

## Doença de Crohn Intestinal: Manejo

*Autoria: Sociedade Brasileira de Coloproctologia  
Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva  
Sociedade Brasileira de Patologia  
Colégio Brasileiro de Radiologia*

---

**Elaboração Final:** 28 de fevereiro de 2008

**Participantes:** Araújo SEA, Oliveira Jr O, Moreira JPT, Habr-Gama A,  
Cerski CTS, Caserta NMG

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Busca na literatura científica, na rede da Internet, em base de dados primários (PubMed) por acesso e revisão de artigos originais. Foram avaliados, também, consensos de sociedades de especialistas envolvidas no manejo da Doença de Crohn Intestinal.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVOS:**

- Apresentar considerações sobre a epidemiologia da Doença de Crohn Intestinal;
- Propor diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento da doença de Crohn de localização no intestino delgado e no intestino grosso.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Crohn é um processo inflamatório crônico de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e que acomete o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural<sup>1</sup>(C)<sup>2,3</sup>(D).

Os locais de acometimento mais frequentes são o intestino delgado e o grosso. Manifestações perianais podem ocorrer em mais de 50% dos pacientes<sup>1</sup>(C). Manifestações extraintestinais associadas ou isoladas podem ocorrer e atingem mais frequentemente pele, articulações, olhos, fígado e trato urinário<sup>4</sup>(B)<sup>5</sup>(D).

A doença afeta indivíduos de qualquer idade, mas o diagnóstico é mais frequentemente realizado na segunda ou terceira décadas<sup>6</sup>(D).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Crohn resulta da análise de dados clínicos (da anamnese, exame físico e proctológico completo), endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos<sup>2</sup>(D).

As manifestações clínicas são mais frequentemente de natureza inflamatória, obstrutiva e/ou fistulizante, as quais têm maior ou menor valor prognóstico<sup>7</sup>(D).

Sintomas de diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal e sangramento retal direcionam a anamnese. Os sinais clínicos incluem desnutrição, palidez cutâneo-mucosa, dor, massa abdominal, distensão ou fistulização na parede abdominal. O exame proctológico quando positivo é diagnóstico de uma ou mais fissuras anais, plicomas anais edemaciados, fístulas e celulite ou abscesso e podem ocorrer inicialmente de forma isolada, assim como as manifestações extraintestinais<sup>1</sup>(C)<sup>2</sup>(D).

A dilatação aguda e tóxica do cólon (megacólon tóxico) pode representar uma apresentação incomum, porém aguda e de elevada gravidade<sup>8</sup>(B).

A apresentação na forma de diarreia requer diagnóstico diferencial com colites infecciosas (virais ou bacterianas) e com parasitoses intestinais. A apresentação de íleíte aguda requer diagnóstico diferencial com a apendicite aguda. A colite de Crohn requer diagnóstico diferencial com a retocolite ulcerativa<sup>9</sup>(B).

Em até 20% dos casos, esgotados os atualmente disponíveis recursos de investigação, não é possível realizar diagnóstico, classificando-se a doença como colite indeterminada<sup>10</sup>(D).

O diagnóstico da doença de Crohn intestinal também requer diferenciação com outras formas de enterocolites (isquêmica, actínica ou induzida por antibióticos) e com a síndrome do intestino irritável<sup>6</sup>(D).

As manifestações extraintestinais mais frequentes correlacionam-se de forma direta com a intensidade do processo inflamatório intestinal e podem ser cutâneas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), articulares periféricas (artrites) ou axiais (espondilite anquilosante e sacroileíte), oculares (conjuntivite e uveíte) e hepáticas (colangite esclerosante primária). Colecistolitíase e nefrolitíase podem resultar de mal absorção<sup>1</sup>(C).

