopatia metabólica

Exames de laboratório

- Exame de fezes:
 - Exames coprológicos e coproculturas de rotina para eliminar causas de diarreia bacterianas virais ou parasitárias.
 - *Clostridium difficile* (deve ser considerado mesmo na ausência de antecedentes de antibióticos).
 - Quando um paciente se apresenta sem história de sangue nas fezes, a possibilidade de detectar a presença de sangue oculto ou leucócitos fecais pode fortalecer a indicação de uma endoscopia baixa. Quando a endoscopia baixa é fácil de obter, estes exames raramente são indicados.
 - Citomegalovírus (CMV; nos sujeitos que recebem imunossupressores ou corticosteroides crônicos).
 - Calprotectina, lactoferrina, α_1 -antitripsina.*

* *Nota:* é improvável que nos países em desenvolvimento sejam utilizados estes exames, mas podem ser utilizados em países mais desenvolvidos com acesso limitado à colonoscopia. Estes exames podem ser utilizados de maneira eficaz para catalogar aqueles sujeitos que têm menos probabilidades de apresentar inflamação intestinal. Também podem ser utilizados para fazer um seguimento de pacientes já diagnosticados, buscando sinais de alerta de patologia recorrente. A principal razão para enumerá-los aqui é que servem para descartar inflamação intestinal, mais do que por seu potencial uso como teste diagnóstico positivo.

- Exames de sangue:
 - Hemograma completo (HC).
 - Velocidade de eritrossedimentação, proteína C reativa e orosomucoide; os níveis não se correlacionam exatamente com a inflamação e a atividade da patologia.
 - Eletrólitos e albumina, ferritina (pode indicar problemas de absorção ou de perdas), cálcio, magnésio, vitamina B₁₂.
 - A ferritina sérica pode estar elevada na DII ativa e pode estar na faixa normal mesmo na presença de uma ferropenia severa. Pode ser também avaliada a saturação da transferrina para determinar se existe anemia. De estar disponível, o melhor teste é o ensaio do receptor solúvel de transferrina (sTfR), apesar de ser caro (também envolve uma proteína de fase aguda).
 - Diminuição da cobalamina sérica—pode indicar má-absorção.
 - Enzimas hepáticas e estudos da funcionalidade hepática—coeficiente internacional normalizado (INR), bilirrubina, albumina.
 - Vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- Anticorpo antineutrofílico citoplasmático (p-ANCA) e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) para os casos de DII não classificados.
 - Testes positivos para antígeno p-ANCA e negativos para ASCA sugerem CU.
 - Testes negativos para o antígeno p-ANCA e positivos para ASCA sugerem DC.
 - Estes testes são desnecessários como testes de triagem, em particular se vai se prosseguir com endoscopia e imagenologia para um diagnóstico mais definitivo. O antígeno p-ANCA pode ser positivo na colite de Crohn; portanto, talvez não permita diferenciar DC da CU em uma colite ainda não classificada. ASCA é mais específico da DC.
- Testes de anticorpos da doença celíaca devem ser realizados, a não ser que as apresentações incluam traços não celíacos óbvios como fístulas, patologia perianal e presença de sangue nas fezes.
- Para excluir TBC intestinal (em áreas de alta probabilidade pré-teste):
 - Teste cutâneo (PPD: derivado proteico purificado da tuberculina). Em certos países como o Brasil, o PPD é considerado positivo quando a reação é maior a 10 mm; nos EUA, é positivo quando é superior a 5 mm.
 - Teste de anticorpo PPD sérico.
 - Ensaio de interferon γ (QuantiFERON-TB, T-SPOT, testes de TBC).

Imagenologia e endoscopia

- Radiografia simples de abdômen:
 - Pode estabelecer se há colite e, em certos casos, qual é sua extensão.
 - É utilizado quando se espera que haja obstrução intestinal ou perfuração.
 - Exclui o megacólon tóxico.
- Radiografia baritada de intestino delgado/enema baritado com duplo contraste:

- Habitualmente não é recomendado nos casos severos.
- A radiografia baritada do intestino delgado segue sendo amplamente utilizada para avaliar o tubo gastrointestinal até o intestino delgado distal.
- Os enemas baritados podem ser de utilidade em lugares onde não se tem acesso ao serviço de endoscopia, ou quando a colonoscopia é incompleta, ou para delinear a extensão de uma estenose.
- Sigmoidoscopia, colonoscopia:
 - Examinam úlceras, inflamação, sangramento, estenose.
 - Biópsias múltiplas de cólon e íleo terminal.
 - A colonoscopia nos casos severos ou fulminantes pode ser de alcance limitado, pois aumenta o risco de perfurações.
 - Quando o paciente não responde ao tratamento habitual, estes exames podem ser feitos para avaliar se há infecção por CMV se o paciente está recebendo medicação imunossupressora crônica, ou se há infecção por *C. difficile* se os exames coprológicos são equívocos.
 - A colonoscopia de triagem para a vigilância de displasia está indicada após 8 anos de CU ou colite de Crohn.
- Endoscopia gastrointestinal alta:
 - Em caso de sintomas gastrointestinais altos (náuseas, vômitos, dor epigástrico). Como a patologia gastrointestinal alta é mais comum na DC pediátrica, este é o exame mais rotineiramente usado em crianças.
- Imagenologia de cortes transversais: a tomografia computadorizada (TC), ecografia, ressonância magnética (RM; incluindo enteroscopia TC e enteroscopia RM).
 - Ajudam a determinar a extensão da doença e sua gravidade e a avaliar complicações perfurativas da DC. É preferível utilizar a ecografia e a RM, dado que os pacientes frequentemente são jovens e é provável que com o passar do tempo precisem repetir a imagenologia.
- A endoscopia com cápsula pode ser de ajuda em pacientes com suspeita de DC e exames paraclínicos negativos.
- Push-enteroscopia, enteroscopia com duplo-balão:
 - Para avaliar a patologia de intestino delgado quando há fortes suspeitas e outras modalidades têm sido negativas.
 - Pode ser uma maneira útil de chegar às estenoses de intestino para proceder a sua dilatação com balão.
- Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP) se há evidência de colestase.
- Absorciometria por raios X com dupla energia (DEXA) para avaliar a densidade mineral óssea em casos selecionados.
- Radiografia de tórax para descartar tuberculose pulmonar e também procurando ar livre sob o diafragma que indique perfuração.

