

ANANDA CEZANA

RELATO DE CASO: DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL EM CRIANÇAS - SINAIS E SINTOMAS  
INESPECÍFICOS PODEM RETARDAR O DIAGNÓSTICO.

VITÓRIA, 2017

ANANDA CEZANA

RELATO DE CASO: DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL EM CRIANÇAS - SINAIS E SINTOMAS  
INESPECÍFICOS PODEM RETARDAR O DIAGNÓSTICO.

Dissertação apresentada para obtenção do título de  
Residente em Pediatria pela Universidade Federal do  
Espírito Santo.

Orientador: Dra Letícia Alves Vervloet

**Vitória**

**2017**

## RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais são representadas principalmente por dois tipos distintos de inflamação intestinal crônica idiopática: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). É caracterizada por um processo inflamatório crônico, idiopático e com períodos de remissão e exacerbação. As recidivas são frequentes e podem assumir formas clínicas de alta gravidade. Afetam principalmente adultos jovens (entre 15-40 anos), mas em 15-25% dos casos, a doença pode iniciar na infância, podendo causar grande impacto na vida do paciente, afetando o indivíduo em um período crítico de crescimento e desenvolvimento. É frequente na infância a presença de sintomas inespecíficos e comuns a outras patologias, o pediatra precisa estar atento, para poder diagnosticar e tratar precocemente esta entidade clínica. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de uma criança com doença inflamatória intestinal.

**Palavras-chave:** Criança, Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCA	Anticorpos Anti-Neutrófilos Citoplasmático
ASCA	anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae
CD4+	células T-helper
CMV	Citomegalovírus
CPRM	Colangiopancreatografia de ressonância magnética
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
ES	Espírito Santo
HUCAM	Hospital Universitario Antônio de Moraes
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgG1	Subclasse 1 da Imunoglobulina da classe G
IgG2	Subclasse 2 da Imunoglobulina da classe G
IgG3	Subclasse 3 da Imunoglobulina da classe G
IgG4	Subclasse 4 da Imunoglobulina da classe G
IGRAs	Ensaio de liberação de interferon gama
IL1- $\alpha$	Interleucina 1 alfa
IL1- $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-17	Interleucina 17

IL-21	Interleucina 21
IL-23	Interleucina 23
ml	Mililitro
p-ANCA	Anticorpo antineutrófilico citoplasmático perinuclear
TBC	Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada
TNF- $\alpha$	Fatores de Necrose Tumoral Alfa.
TPMT	Tiopurina Metiltransferase

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Biopsia intestinal apresentando desarquitetura de criptas e padrão de cronicidade sugestiva de Retocolite ulcerativa.	..... 36
-----------	---	----------

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Características para diferenciar CU da DC	..... 27
<b>Tabela 2</b>	Orçamento do projeto	..... 32
<b>Tabela 3</b>	Cronograma do projeto	..... 33
<b>Tabela 4-</b>	: Exames de sangue realizados	..... 35
<b>Tabela 5</b>	Culturas e outros exames realizados	..... 36

**INDICE**

1	Introdução	08
2	Revisão Bibliográfica	09
3	Justificativa	29
4	Objetivos	30
5	Metodologia	31
<b>6</b>	<b>Resultado- Relato de Caso</b>	<b>34</b>
7	Conclusão	37
8	Referencias	38
9	Anexo I - Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	42
10	Anexo 2 - Carta de encaminhamento ao comitê de ética	43

## 1. INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) é usado para representar dois tipos distintos de inflamação intestinal crônica idiopática: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). De etiologia indefinida, ambos distúrbios são caracterizadas por exacerbações e remissões imprevisíveis<sup>1</sup>. As recidivas são frequentes e podem assumir formas clínicas de alta gravidade.

Afetam principalmente adultos jovens (entre 15-40 anos), mas em 15-25% dos casos, a doença pode iniciar na infância, podendo causar grande impacto na vida do paciente<sup>2</sup>. No Brasil ainda não existem estudos da real prevalência da doença, apesar do aumento significativo da incidência destas doenças nos registros da literatura nacional<sup>3</sup>. Em nosso meio, estas doenças não são consideradas de notificação compulsória, o que nos leva a pensar que as DII podem estar sendo subdiagnosticadas.