A realização de exames contrastados (trânsito intestinal e enema opaco e com duplo contraste) é necessária para confirmação da localização e extensão, bem como para o diagnóstico de complicações. Exames contrastados com a utilização de contraste baritado não devem ser realizados em pacientes agudamente doentes ou que necessitem de internação hospitalar. O emprego da ultrassonografia de abdome e da tomografia computadorizada (TC) deve ser realizado preferencialmente durante as crises ou exacerbações, na presença de massa

abdominal ou suspeita de abscesso. Além disso, esses exames são de utilidade na avaliação de complicações abdominais e pélvicas. Servem ao planejamento pré-operatório e também podem ser utilizados para direcionar punções. A ressonância magnética (RM) pode ser empregada em pacientes alérgicos a contraste iodado e em mulheres grávidas e parece fazer diferença na avaliação de doença anorretal em algumas casuísticas. A RM de alta resolução tem boa acurácia para detectar fístulas anais da doença de Crohn e fornece importantes informações no planejamento pré-operatório das fístulas recorrentes<sup>11</sup>(B). Radiografias abdominais simples devem ser realizadas para a avaliação de pacientes com quadro de abdome agudo ou com suspeita de megacólon tóxico<sup>12,13</sup>(D).

A colonoscopia é utilizada para confirmar a suspeita clínica de doença de Crohn e para a obtenção de biopsias. A endoscopia é mais sensível do que os exames contrastados no que se refere à extensão da doença. Quando há forte suspeita de colite e os achados à sigmoidoscopia ou ao enema opaco são negativos, a colonoscopia com múltiplas biopsias pode determinar presença e intensidade da inflamação no cólon, bem como possibilita a visualização da mucosa do íleo terminal. Associadamente, a colonoscopia com biopsias é eficaz à realização do diagnóstico diferencial entre colite de Crohn e retocolite ulcerativa, bem como na avaliação de outras formas de colite (actínica, isquêmica e microscópica)<sup>14</sup>(C)<sup>15</sup>(D). Ainda que a avaliação endoscópica não esteja correlacionada com a atividade da doença<sup>15</sup>(D), a avaliação colonoscópica de anastomoses intestinais pode estar relacionada à possibilidade de recidiva da doença após tratamento cirúrgico<sup>10</sup>(D). O estudo histológico das biopsias obtidas por colonoscopia possibilita a comprovação diagnóstica, o diagnóstico diferencial entre colite de Crohn e

retocolite ulcerativa, bem como diagnosticar displasia e câncer nos casos de colite de longa evolução<sup>15</sup>(D).

## MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

A aferição da atividade da doença de Crohn pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização da doença, bem como presença de complicações<sup>6</sup>(D). Não há nenhum indicador padrão da atividade da doença estabelecido. Variáveis mais ou menos objetivas, como suspensão da corticoterapia ou atividade sem indicação cirúrgica, podem ser utilizadas<sup>6</sup>(D). A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn<sup>3</sup>(D) (CDAI, do inglês *Crohn's Disease Activity Index*) detalhado no Quadro 1.

A doença é considerada em remissão quando o CDAI é inferior a 150; leve a moderada quando o CDAI oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450, e grave ou fulminante quando os valores são superiores a 450.

## TRATAMENTO

Para pacientes assintomáticos ou em remissão e que nunca foram submetidos a tratamento cirúrgico, não há indicação para qualquer tratamento<sup>6</sup>(D).

As recomendações para intervenção medicamentosa ou cirúrgica resultam da localização da doença, intensidade da apresentação, resposta à terapia medicamentosa progressa e do diagnóstico de complicações. O

Quadro 1

### Índice de atividade da doença de Crohn

Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	X 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	X 5
Sensação de bem estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4)	X 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8°C)	X 20
Uso de difenoxilato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	X 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	X 10
Hematócrito (homens: 47 – Ht%, mulheres: 42 – Ht%)	X 6
Peso (1 – peso / peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	X 1
<b>TOTAL</b>	

objetivo inicial do tratamento clínico é produzir remissão da atividade da doença. Pacientes para os quais foi obtida remissão devem ser considerados para tratamento de manutenção. Pacientes sintomáticos e em corticoterapia ou com febre, vômitos, dor abdominal ou com suspeita de obstrução intestinal ou em desnutrição evidente devem ser internados<sup>6</sup>(D).

