Doença de Crohn estenosante

SENDER J. MISZPUTEN
Professor associado de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina. Presidente do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB). Vice-presidente da Sociedade de Gastroenterologia de São Paulo. Honorário Nacional da Academia Nacional de Medicina.

Resumo

As estenoses são uma das mais graves complicações da doença de Crohn (DC), por pressuporem indicação de ressecção cirúrgica de segmentos intestinais e, como consequência, um novo desenho anatômico do canal alimentar, na maioria das vezes com perda do seu estado fisiológico, objetivo insistentemente perseguido pelo tratamento medicamentoso desse processo inflamatório. Surgem tanto primariamente em áreas doentes do intestino delgado ou cólon quanto em anastomoses de cirurgias prévias.

Summary

Stenosis are one of the most serious complications of Crohn's disease (CD), because they presuppose indication of surgical resection of bowel segments and, as a consequence, a new anatomical drawing of the alimentary canal, most often with loss of their physiological state, goal insistently pursued by drug treatment of this inflammatory process. Primarily arise both in diseased areas of the small intestine or colon anastomoses as in previous surgeries.

Unitermos: *Estenose; doença de Crohn; ressecção cirúrgica.*

Keywords: *Stenosis; Crohn's disease; surgical resection.*

Introdução

Ainda que possam surgir em qualquer momento da evolução, mesmo nos casos que iniciam a doença pela apresentação inflamatória, as estenoses ocorrem preferencialmente em fases mais tardias, o mesmo acontecendo com as fístulas. No momento do diagnóstico, 19% a 38% dos doentes já apresentam uma das duas complicações, número que se amplia para 56% a 65% após 10 anos de evolução, atingindo o índice de 88% aos 20 anos de inflamação (32). Cerca de 20% a 30% dos doentes com estenose desenvolverão, secundariamente, fístulas internas (32), e a experiência demonstra que o tratamento da inflamação nem sempre previne sua evolução para uma cicatriz fibrosa, que acaba se tornando a mais frequente das indicações de cirurgias de ressecção na DC (11).

Seria assim desejável reconhecer quais parâmetros (clínicos e/ou sorológicos e/ou genéticos) discriminariam a população de risco, no sentido de tentar mudar a história natural da doença, naturalmente heterogênea, e, através de estratégias terapêuticas adequadas, evitar, se possível, a necessidade de cirurgias (8). Estes "marcadores" poderiam também predizer a benignidade do curso clínico da inflamação, ou, por outro lado, uma expectativa desfavorável, tornando desnecessário um tratamento mais agressivo, com seus riscos, para doentes com previsão de melhor evolução (5, 31, 34, 47), bem como antecipar o emprego de medicamentos mais potentes naqueles com doença progressiva e complicada. De toda forma, alguns estudos concluem que a prescrição precoce de medicamentos imunomoduladores tem o potencial de alterar o curso dessa doença (10, 12).

Preditores da fibroestenose intestinal

Genéticos

O uso de marcadores genéticos na previsão do risco de complicação da fibroestenose na doença de Crohn teria, teoricamente, muita relevância, pois os genes envolvidos se encontram presentes antes mesmo do início da doença, mantêm-se estáveis e não são afetados pelo curso do processo inflamatório (38), diferentemente do que ocorre com os marcadores clínicos e sorológicos. Se, de um lado, é aceito que a suscetibilidade para o

aparecimento desta doença seja determinada por um grande número de genes (18), além do NOD2/CARD15 descrito inicialmente, de outro, não foi possível, até o momento, estabelecer uma correlação entre o fenótipo estenosante e um padrão genético definido, até porque uma parcela significativa de doentes não terá complicações durante toda a evolução do processo inflamatório. Supõe-se que distúrbios da imunidade inata, representados por mutações do gene NOD2 (9), e da imunidade adquirida, através dos anticorpos contra antígenos microbianos luminais, atuem de forma sinérgica aumentando, direta ou indiretamente, a probabilidade de desenvolvimento de lesões fibroestenóticas (3, 24, 27, 30). A literatura especializada associa algumas variantes desse gene com a localização ileal da inflamação, tendência para o comportamento estenótico e maior índice de cirurgias abdominais, em razão desta complicação, além de reduzido intervalo livre de doença no pós-operatório (1, 15, 22, 35). Mas ainda há controvérsias se estenoses e maior frequência de cirurgias têm mesmo relação com aquelas variantes genéticas ou se decorrem da preferência ileal da doença, estando, por isso, mais sujeitas à retração cicatricial, com consequente indicação de correção cirúrgica.