Nota: é importante reduzir na medida do possível a radiografia convencional pelo risco potencial de neoplasia induzida por radiação.

Cascata: Diagnóstico da DII

Cascata 1: opções para o diagnóstico, dependendo dos recursos disponíveis

Quando os recursos disponíveis são limitados:

1. Exame físico.
2. Exame de fezes procurando infecção, sangue oculto, leucócitos fecais.
3. Hemograma completo, albumina sérica.
4. VIH e testes de TBC em populações de alto risco.
5. Sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia se estiverem disponíveis.
6. Se a endoscopia não estiver disponível mas é possível fazer estudos baritados, obter tanto um estudo baritado de intestino delgado como um cólon por enema baritado.

Se houver recursos disponíveis:

1. Exame físico.
2. Exame de fezes procurando infecção.
3. Sangue oculto nas fezes, leucócitos fecais (desnecessário se houver endoscopia disponível).
4. Hemograma completo, albumina sérica, ferritina sérica, proteína C reativa (PCR).
5. VIH e testes de TBC em populações de alto risco.
6. Sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia se estiverem disponíveis.
7. Se a endoscopia não estiver disponível mas é possível fazer estudos baritados, obter um estudo baritado de intestino delgado e um cólon por enema baritado.
8. Ecografia abdominal.
9. Tomografia de abdômen.

Se houver recursos disponíveis mais amplos:

1. Exame físico.
2. Exame de fezes procurando infecção.
3. Hemograma, albumina sérica, ferritina sérica, PCR.
4. VIH e testes de TBC em populações de alto risco.
5. Colonoscopia.
6. Ecografia abdominal.
7. A RM abdominal é preferível à TC abdominal, porque não produz radiação.
8. Em áreas de alta prevalência de TBC é essencial fazer culturas para descartar a TBC ao fazer a endoscopia.
9. Se não há certezas sobre o envolvimento do intestino delgado, proceder a fazer estudo baritado de intestino delgado.
10. Se há suspeita de fístula colônica e a imagenologia de cortes transversais não é clara, ou se a colonoscopia é incompleta, fazer um enema baritado.

11. Se o diagnóstico de doença de Crohn segue sem ficar claro, realizar endoscopia com cápsula.

3 Avaliação

Crítérios diagnósticos

Tabela 1 Diagnóstico de colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC)

Diagnóstico	CU	DC
Suspeita	Presença de manifestações clínicas típicas —precisa pesquisar mais	
Sugerido	Presença de características clínicas + seja imagem positiva ou achados endoscópicos	
Descartar:	<ul style="list-style-type: none"> • Esquistossomose crônica • Amebíase • Tuberculose intestinal (TBC) • Colite isquêmica • Colite rádica • EC em cólon 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções intestinais crônicas (TBC intestino delgado, amebíase, <i>Yersinia</i>) • Linfogranuloma venéreo • Actinomicose • Linfoma intestinal • Diverticulite crônica • Colite isquêmica • Doença de Behçet • CU • Enteropatia por AINES
Definitivo	Diagnóstico sugerido + outras causas descartadas + histopatologia típica de peça ressecada. Em áreas de alta prevalência de TBC: uma cultura negativa para TBC (biópsia ou intestino ressecado)	

Tabela 2 Critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde para a doença de Crohn.

Crítérios	Clínicos	Radiológicos	Endoscópicos	Biópsia	Peça ressecada
Lesões descontínuas ou segmentares		+	+		+
Aspecto pavimentoso ou de úlcera longitudinal		+	+		+
Inflamação transmural	+	+		+	+
Granulomas não caseosos				+	+
Fissuras e fístulas	+	+			+
Transtornos perianais	+				

Tabela 3 Atividade da doença em colite ulcerativa (adaptado de Truelove and Witts, *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1–23)

	Leve	Moderada	Severa
Fezes sanguinolentas/dia	< 4	4 ou mais si	≥ 6 y
Pulso	< 90 lpm	≤ 90 lpm	> 90 lpm o
Temperatura	< 37.5 °C	≤ 37.8 °C	> 37.8 °C o
Hemoglobina	> 11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL o
VES	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h o
O PCR	Normal	≤ 30 mg/L	> 30 mg/L

PCR, proteína C reativa; VES, velocidade de eritrossedimentação.