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. Conceito**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma desordem crônica, de caráter inflamatório, auto-imune, que evolui com períodos de remissões e exarcebações. Esse processo patológico possui peculiaridades que o distingue em duas categorias básicas: a Retocolite Ulcerativa (RCU), a Doença de Crohn (DC) <sup>5</sup>.

#### **3.2. Epidemiologia**

Estudos na Suécia, Noruega e Estados Unidos demonstraram um aumento dramático na incidência da DII na faixa etária pediátrica nos últimos anos e encontraram cerca de 7-10 crianças a cada 100.000 por ano, em contrapartida na América do Sul estima-se 1:10000. Sabe-se que aproximadamente 25% dos casos começam durante a infância, e estão associados a uma variedade de complicações psicossociais e médicas relacionadas com a evolução da doença<sup>6</sup>.

No Brasil os dados epidemiológicos sobre DII são restritos aos centros de referências, dessa forma, não determinam a real incidência e prevalência da doença a nível nacional. Estudos realizados em um Hospital no Interior de São Paulo e em Minas Gerais evidenciaram um aumento no número de casos, certificando que a DII não pode ser considerada uma doença rara em nosso país <sup>31,32</sup>.

A dificuldade em realizar estudos ocorre devido a deficiência dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Assim sendo, não se dispõe de informações precisas sobre todos os novos casos dessas doenças.

Comumente a colite ulcerativa (CU) é mais comum na faixa etária pré-escolar, enquanto que a doença de Crohn (DC) é três vezes mais frequente em crianças mais velhas<sup>7</sup>

### **3.3. Fisiopatologia:**

A etiopatogenia da doença, ainda não é bem esclarecida, mas acredita-se que está relacionada à resposta imunológica anormal à microbiota bacteriana da luz intestinal, que estaria associada a alterações na função de barreira da mucosa<sup>25</sup>.

Isso ocorre, porque o epitélio intestinal representa uma barreira física para a entrada de bactérias. As suas células são revestidas por receptores de membrana específicos, que são capazes de distinguir entre bactérias comensais e invasoras, orientando sua destruição e mantendo a homeostasia do sistema imune intestinal. Em 1972, Shorter et al., propôs que na DC, ocorreria primariamente um defeito nessa barreira, alterando sua permeabilidade com um aumento da passagem de antígenos, o que resultaria em uma resposta imune exacerbada e em inflamação<sup>25,26</sup>

Porém, para o desenvolvimento da doença observa-se que não basta apenas a alteração da barreira da mucosa intestinal, são importantes também os fatores genéticos, incluindo a história familiar, socioambientais, microbiológicos e imunológicos. Estes fatores também estariam envolvidos como fatores de risco, de início e de manutenção da doença<sup>25</sup>.

### **3.4. Fatores genéticos**

Quanto aos fatores genéticos, foram encontrados 163 locos gênicos associados às DIIs. Desses locos, 110 são relacionadas a ambas doenças, o que mostra o compartilhamento de bases genéticas comuns e, portanto, de semelhantes mecanismos em seu desenvolvimento. Entre os locos específicos, 30 eram associados apenas à DC e 23 à RU<sup>23</sup>.

Dos genes específicos à DC, a maioria está relacionada à imunidade inata, autofagia e fagocitose, enquanto na RU relacionam-se à barreira imunitária. Mapeamentos cromossômicos específicos encontraram frequentes alterações no gene NOD2, associados à DC <sup>25,26</sup>.

### **3.5. Fatores socioambientais**

As DIIs são mais prevalentes em países da Europa setentrional e da América do Norte, onde, dentre as DIIs, tem havido aumento significativo da DC. Os judeus são o grupo étnico com maior incidência e, não há diferenças significativas entre homens e mulheres.