É possível que os marcadores genéticos não sejam mesmo capazes de predizer plenamente o comportamento e as possíveis complicações da DC, cabendo papel mais importante aos fatores ambientais envolvidos na sua patogênese. Mas podem, em associação com as características clínicas e microbiológicas de cada doente, criar um instrumento relevante para a previsão evolutiva dessa doença (6).

Clínicos

Os marcadores clínicos resultam de estudos retrospectivos de doentes em acompanhamento prolongado: início em idade abaixo de 40 anos (26), presença de complicação perianal no diagnóstico da doença (29, 49, 51), necessidade de corticoterapia na primeira crise de atividade e lesões comprometendo segmentos do trato digestivo superior são parâmetros indicativos de 90% de risco de evolução desfavorável (4). O mesmo ocorre com a localização no íleo terminal e ileocólica da inflamação, quanto à provável necessidade de cirurgia (39, 49). O tratamento operatório nos primeiros anos de evolução está associado com tabagismo e corticoterapia precoce (41).

Dentre os fatores fortemente preditivos de recorrência da DC no pós-operatório, o tabagismo ocupa um lugar de destaque. Como há tendência de a recidiva ter um comportamento semelhante ao modelo que indicou o tratamento cirúrgico, os fumantes apresentam risco aproximadamente dobrado de repetição da doença, complicação e mesmo nova cirurgia, quando comparados aos que não fumam — na dependência, inclusive, do número de cigarros consumidos/dia (52). Essa mesma proporção é descrita na recorrência da estenose pós-dilatação endoscópica (21).

Sorológicos

A positividade dos anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anti-porina C da membrana da *Escherichia coli* (OmpC), da proteína anti-*Pseudomonas fluorescens* (I2) e antiflagelina (CBir1) associa-se com início da doença em idade mais jovem, fibroestenose e formato penetrante, assim como necessidade de cirurgia mais imediata no intestino delgado (48). A frequência de complicações aumenta com a reatividade contra o maior número desses antígenos (14).

Os novos marcadores sorológicos antiglicanos, *laminaribioside* (ALCA), *chitobioside* (ACCA) e *mannobioside* (AMCA), quando positivos, assim como os citados anteriormente, são preditores da complicação estenótica da doença (37, 44). No estudo de Ferrante *et al.* (17) confirmou-se que 76% dos indivíduos com doença de Crohn apresentavam pelo menos um desses marcadores, e a magnitude das respostas, através dos anticorpos, contra esses antígenos esteve associada com o comportamento mais complicado da inflamação e de cirurgias a ela relacionadas.

Em relação aos componentes da matriz extracelular, as duas principais moléculas envolvidas na fibrogênese intestinal são o colágeno I e o colágeno II (36), mas tanto a laminina quanto o colágeno IV não se mostraram associados ao fenótipo fibroestenosante da DC (28). Sobre os níveis plasmáticos de fibronectina, demonstrou-se que se apresentam reduzidos nesta inflamação, porém os doentes com as taxas mais altas foram os que se complicaram com a forma estenótica da doença (2), mostrando seu potencial significado na

Pontos-chave:

> *Marcadores genéticos podem criar instrumento relevante para a previsão evolutiva da doença;*

> *Corticoterapia na primeira crise de atividade e lesões do trato digestivo superior são indicativos de 90% de risco de evolução desfavorável;*

> *O tratamento operatório nos primeiros anos de evolução está associado com tabagismo e corticoterapia precoce.*

patogênese da evolução das ulcerações para a cicatriz fibrosa.