Tabela 4 Índice de Sutherland de atividade da doença para colite ulcerativa (requer sigmoidoscopia ou colonoscopia). (Fonte: Sutherland et al., *Gastroenterology* 1987;92:1894–8)

Pontuação	0	1	2	3
Frequência das evacuações	Normal	1–2 x/dia > Normal	3–4 x/dia > Normal	5 x/dia > Normal
Sangramento retal	Não	Fios	Obvio	Quase todo sangue
Aspecto da mucosa	Normal	Friabilidade leve	Friabilidade moderada	Exudação, sangramento espontâneo
Qualificação do médico	Normal	Leve	Moderada	Severa

Pontuação da atividade da doença total (= soma das pontuações dos itens): 2 = remissão; 3–5 = leve; 6–10 = moderadamente ativa; 11–12 = severa.

Tabela 5 Índice de atividade da doença de Crohn simplificado de The Harvey–Bradshaw (Lancet 1980;i:514)

Pontuação	0	1	2	3	4
Bem-estar geral	Bem	Um pouco mal	Mal	Muito mal	Extremamente mal
Dor abdominal	Nada	Leve	Moderado	Severo	
Diarreia	1 para cada evacuação líquida por dia				
Tumoração abdominal	Não	Duvidosa	Bem definida	Definida e com dor à descompressão	
Complicações	1 por cada item: artralgia, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, afta, fissura anal, novas fístulas ou abscessos				

Pontuação da atividade da doença total (= soma das pontuações dos itens): ≤ 4 = remissão; 5–8 = moderadamente ativo; ≥ 9 = marcadamente ativo.

Diferenciação entre CU e DC

Tabela 6 Características para diferenciar entre a colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC)

	Características típicas da CU	Características típicas da DC
Clínicas	Diarreia frequente de pequeno volume, com urgência Diarreia predominantemente sanguinolenta	Diarreia acompanhada de dor abdominal e desnutrição Estomatite Tumoração abdominal Lesões perianais
Endoscópicas e radiológicas	Inflamação superficial difusa do cólon Envolvimento do reto, mas pode ser em remendos Erosões e úlceras pouco profundas Sangramento espontâneo	Lesões assimétricas transmuralis descontínuas Fundamentalmente compromete íleo e lado direito do cólon Aspecto pavimentoso Úlcera longitudinal Fissuras profundas
Histopatológicas	Inflamação difusa da mucosa ou submucosa Distorção das criptas	Inflamação granulomatosa Podem-se observar fissuras ou aftas; frequentemente inflamação transmural
Marcadores séricos	Anticorpos citoplasmáticos antineutrofilos	Anticorpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Considerações diagnósticas

- Os pacientes devem ser seguidos até 3–6 meses após do primeiro surto se as características clínicas, radiológicas, endoscópicas, ou histopatológicas estiverem faltando.
- Tratar a TBC e observar efeitos terapêuticos nos pacientes nos quais resulta difícil diferenciar entre DC e TBC intestinal.
- Os achados colonoscópicos de alterações inflamatórias difusas e as coproculturas negativas não são suficientes para diagnosticar CU. Isso requer alterações crônicas ao longo do tempo (isto é, 6 meses, em ausência de outros diagnósticos emergentes) e sinais histológicos de inflamação crônica.
- A vigilância para câncer colorretal deve ser realizada nos pacientes com CU e colite DC de longa data.

Diagnóstico diferencial

Tabela 7 Principais diagnósticos diferenciais de colite ulcerativa e doença de Crohn

	CU	DC
Principais diagnósticos diferenciais	Colite aguda autolimitante (ASLC) Colite amebiana Esquistossomose DC Câncer de cólon SII (se houver alterações inflamatórias, não é SII) TBC intestinal Enteropatia por AINEs	TBC intestinal Doença de Behçet CU Enteropatia por AINES SII Doença celíaca
Outros diagnósticos diferenciais	Colite infecciosa, colite isquêmica, colite rádica, púrpura de Henoch–Schönlein, colite colágena ou linfocítica, doença de Behçet, colite complicada por VIH	Colite isquêmica, colite microscópica, colite rádica, colite por derivação diverticulite crônica, e enteropatia induzida por fármaco (por exemplo, AINEs), enterite eosinofílica, linfoma intestinal e câncer de cólon

DC, Doença de Crohn; VIH, vírus de imunodeficiência humana; SII, síndrome de intestino irritável; AINEs, drogas anti-inflamatórias não esteroides; TBC, tuberculose; CU, colite ulcerativa.

DII e tuberculose intestinal

- A TBC intestinal deve ser excluída antes de fazer o diagnóstico da DII.
- Uma relação causal entre *Mycobacterium paratuberculose* e se DII não foi provada ainda.
- Em populações ou jurisdições de alto risco, se a TBC não pode ser excluída, se justifica fazer um tratamento antituberculoso de prova, suspendendo-se a administração de corticosteroides.
- A sequência dos sintomas difere: na TBC: febre, dor abdominal, diarreia; na DC: dor abdominal, diarreia, e febre (frequentemente ausente).
- No diagnóstico diferencial entre TBC e DC, considerar que a TBC tem uma evolução contínua, enquanto que na DC há história de remissões e recidivas.
- Na TBC pode ocorrer ascite e hepatoesplenomegalia, porém são infrequentes na DC.