O tratamento cirúrgico da doença de Crohn por meio de ressecção ou enteroplastia está indicado para as complicações e quando caracterizada intratabilidade clínica ou doença refratária. Para os pacientes com doença perianal, a drenagem de abscessos está sempre indicada, bem como as operações de fistulotomia ou drenagem por *seton*, nos casos mais sintomáticos.

A proctectomia está indicada para os casos de supuração importante associados à retite grave e incontinência anal<sup>1</sup>(C).

## Enterite e Acometimento Ileocecal

A doença ileal ou ileocecal deve ser tratada pelo emprego de aminossalicilato por via oral (mesalazina na dose de 3 a 4 g/dia)<sup>16-18</sup>(A).

A doença de localização ileocecal pode ser tratada por sulfasalazina na dose de 1 a 4 g/dia<sup>19</sup>(A), por via oral.

Alternativamente, o ciprofloxacina na dose de 1g/dia, por via oral, pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas e idealmente entre três meses e um ano<sup>20</sup>(A).

Para pacientes não responsivos a aminossalicilatos e com doença de localização

ileocecal, o tratamento com metronidazol na dose de 10 a 20 mg/kg, por via oral, pode ser oferecido preferencialmente por, no máximo, quatro meses<sup>21</sup>(A), na tentativa de postergar a introdução da corticoterapia. Também há evidência de que a combinação de ciprofloxacina e metronidazol pode produzir resultados superiores ao de seu emprego em separado<sup>22</sup>(B).

Para os pacientes com pouca ou nenhuma resposta após a introdução da terapia inicial com aminossalicilatos (ou alternativamente antibióticos), a corticoterapia deve ser iniciada com prednisona na dose de 40 a 60 mg diários, por via oral<sup>19</sup>(A).

Alternativamente à prednisona, a budesonida na dose diária de 9 mg, por via oral, pode ser empregada<sup>23</sup>(A).

A indicação de terapia imunossupressora na doença de Crohn baseia-se no diagnóstico de corticodependência ou refratariedade à corticoterapia. As doses de azatioprina e 6-mercaptopurina seriam de, respectivamente, 2 a 2,5 mg/kg/dia e 1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral. Há efetividade amplamente demonstrada para a indução de remissão, porém devem ser utilizados por pelo menos quatro meses, a fim de que se possa classificar a resposta<sup>24</sup>(A). Não há recomendação acerca da duração da terapia. O uso de imunossupressores deve requerer alguma experiência e a contagem de leucócitos deve ser realizada logo ao final da primeira semana de tratamento, objetivando detectar toxicidade hematológica dos metabólitos da mercaptopurina. Hemograma e provas de função hepática devem ser solicitados a cada 45 dias no início do tratamento e posteriormente a cada três meses.

A terapia biológica com infliximabe é aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano para a indução e manutenção da remissão, em pacientes com doença de Crohn, com atividade moderada ou grave, que tenham tido resposta inadequada ao tratamento convencional. Em três doses de 5 mg/kg, é eficaz para a indução<sup>25</sup>(A) da remissão, e também para a manutenção na dose de 5 mg/kg, a cada oito semanas<sup>26</sup>(A).

## Colite

O tratamento clínico deve ser iniciado pelo uso da sulfasalazina na dose de 1 a 4 g/dia, por via oral. Para os casos de intolerância à sulfasalazina, a mesalazina deve ser utilizada na dose de 1 a 4 g/dia, por via oral<sup>27</sup>(B).

Para os indivíduos que evoluem sem resposta clínica aos aminossalicilatos, associa-se a prednisona por via oral na dose de 20 a 60 mg/dia<sup>19</sup>(A).

Em associação com imunossupressores, mais frequentemente, o infliximabe, em três doses de 5 mg/kg, é eficaz para a indução<sup>25</sup>(A) da remissão e também para a manutenção na dose de 5 mg/kg a cada oito semanas<sup>28</sup>(A).

## Terapia de Manutenção

A indicação de terapia de manutenção na doença de Crohn deve ser determinada caso a caso. A terapia de manutenção parece especialmente indicada para pacientes cuja remissão necessitou do emprego de corticoterapia, para pacientes que evoluíram com recidiva sintomática precoce após indução de remissão bem sucedida e também aqueles submetidos a tratamento cirúrgico<sup>29</sup>(B).