Aspectos clínicos

Um dos grandes desafios clínicos nos quadros suboclusivos é a diferenciação entre a *atividade inflamatória* (acompanhada de edema de fase aguda e consequente diminuição da passagem da área estenótica — portanto reversível, pelo menos temporariamente, com tratamento medicamentoso) e a *fibrose estabelecida* (com retração cicatricial, de solução em geral operatória, seja através de procedimentos de dilatação, também de efeito transitório, ou, definitivamente, pela ressecção do segmento obstruído). Ambas as situações se superpõem quanto aos sintomas, mas alguns aspectos podem ajudar na sua distinção em bom número de casos: queixas recentes de descompensação (febre, diarreia), alterações nas provas de atividade inflamatória (proteína C-reativa [PC-R], calprotectina) e resposta imediata ao tratamento com corticosteroides ou imunomoduladores de ação rápida são parâmetros para se aceitar a presença da inflamação como componente da suboclusão. Quando esta complicação se apresenta sem outras manifestações clínicas ou sinais laboratoriais sugestivos de processo inflamatório ativo e sem melhora com o tratamento mais agressivo, há forte argumento para se considerar apenas a fibroestenose como justificativa do quadro de obstrução. Na prática, efetivamente, as duas condições coexistem, ou seja, a inflamação aguda só dificulta o trânsito do segmento doente se seu lúmen já tiver algum grau de redução do diâmetro, originada em retrações cicatriciais prévias das suas paredes.

Novas técnicas de imagem, envolvendo o estudo detalhado do intestino delgado, trouxeram grande contribuição para se distinguir as complicações que acompanham a evolução do processo inflamatório da DC, especialmente as que decorrem das lesões penetrantes e das estenosantes.

As enterografias, por ressonância magnética (ERM) e por tomografia computadorizada (ETC), representaram importante avanço na avaliação morfológica dessa doença de qualquer localização, especialmente a relacionada ao intestino delgado (45), com resultados superiores quando comparadas com a radiologia convencional do trânsito intestinal, que identifica o estreitamento, porém sem diferenciar se por edema inflamatório ou fibrose. Obviamente é um procedimento que se recomenda para os casos em que os trechos doentes não estejam ao alcance da endoscopia ou quando ela está contraindicada, como, por exemplo, na cápsula endoscópica nas estenoses. Ressalte-se ainda que a endoscopia somente avalia a mucosa superficialmente, e não a inflamação transmural. A mesma eficácia das imagens é obtida nas lesões penetrantes da região pelviperineal.

Nos casos de estenoses, vários sinais radiográficos observados na enterotomografia ajudam a definir seu caráter inflamatório ou fibrótico, tornando mais fácil a decisão sobre a conduta terapêutica. Na presença de inflamação são identificados: realce da mucosa, reconhecido pela densidade do seu brilho; aumento da vascularização mesentérica, através do ingurgitamento dos vasos do segmento doente; espessamento da parede intestinal; presença de fluido extraluminal; espessamento mesentérico; gás extraluminal; aumento linfonodal; proliferação da gordura mesentérica; e presença de fezes no intestino delgado (23). Este trabalho encontrou também uma correlação dos achados de imagem com marcadores da inflamação, PC-R e hemossedimentação, como ocorre em outras doenças com anormalidades vasculares. Igualmente comprovou-se a correlação entre a medida quantitativa da atenuação da parede intestinal pela ETC e a análise histológica da inflamação (7).

A enterorressonância tem vantagem sobre a enterotomografia, por não envolver radiação ionizante e oferecer imagens em múltiplos planos, assim como recursos para sua alta resolução, através da distensão das alças por algum contraste ministrado por via oral (19). A acurácia diagnóstica de ambos os métodos é comparável (25), ainda que a imagem da ERM não seja de tão boa qualidade quanto a observada na tomografia e apresente maior variabilidade de interpretação entre interobservadores (46, 53). Mas sem a agressão de radiações, seu emprego nos doentes que serão submetidos provavelmente a repetidos procedimentos de imagem, desde jovens, quando habitualmente o processo inflamatório se inicia (13), é opção segura para o

As enterografias, por ressonância magnética (ERM) e por tomografia computadorizada (ETC), representaram importante avanço na avaliação morfológica dessa doença de qualquer localização, especialmente a relacionada ao intestino delgado, com resultados superiores quando comparadas com a radiologia convencional do trânsito intestinal, que identifica o estreitamento, porém sem diferenciar se por edema inflamatório ou fibrose.

acompanhamento da evolução da doença, até mesmo por permitir a análise dos resultados referentes à eficácia dos tratamentos medicamentosos (42).

Tratamento

O tratamento da doença de Crohn estenótica requer uma análise, de acordo com o momento clínico em que se complica com quadros obstrutivos, em razão de particularidades da sua abordagem terapêutica, seja na fase aguda da suboclusão e quando da sua cronicidade.