Tabela 8 Diferenciação entre tuberculose e doença de Crohn

Características	TBC	DC
Clínicas	Antecedentes de TBC ou TBC atual Contato positivo com TBC	Fístulas Abscesso de parede intestinal

Características	TBC	DC
Endoscópicas	Fístulas, abscessos abdominais ou comprometimento perianal, menos frequentes.	Transtornos perirretais anais
	CXR anormal (não universal)	Fezes sanguinolentas
	Úlceras transversais irregulares superficiais sem distribuição segmentar predominante.	Perfuração intestinal
	Pseudopólipos	Recorrência após ressecção intestinal
Histopatológicas	Cego > íleo	Pode ter aspecto similar a alterações da TBC
	Envolvimento da VIC (abertura: gaping)	Características de TBC menos comuns em TBC intestinal (a favor da DC):
		— Ulceração longitudinal
		— Úlceras pavimentosas
Teste específicos	Granulomas confluentes, grandes, densos	—Úlceras aftosas
	Granulomas submucosos	— íleo > cego
	Necrose caseosa e estenose submucosa	— VCI pode estar estenosada ou ulcerada
	Alterações caseosas na parede intestinal e gânglios linfáticos mesentéricos	Granulomas não caseosos /necrose em até 50% podem ser encontrados
Teste específicos	Bacilos álcool-ácido resistentes positivos	
	Inflamação submucosa desproporcionada	
	Camadas de histiócitos epitelioides revestindo as úlceras	
	Análise de ADN de TBC com primer específico de TBC	
	Culturas bacterianas de TBC	
	Testes cutâneos de PPD tuberculina	
	Testes séricos de anticorpos PPD	
Ensaio IFN- γ		
CXR para TBC pulmonar		
ASCA e p-ANCA não têm nenhum valor para diferenciar as duas afecções		

Características	TBC	DC
Imagenologia de cortes	Cego > íleo	Íleo > cego
	Engrossamento assimétrico	Engrossamento simétrico
	Ascite	É comum ver tecido adiposo
	Pequenos nódulos pericecais	Gânglios mesentéricos 3–8 mm
	Gânglios mesentéricos > 1 cm. com calcificação e atenuação central	Feixes vasculares mesentéricos aumentados de tamanho— “sinal do pente”
	É inabitual ver tecido adiposo	

ASCA, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*; DC, doença de Crohn; CXR, radiografia de tórax; VIC, válvula ileocecal; IFN- γ , interferon-gama; p-ANCA, anticorpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear; PPD, derivado proteína purificada; TBC, tuberculose.

4 Manejo clínico da DII

Introdução

É importante informar individualmente os pacientes sobre a doença. Recomenda-se incentivar uma participação ativa do paciente na tomada de decisões.

O manejo clínico da DII requer frequentemente um tratamento a longo prazo, baseado em uma combinação de medicamentos para controlar a doença. Os médicos devem ser cientes das possíveis interações entre medicamentos e os efeitos colaterais. Com frequência, os pacientes necessitam cirurgia, e deve haver uma estreita colaboração entre os cirurgiões e os médicos para otimizar a terapia do paciente.

O manejo clínico da DII deve basear-se em:

- CU vs. DC (embora isso seja pouco importante para os aspectos precoces do tratamento)
- Localização e fenótipo da doença
- Severidade
- Complicações
- Resposta sintomática individual
- Tolerância à intervenção medicamentosa
- Acesso dos pacientes a opções diagnósticas e tratamento
- Evolução e duração da doença no passado, com o número de recidivas no ano calendário

Os objetivos do tratamento são:

- Melhorar e manter o bem-estar geral do paciente (otimizar a qualidade de vida, visto desde a perspectiva do paciente)
- Tratar a doença aguda:
 - Eliminar os sintomas e minimizar os efeitos colaterais e os efeitos adversos a longo prazo
 - Reduzir a inflamação intestinal e se possível fazer cicatrizar a mucosa
- Manter as remissões livres de corticosteroides (diminuir a frequência e severidade das recorrências e a dependência dos corticosteroides)
- Evitar hospitalizações e cirurgia por complicações
- Manter um bom estado nutricional

Considerações sobre a dieta e o estilo de vida:

- O impacto da dieta sobre a atividade inflamatória em CU/DC é mal compreendido, mas certas mudanças na dieta podem ajudar a reduzir os sintomas:
 - Durante o aumento da atividade da doença, é apropriado diminuir a quantidade de fibra. Os produtos lácteos podem ser mantidos, a menos que sejam mal tolerados.
 - Uma dieta pobre em resíduos pode diminuir a frequência das evacuações.
 - Uma dieta rica em resíduos poder ser indicada nos casos de proctite ulcerativa (doença limitada ao reto, onde a constipação pode ser um problema mais importante do que a diarreia).
 - Existe informação limitada que sugere que a redução dos oligossacáridos, dissacáridos, monossacáridos e polioles fermentais da dieta pode reduzir os sintomas da DII.
- As mudanças dietéticas ou de estilo de vida podem reduzir a inflamação na DC:
 - Os sintomas obstrutivos podem ser reduzidos com uma dieta líquida, com fórmulas pré-digeridas, ou suspensão da via oral. A nutrição enteral exclusiva pode deter a doença inflamatória, especialmente em crianças.
 - A cessação do tabagismo beneficia os pacientes em relação à evolução de sua doença e beneficia os pacientes com CU desde uma perspectiva de saúde geral (a cessação do tabagismo está associada aos surtos de CU).
- A redução do estresse e seu melhor manejo podem melhorar os sintomas ou a forma como o paciente aborda sua doença. A assistência de um trabalhador de saúde mental pode ser útil, e é imprescindível prestar atenção às doenças psiquiátricas comórbidas.