Para indivíduos com doença de Crohn cronicamente ativa, esteróide-dependente ou

esteróide-refratária, o emprego de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) ou de 6-mercaptopurina (1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral) sem concurso de aminossalicilatos resulta em benefício após indução de remissão por corticoterapia<sup>30</sup>(A).

Há evidência de eficácia para a prevenção de recidiva após ressecção ileocólica pelo emprego da sulfasalazina ou mesalazina em doses superiores a 3,0 g/dia, por via oral<sup>31</sup>(A).

## Doença Perianal

O abscesso anorretal é tratado por drenagem cirúrgica. Os pacientes com plicomas, fissuras anais ou fístulas com pouca supuração associada devem ser submetidos preferencialmente a tratamento clínico<sup>1</sup>(C).

O metronidazol na dose de 20 mg/kg/dia, por via oral, em duas doses está indicado na vigência de fístulas, com resposta sintomática superior a 90%. A duração do tratamento com metronidazol não deve ser superior a quatro semanas<sup>32</sup>(A).

Alternativamente, o ciprofloxacina na dose de 1g/dia, por via oral, pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas e idealmente entre três meses e um ano<sup>21</sup>(A).

A prednisona na dose de 20 a 60 mg diários, por via oral, está indicada frente à pequena resposta ao tratamento com antibióticos e a eles deve ser associada<sup>19</sup>(A).

Objetivando diminuir a dose de prednisona ou interromper corticoterapia, o emprego de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) ou de 6-mercaptopurina (1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral) resulta em cicatrização de fístulas e

melhora sintomática superior ao placebo e pode ser realizada em associação a antibioticoterapia. Pelo menos três meses são necessários à avaliação da resposta<sup>33(A)</sup>.

Para os pacientes com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com antibióticos, corti-

cóides e imunossuppressores, o emprego do infliximab na dose endovenosa de 5 mg/kg e após duas e seis semanas (três doses) produz benefício em relação ao placebo, com duração média de aproximadamente três meses<sup>32(A)</sup>. A terapia de manutenção na dose de 5 mg/kg a cada oito semanas e, se falha, na dose de 10 mg/kg, é eficaz<sup>28(A)</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Teixeira, MG. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn [Tese de livre-docência]. São Paulo:Faculdade de Medicina, Univesidade de São Paulo;2000.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
3. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:841-8.
4. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:139-47.
5. Kirschner BS. Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults. *Neth J Med* 1998;53:S13-8.
6. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-43.
7. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Pena AS, Prantera C, et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Intl* 1992;5:141-54.
8. Moum B, Ekblom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Clinical course during the 1<sup>st</sup> year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-12.
9. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998;114:1151-60.
10. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: "colitis indeterminate". *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.
11. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
12. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:391-421.
13. Kidd R, Mezwa DG, Ralls PW, Balfe DM, Bree RL, DiSantis DJ, et al. Imaging recommendations for patients with newly suspected Crohn's disease, and in patients with known Crohn's disease and acute exacerbation or suspected complications. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000;215(Suppl.):181-92.
14. Alves PRA. Contribuição do estudo colonoscópico nas doenças inflamatórias

- do cólon. Análise dos índices histológicos e imunohistoquímicos [Tese de Doutorado]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;1990. 104p.
15. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1998;48:689-90.
  16. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993;104:1293-301.
  17. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:278-82.
  18. Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franzè A, Cerutti R, et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:521-6.
  19. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
  20. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
  21. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
  22. Prantera C, Berto E, Scribano ML, Falasco G. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:602-6.
  23. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-41.
  24. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
  25. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. 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* 1997;337:1029-35.

26. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
27. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevens J, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83:550-62.
28. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
29. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
30. Biancone L, Tosti C, Fina D, Fantini M, De Nigris F, Geremia A, et al. Maintenance treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):31-7.
31. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
32. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
33. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79:533-40.