Suboclusão aguda

Na dependência da localização anatômica da estenose, quadros de vômitos podem criar estados de desidratação, exigindo reposição de volume e eletrólitos. A sondagem nasogástrica é a conduta recomendada, não só para proteção contra aspiração traqueal de material refluído como também para descompressão da área estenosada, por vezes a medida mais importante para sua reversão. A manutenção do estado volêmico e das funções vitais confere tempo para identificação da causa obstrutiva, inflamatória ou fibrótica (sinais clínicos de doença ativa, laboratório e imagem).

Com o paciente hospitalizado, concomitantemente aos procedimentos diagnósticos referidos, sugere-se iniciar corticoterapia parenteral, hidrocortisona em dose entre 300mg e 400mg/dia ou metilprednisolona 80mg/dia, por via venosa e fracionada. A melhora é esperada num período de 36 a 48 horas. Nessa hipótese, a terapia deverá ser mantida até plena recuperação do trânsito, com a passagem do anti-inflamatório para a via oral, assim como o reinício da alimentação, em consistências progressivas. Antimicrobianos podem ser necessários, apoiados nos aspectos clínicos da complicação (febre, alteração hematológica) ou como prevenção da translocação bacteriana, possibilidade real em indivíduos com algum grau de imunossupressão.

Se esse esquema não produzir a desobstrução, devem ser tentados imunomoduladores de ação rápida e de utilização parenteral, como ciclosporina (4mg/kg/dia, EV) ou, preferencialmente, anti-TNF (EV ou SC) (33), segundo as doses clássicas recomendadas para indução de seu efeito sobre o processo imunoinflamatório. Não há evidências na literatura demonstrando que a rápida cicatrização das lesões provocadas pelos biológicos nesta circunstância da inflamação aguda se associe com piora da suboclusão ou da área da estenose.

Como referido, a intenção maior do tratamento medicamentoso tem como base a abordagem terapêutica de um provável componente agudo (edema) na área estenosada.

Em estudo retrospectivo, Samimi *et al.* (40) avaliaram a evolução de 53 doentes com fístulas, estenoses ou ambas as complicações. Ainda que mais de 50% de todo o grupo tenha se beneficiado com o tratamento medicamentoso, 50% dos casos de fibroestenose acabaram em cirurgia num intervalo de um ano, concluindo os autores pela pequena durabilidade da resposta inicial e que, por esse motivo, a indicação de cirurgia deve ser intervenção de primeira linha. Os diferentes percentuais por eles referidos talvez estivessem relacionados com subgrupos fenotípicos respondedores iniciais ao tratamento medicamentoso, como ocorre em outras situações da doença. Nesta pesquisa a recorrência da complicação ocorreu, preferencialmente, nos casos de localização ileocólica.

Talvez a única expectativa na condução desses doentes com a tentativa clínica seja a de evitar, pelo menos em parte deles, a cirurgia de ressecção numa fase mais aguda da inflamação. Por outro lado é preciso reconhecer, na prática, que um número não desprezível deles consegue manter-se sem sintomas da obstrução por longo tempo e com o intestino anatomicamente íntegro.

Suboclusão crônica

Nos doentes com lesões estenóticas, cronicamente subocluídos, pode-se optar pela dilatação da área estreitada, utilizando-se balão hidrostático, desde que ela seja abordável pela endoscopia. O benefício clínico e a relativa segurança do procedimento conferem à dilatação uma opção válida para o tratamento conservador destes casos (16, 20). Ainda assim deve-se dar preferência às estenoses de mais fácil acessibilidade, no sentido de que o operador tenha melhor visão das manobras que irá executar. Não há dúvida de que, com boa experiência, o endoscopista será capaz de realizar a dilatação, também em áreas distantes da borda anal e mesmo no intestino

Pontos-chave:

> *O tratamento da doença de Crohn estenótica requer uma análise, de acordo com o momento clínico em que se complica com quadros obstrutivos;*

> *Com o paciente hospitalizado, sugere-se iniciar corticoterapia parenteral, hidrocortisona em dose entre 300mg e 400mg/dia ou metilprednisolona 80mg/dia;*

> *A melhora é esperada num período de 36 a 48 horas.*

delgado, através da enteroscopia de duplo balão, desde que o segmento a ser dilatado não seja, na extensão, superior a 10cm.

Complicação perfurativa, secundária à tentativa de dilatação do segmento pré-estenótico, relativamente incomum, deve ser monitorada por radiografias simples, seriadas, do abdome.