Medicamentos no manejo clínico da DII

- Aminossalicilatos—agentes anti-inflamatórios
 - Incluem:
 - Ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), mesalazina
 - Preparações disponíveis nos EUA e na Europa ocidental para uso oral: sulfassalazina, mesalamina, olsalazina, balsalazida; e para uso retal: enemas de mesalamina (líquidos ou espuma) e supositórios.
 - Úteis tanto para tratar surtos de colite como para a manutenção da remissão.
 - Aminossalicilatos para o tratamento da CU durante as remissões:
 - 5-ASA oral ou retal
 - Tratamento combinado de 5-ASA oral e tópica
 - 5-ASA retal é superior a corticosteroides retais

- Em DC, a sulfassalazina é fundamentalmente eficaz na doença que afeta o cólon.
- Os pacientes que recebem sulfassalazina deveriam tomar ácido fólico.
- É importante utilizar doses adequadas: 2.0–4.8 g/dia para a doença ativa, ≥ 2 g/dia para manutenção.
- Corticosteroides (esteroides):
 - Habitualmente produzem uma supressão importante da inflamação e um rápido alívio dos sintomas.
 - Indicados na DII para os surtos agudos que não respondem às doses adequadas de 5-ASA.
 - Não têm indicação na manutenção da remissão.
 - Os efeitos colaterais limitam seu uso (a longo prazo).
 - A via de administração depende da localização e severidade da doença:
 - Intravenosa (metilprednisolona, hidrocortisona).
 - Oral (prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona).
 - Retal (enemas, preparações de espuma, supositórios).
- Modificadores imunes
 - Incluem:
 - Tiopurinas: 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina (AZA) em CU ou DC.
 - Inibidores da calcineurina: ciclosporina A (CSA) em CU ou tacrolimus em DC.
 - Metotrexato (MTX) em DC e CU (embora não haja evidência em CU, a experiência clínica sugere que vale a pena tentar— trata-se de um medicamento barato e pode estar disponível em países onde não há fator de necrose antitumoral).
 - Início relativamente lento de ação para as tiopurinas e MTX, pode demorar 2–3 meses após iniciar o tratamento; porém, rápido (< 1 semana) para CSA.
 - Não adequado para surtos agudos (exceto para CSA na CU aguda severa).
 - Utilizados ou úteis para:
 - Reduzir ou eliminar a corticodependência em DII.
 - Pacientes com DII selecionados quando os aminossalicilatos e corticosteroides são ineficazes ou parcialmente eficazes.
 - Manutenção da remissão em DC e CU se os aminossalicilatos fracassarem.
 - Tratamento primário das fístulas.
 - Tratamento alternativo para recidivas por DC depois da corticoterapia.
 - Para a dependência de corticosteroides, para manter a remissão e retirar os corticosteroides.
 - Antes de começar com AZA ou 6-MP é útil medir o fenótipo do nível de tiopurina metiltransferase (TPMT, níveis enzimáticos) ou o genótipo para definir a dose. Se os níveis enzimáticos forem muito baixos o risco de usar estes medicamentos pode ser alto demais. Se o ensaio não estiver disponível, deve-se fazer um hemograma completo às 2 semanas, 4 semanas, e depois cada 4 semanas. Inclusive onde houver teste disponível, os hemogramas completos mensais seguem sendo indicados.
 - Os inibidores da calcineurina são reservados para casos especiais:
 - Uso de CSA limitado quase exclusivamente à colite severa aguda.
 - Uso de tacrolimus quase exclusivamente limitado à DC onde outras terapias provadas falharam.

- Interromper os inibidores de calcineurina para limitar sua nefrotoxicidade; portanto, imunossuppressores alternativos como AZA, 6-MP ou MTX serão requeridos se for considerada CSA.
- Alta taxa de colectomia 12 meses após a introdução de CSA.
- Após CSA intravenosa, passar a terapia oral uma vez alcançada a resposta clínica, ou acrescentar 6-MP, AZA, ou MTX.
- Agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) - (mas não para tratamento de “primeira linha”):
 - Infliximabe, adalimumabe, e certolizumabe estão aprovados pela Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), para tratamento da DC moderada ou severa quando houver resposta inadequada à medicação habitual.
 - Infliximabe (IFX) é utilizado como tratamento de resgate na CU severa refratária aos corticosteroides.
 - Há um aumento do risco de reativação de uma TBC latente e de hepatite B, que é endêmica em muitas partes do mundo em desenvolvimento.
 - Os efeitos do tratamento com IFX intravenoso duram aproximadamente 8 semanas; a dose regular programada atinge melhores taxas que o tratamento episódico. Quando há uma resposta subótima, a dose pode ser aumentada de 5 mg/kg para 10 mg/kg, ou o intervalo pode ser reduzido. Adalimumabe e certolizumabe são administrados por via subcutânea cada 2 e 4 semanas respectivamente. No caso de adalimumabe, a dose pode passar a ser semanal se houver uma resposta subótima.
 - O valor da imunossupressão concomitante é discutido, dado os resultados contraditórios dos estudos SONIC e COMMIT. Em unidades pobres em recursos, o tratamento de manutenção programado regular segue sendo frequentemente um sonho distante, e atualmente o tratamento episódico é a única opção (com o problema inerente da imunogenicidade). Se possível, deve ser administrado concomitantemente AZA, que reduz a imunogenicidade e aumenta a eficácia (como no estudo SONIC).
 - Infliximabe é a única terapia provada para o tratamento das fístulas, como mostram os ensaios controlados aleatorizados com potência adequada.
 - O risco de linfoma é muito baixo, mas segue sendo uma preocupação. Outros cânceres podem estar aumentados.
 - O risco de infecções menores e graves são possíveis preocupações.
 - Se os tratamentos fracassarem ou os pacientes deixarem de tolerar o anti-TNF, um segundo anti-TNF pode ser eficaz.
- Antibióticos:
 - Metronidazol e ciprofloxacino são os antibióticos mais comumente usados em DC.
 - Utilizados para o tratamento das complicações da DC (patologia perianal, fístulas, tumoração inflamatória, sobreinfecção bacteriana em estenose existente).
 - Nenhum ensaio controlado aleatorizado tem demonstrado a eficácia de metronidazol e/ou ciprofloxacino em fístulas perianais, mas isso acontece habitualmente em tratamentos de primeira linha.

Existe um risco aumentado de doença associada a *C. difficile*– (CDAD), e os pacientes apresentando surto de doença diarreica deveriam ser controlados para detecção de *C. difficile* e outros patógenos fecais.

- Não existem dados mostrando que nenhum antibiótico seja eficaz em CU, mas eles são utilizados em caso de colite fulminante.
- Probióticos:
 - As DII podem ser causadas ou agravadas por alterações da flora intestinal.
 - Embora muitos pacientes podem usar probióticos, não existe evidência de que sejam eficazes em CU ou DC.
 - Há uns poucos estudos que sugerem que *Escherichia coli* Nissle 1917 não é inferior a 5-ASA, mas as taxas de resposta nestes estudos foram baixas. VSL#3, que é uma combinação de oito probióticos, tem demonstrado reduzir os surtos de pouchite (após procedimento de bolsa ileoanal para CU) em três estudos italianos.
- Agentes experimentais (ex.):
 - CU: moléculas anti-adesão, terapias anticitocinas, proteínas anti-inflamatórias.
 - DC: moléculas anti-adesão, com marcadores de células T e anticitocinas, células-tronco mesenquimais.
- Terapia sintomática e complementos:
 - Antidiarreicos como loperamida (Imodium) se a colite não for fulminante; colestiramina se o paciente foi submetido previamente à ressecção ileal.
 - Analgésicos como acetaminofen, ou inclusive codeína se o acetaminofen for insuficiente.
 - Suplemento nutricional para os pacientes com desnutrição, ou durante períodos de ingestão oral reduzida.
 - Reabastecimento de vitamina B₁₂ para pacientes com deficiência.
 - Suplemento com Vitamina D se a área local não permite uma exposição solar prolongada durante o ano todo.
 - Vitamina D e suplementação de cálcio de rotina para os usuários de corticosteroides.
 - Suplementação multivitamínica de rotina para todos.
 - Para a anemia ferropénica crônica utilizar ferro parenteral, (como injeções intramusculares semanais ou administrando ferro intravenoso) se o ferro oral não for tolerado.

Estado da doença e tratamento medicamentoso

Tabela 9 Resenha geral do estado da doença e do tratamento medicamentoso

	CU distal	CU extenso	DC
Leve	5-ASA retal u oral GCS retal	5-ASA tópico e oral	Sulfassalazina u outro 5-ASA somente para doença colônica Metronidazol ou ciprofloxacino para doença perianal BUD para doença ileal e/ou do cólon direito
Moderado	5-ASA retal u oral GCS retal	5-ASA tópico e oral	GCS oral AZA ou 6-MP MTX

	CU distal	CU extenso	DC
			Anti-TNF
Severo	5-ASA retal u oral GCS oral ou intravenoso GCS retal	GCS i.v. CSA i.v. ou Infliximab i.v.	GCS oral ou i.v. MTX subcutâneo (s.c.) ou i.m. infliximabe i.v. ou adalimumabe s.c. ou certolizumabe s.c.
Refratário	CGS oral ou i.v. + AZA ou 6-MP	GCS + AZA oral ou i.v. ou 6-MP ou infliximabe ou CSA	infliximabe i.v. adalimumabe s.c certolizumabe s.c
Quiescente	5-ASA retal u oral AZA oral ou 6-MP	5-ASA oral AZA oral ou 6-MP	AZA ou 6-MP ou MTX
Perianal			Antibióticos orais AZA ou 6-MP infliximabe i.v.

5-ASA, ácido 5-aminossalicílico; 6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, azatioprina; BUD, budesonida; CSA, ciclosporina A; GCS, glucocorticoides; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; MTX, metotrexato; s.c., subcutâneo; TNF, fator de necrose tumoral.

Nota: a budesonida só para doença colônica proximal e/ou ileal de leve a moderada.

Tratamento cirúrgico

Os pacientes com DII podem precisar hospitalização tanto para cirurgia quanto para doença medicamente refratária; isso representa a metade dos custos diretos atribuíveis a DII.