Mesmo que decorrido longo tempo sem sintomas a ela relacionados, a estenose poderá se refazer, indicando-se novas dilatações, com a mesma segurança (43). A injeção intramural de corticosteroide (triancinolona) nos quatro quadrantes da área recém-dilatada poderá retardar seu reaparecimento. Um número não desprezível de casos permanecerá assintomático com uma única dilatação ou uma segunda manipulação, após período prolongado. Esse método de tratamento reduz significativamente o encaminhamento de doentes com estenoses para cirurgia de ressecção.

Há também diferentes formas de tratamento cirúrgico das estenoses da DC, tanto do intestino delgado quanto do cólon, variando a conduta de acordo com seu número, localização, extensão e cirurgias prévias (50). No delgado, lesão única deverá ser ressecada, na menor extensão possível. A mesma proposta se aplica aos casos de estenoses múltiplas, desde que anatomicamente próximas, dentro da proposta de ressecção de pequeno segmento. A estratégia conservadora se propõe utilizar plásticas enterais, nas estenoses mais curtas, abertura no sentido longitudinal e sutura transversal, evitando remover a área estreitada, técnica a ser igualmente aplicada sobre outras lesões semelhantes, eventualmente insuspeitas, quando não acometem segmentos distantes ou longos (maiores que 10cm), que exigem outro modelo de plastia. Impedimentos para a execução das enteroplastias vêm a ser o comprimento do trecho estenosado, a presença associada de fístulas internas e a dilatação do segmento pré-estenótico. A presença de processo inflamatório na área ressecada não é contraindicação para sua execução.

As ressecções devem se estender por um mínimo de área possível, mesmo em se tratando da primeira intervenção, no sentido de manter a função intestinal o mais próximo do normal, pois são doentes com risco aumentado de futuras novas enterectomias ou colectomias, seja na área da anastomose ou de segmentos previamente sadios.

As estenoses do cólon devem também ser ressecadas, mantendo-se a mesma proposição de remoção da menor área possível, em caso de insucesso com manobras de dilatação endoscópica. Retiradas segmentares são passíveis de boa evolução ou, pelo menos, retardam a indicação de cirurgias ampliadas.

As oclusões completas enterais ou cólicas são de tratamento cirúrgico.

Conclusão

Pelo exposto, as decisões sobre as condutas diagnósticas e terapêuticas na complicação estenótica da doença de Crohn merecem análise individualizada. As particularidades de cada doente, o perfil genético e epidemiológico, condições ambientais, o momento da evolução e a resposta aos tratamentos prévios, medicamentoso e/ou cirúrgico, têm papel marcante nos resultados, de difícil previsão, o que sugere ao médico o não estabelecimento de regras iguais para uma doença de comportamento reconhecidamente heterogêneo.

Referências

1. ABREU, M.T.; TAYLOR, K.D. *et al.* — Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology, 123*(3): 679-88, 2002.
2. ALLAN, A.; WYKE, J. *et al.* — Plasma fibronectin in Crohn's disease. *Gut, 30*(5): 627-33, 1989.
3. ALVAREZ-LOBOS, M.; AROSTEGUI, J.I. *et al.* — Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann. Surg., 242*(5): 693-700, 2005.
4. BEAUGERIE, L.; SEKSIK, P. *et al.* — Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology, 130*(3): 650-6, 2006.
5. BEAUGERIE, L.; BROUSSE, N. *et al.* — Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet, 374*(9701): 1617-25, 2009.
6. BEAUGERIE, L. & SOKOL, H. — Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J. Gastroenterol., 18*(29): 3806-13, 2012.
7. BODILY, K.D.; FLETCHER, J.G. *et al.* — Crohn's disease: Mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography-correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology, 238*(2): 505-16, 2006.
8. CERQUEIRA, R.M. & LAGO, P.M. — Clinical factors predictive of Crohn's disease complications and surgery. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 25*(2): 129-34, 2013.
9. CLEYNEN, I.; GONZÁLEZ, J.R. *et al.* — Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: Results from the IBDchip European Project. *Gut*, 2012 (resumo).
10. COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J. *et al.* — Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med., 362:* 1383-95, 2010.

Obs.: As 43 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

Sender J. Miszputen
Av. Angélica, 916/6º andar
conj. 607
01228-000
São Paulo-SP