Cirurgia em DC

- 70–75% dos pacientes com DC precisam cirurgia em algum momento para aliviar os sintomas se o tratamento medicamentoso fracassar, ou para corrigir complicações.
- A cirurgia rara vez é curativa na DC; a afecção recorre frequentemente depois da cirurgia.
- No entanto, a cirurgia pode levar a uma remissão prolongada em alguns pacientes com DC.
- As opções cirúrgicas são:
 - Drenagem dos abscessos
 - Ressecção segmentar
 - Plastia das estenoses com preservação do intestino

- Anastomoses ileorretais ou ileocolônicas
- Derivação temporária mediante ileostomia/colostomia em fístula perianal severa.

Cirurgia em CU

- 25–30% dos pacientes com CU podem precisar cirurgia se o tratamento médico não for completamente bem-sucedido, ou na presença de displasia.
- Na CU a ressecção cirúrgica é considerada curativa da doença.
- As opções cirúrgicas são:
 - Ileostomia transitória
 - Proctocolectomia total mais ileostomia permanente
 - Anastomose ileoanal (IPAA)

Cirurgia e medicação

- Corticosteroides: reduzir a medicação gradualmente para reduzir as complicações cirúrgicas.
 - Corticosteroides durante < 1 mês: podem ser interrompidos abruptamente após a cirurgia.
 - Corticosteroides (≥ 20 mg/dia) durante 1–3 meses: reduzir a dose 5 mg/dia cada semana após a cirurgia
 - Corticosteroides durante 3–6 meses: reduzir a dose 2.5 mg/dia cada semana.
 - Corticosteroides durante > 6 meses: reduzir a dose lentamente a ≤ 1 mg/semana a 1 vez 10 mg/dia.
 - Tratar de minimizar a dose de corticosteroides antes da cirurgia quando for possível. As doses de prednisona maiores que 30 mg/dia no pré-operatório são acompanhados de piores resultados pós-operatórios.
- Azatioprina: não há aumento do risco em condições perioperatórias.
- Tratamento perioperatório anti-TNF- α com infliximabe, adalimumabe, ou certolizumabe.
 - Suspeitar um aumento do risco de colectomia de emergência em casos de colite aguda severa.
 - Nenhum risco aumentado na DC.
- Manutenção pós-operatória em DC com 5-ASA por via oral ou 6-MP/AZA para reduzir a frequência e severidade das recorrências. Os melhores dados de manutenção são para metronidazol; é barato e pode ser considerado em situações em que há poucos recursos, (embora limitado pelos efeitos colaterais de disgeusia e neuropatia). Pelo contrário, os dados para 5-ASA são imprecisos, além de ser mais caro.
- Destacar a importância da cessação do tabagismo; é a estratégia mais eficaz que os pacientes podem adotar para reduzir a recorrência em DC.

Cascatas no manejo clínico da DII

*Cascata 2—manejo clínico da CU **

Nível 1—recursos limitados:

1. Em áreas endêmicas onde houver acesso limitado ao diagnóstico, administrar um ciclo de tratamento contra a ameba.
2. Em áreas endêmicas para TBC, considerar uma prova de tratamento antituberculoso durante 1 mês para determinar a resposta.
3. Sulfassalazina (mais barato) para todas as colites leves a moderadas e para manutenção da remissão. Existem diferentes preparações de mesalazina, incluindo Asacol 800 mg, Lialda (EUA) ou Mezavant (Europa) em comprimidos de 1200 mg, e Pentasa em sachês de 2 g. Estas doses maiores podem facilitar uma melhor adesão, sem os efeitos colaterais provocados pelas sulfas.
4. Enemas com corticosteroides para a doença de cólon distal.*
5. Prednisona oral para a doença moderada a severa (a doença severa aguda requer corticosteroides intravenosos).
6. Se a colite aguda severa não responde aos corticosteroides intravenosos ou se o paciente tem uma colite crônica córtico-resistente ou córtico-dependente, considerar a colectomia. Esta decisão deverá ser tomada de maneira oportuna na colite ulcerativa severa aguda. Considerar os prognosticadores de resultados de Oxford ou Suécia no dia 3 dos corticosteroides intravenosos.
7. CMV devem ser ativamente buscados na doença refratária.
8. 5-ASA quando as remissões não se mantêm. Azatioprina para córtico-dependência. Pode-se considerar metotrexato se azatioprina não estiver disponível ou se o paciente não a tolerar.

* Às vezes, enemas com corticosteroides podem ser feitos se os recursos necessários estiverem disponíveis; algumas vezes a menor custo.

Nível 2—se houver recursos disponíveis, então:

1. Tratar TBC e parasitos enquanto forem diagnosticados.
2. Sulfassalazina pode ser usada para a colite leve a moderada.
3. Atualmente existe no mercado Asacol (800 mg), Lialda/Mezavant (comprimidos de 1200 mg), e Pentasa (em sachês de 2 g), medicamentos que podem melhorar a adesão, e sem os efeitos colaterais provocados pelas sulfas.
4. Enemas ou supositórios com 5-ASA para doença distal. Estes podem ser utilizados para manutenção da remissão na doença distal, em lugar de 5-ASA oral. Os enemas com corticosteroides são também uma opção, mas habitualmente não para o manutenção.
5. O tratamento de combinação com 5-ASA oral e retal pode ser mais eficaz na doença distal ativa ou inclusive na pancolite ativa.
6. Se os pacientes não podem manter-se em remissão com 5-ASA, considerar azatioprina ou 6-MP/AZA; em caso de falha da azatioprina, considerar metotrexato.

Nível 3—se houver recursos disponíveis mais amplos:

1. Pode-se considerar ciclosporina na colite aguda severa.
2. Pode-se considerar Infiximabe para colite aguda severa ou para colite moderadamente severa córtico-dependente ou córtico-resistente.
3. Azatioprina ou 6-MP.

* Na China, há certas medicinas tradicionais consideradas úteis como medicinas alternativas para a anemia. Seu uso não é habitual no Ocidente. Entre os agentes chineses sugeridos inclui-se pó de índigo natural, pó para tratar a patologia de garganta (pó de *xilei*), o medicamento branco de Yunnan, ou preparações orais como infusões de *Pulsatilla* e alguns componentes isolados da medicina china, como a raiz de *Pulsatilla*, raiz de *Coptis*, casca de árvore da cortiça de Amur, raiz do Skullcap de Baikal (*Scutellaria baicalensis*), e curcumina.

*Cascata 3—Manejo clínico da DC***Nível 1—se houver recursos disponíveis limitados:*

1. Em áreas endêmicas, e quando há um acesso limitado ao diagnóstico, administrar um ciclo de tratamento da amebíase.
2. Em áreas endêmicas de TBC, considerar um tratamento de prova com tratamento anti-TB durante 1 mês para determinar a resposta.
3. Sulfassalazina (mais barata) para todas as colites leves a moderadas e para manutenção da remissão.
4. Enemas com corticosteroides* para patologia de cólon distal.
5. Ensaio com metronidazol para doença íleo-colônica ou colônica.
6. Prednisona oral para doença moderada a severa.
7. Se a doença envolve um segmento curto do duodeno, considerar a cirurgia
8. Azatioprina ou metotrexato.
9. Metronidazol para manutenção pós-operatória.

* Às vezes, enemas com corticosteroides podem ser feitos se os recursos necessários estiverem disponíveis; algumas vezes a menor custo.

Nível 2— se houver recursos disponíveis:

1. Tratar TBC e parasitos enquanto são diagnosticados.
2. Sulfassalazina para a DC ativa moderada envolvendo cólon.
3. A budesonida pode ser usada para a doença ileal ou íleo-colônica leve (cólon direito).
4. Se os pacientes não podem manter-se em remissão depois de um ciclo de corticosteroides, considerar a azatioprina (ou 6-MP/AZA); em caso de fracasso da azatioprina, considerar metotrexato.

Nível 3—se houver recursos disponíveis mais amplos:

1. Pode-se considerar infliximabe ou adalimumabe ou certolizumabe para doença moderada a severa córtico-dependente ou córtico-resistente.
2. Os medicamentos imunossupressores como 6-MP e AZA podem ser também de grande utilidade no tratamento das fístulas na DC.
3. Pode-se considerar tracolimus quando fracassarem os agentes anti-TNF.

* Na China, há certas medicinas tradicionais consideradas úteis como medicinas alternativas para a anemia. Seu uso não é habitual no Ocidente. Entre os agentes chineses sugeridos inclue-se pó de índigo natural, pó para tratar a patologia de garganta (pó de *xilei*), o medicamento branco de Yunnan, ou preparações orais como infusões de *Pulsatilla* e alguns componentes isolados da medicina china, como a raiz de *Pulsatilla*, raiz de *Coptis*, casca de árvore da cortiça de Amur, raiz do Skullcap de Baikal (*Scutellaria baicalensis*), e curcumina..

Cascata 4—Fístulas perianais

Nível 1—se houver recursos disponíveis limitados:

1. Metronidazol.
 - 1a. Cirurgia, se houver abscesso.
2. Ciprofloxacina.
3. Uma combinação de metronidazol e ciprofloxacino. Estes antibióticos podem ser usados para manutenção do fechamento da fístula se tolerados em longo prazo.
4. Cirurgia—deve ser considerada precocemente e se for requerida manutenção de antibióticos a longo prazo.

Nível 2— se houver mais recursos disponíveis:

1. Metronidazol.
 - 1a. Cirurgia, se houver abscesso.
2. Ciprofloxacino.
3. Uma combinação de metronidazol e ciprofloxacino. Estes antibióticos podem ser usados para manutenção do fechamento da fístula se tolerados em longo prazo.
4. Cirurgia—deve ser considerada precocemente e se for requerida manutenção de antibióticos a longo prazo .
5. AZA/6-MP para manutenção do fechamento da fístula.

Nível 3—e houver recursos disponíveis mais amplos:

1. Metronidazol.
 - 1a. Cirurgia, se há um abscesso.
2. Ciprofloxacino.
3. Uma combinação de metronidazol e ciprofloxacino. Estes antibióticos podem ser usados para manutenção do fechamento da fístula se tolerados em longo prazo.
4. Cirurgia—deve ser considerada precocemente e se for requerida manutenção de antibióticos a longo prazo, e particularmente se a fístula é simples.

5. AZA/6-MP para manutenção do fechamento da fístula.
6. Infiximabe.
7. Adalimumabe para o fracasso de infiximabe, ou como alternativa a infiximabe primeiramente.
8. Cirurgia para fistulas complexas.