O pico de início da doença se dá entre os 15 e 25 anos de idade. Há uma relação ainda não bem esclarecida com o tabagismo, pois o risco de RU é menor para tabagistas prévios, enquanto há maior incidência de fumantes na DC. Também há relato de haver uma relação de maior risco relacionado à dieta ocidental<sup>25</sup>.

### **3.6. Fatores microbiológicos**

A presença de elevada concentração de *Escherichia coli* na microbiota intestinal é considerada fator correlacionado à ocorrência de DI<sup>25</sup>.

### **3.7 Fatores imunológicos**

Os efeitos combinados de uma disfunção da barreira da mucosa gástrica, fatores genéticos, meio ambiente, e/ou epitelial culminam na ativação persistente de respostas imunes alteradas á nível intestinal.

## a) IMUNIDADE INATA

É a primeira linha de defesa contra micróbios invasores e outros agentes nocivos. Atualmente a resposta imunológica inata à microbiota intestinal é considerada o evento central na causa da doença inflamatória intestinal. Dois tipos principais de células imunológicas medeiam a imunidade inata: macrófagos e células dendríticas.

No intestino normal, os macrófagos são condicionados a expressar um fenótipo não inflamatório. Nos tecidos afetados pela doença inflamatória intestinal ocorre o contrário: os macrófagos mostram um fenótipo inflamatório. Os macrófagos indiretamente são aparelhados para a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, como IL1- $\alpha$ , IL1- $\beta$  e TNF- $\alpha$ <sup>26</sup>.

Na doença de Crohn, esses macrófagos pró inflamatórios encontram-se em número aumentado e produzem mais IL-23 e TNF- $\alpha$  do que aqueles na mucosa normal ou com retocolite ulcerativa. Estudos recentes realizados em apoio à teoria de que a doença de Crohn constitui uma imunodeficiência afirmam que a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos na doença de Crohn torna-se gravemente prejudicada pela degradação interna excessiva de lisossomos. Isso resultaria no recrutamento diminuído de neutrófilos, prejudicando o clearance de bactérias e a formação de granulomas<sup>26</sup>.

As células dendríticas intestinais são as células apresentadoras de antígenos envolvidas no desencadeamento e na regulação do fenômeno de resposta imunológica local, mas também apresentam um papel na imunidade adaptativa. Assim como os macrófagos, sua função é modulada pelo microambiente mucoso e elas podem fornecer proteção e defesa, induzir tolerância ou mediar inflamação. Nas doenças inflamatórias intestinais, as células dendríticas são ativadas, sua expressão de receptores microbianos é mais alta e elas produzem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IL-6<sup>26</sup>.

## b) IMUNIDADE ADAPTATIVA

A imunidade adaptativa representa a segunda linha de defesa contra micróbios invasores e uma vasta gama de outros antígenos. Diferentemente da imunidade inata, apresenta memória imunológica. É mediada por dois tipos celulares: células B (imunidade humoral) e células T (imunidade celular) <sup>26</sup>.

A produção de anticorpos mediada por células B na doença inflamatória intestinal ativa é aumentada tanto em níveis séricos como na mucosa. O padrão de produção de classes de anticorpos difere na retocolite ulcerativa e na doença de Crohn, particularmente em relação à produção de IgG: na retocolite ulcerativa observa-se um aumento desproporcional da secreção de IgG1, enquanto na doença de Crohn os níveis de IgG1, IgG2 e IgG3 mostram-se aumentados em comparação a células-controle, mas de forma proporcional. No entanto, hoje em dia pouco interesse tem sido dado à imunidade por células B na doença inflamatória intestinal, mas pode haver interesse novamente caso algum dos agentes biológicos específicos da depleção de linfócitos B, como o rituxiabe, venha a ser eficaz no tratamento da doença de Crohn ou na retocolite ulcerativa, o que até agora não foi o caso<sup>26</sup>.

As células T e as células T-helper (Th) CD4+ da mucosa, em particular, foram colocadas como palco central da patogênese da doença inflamatória intestinal por muitos anos e seu estudo produziu informações cruciais sobre a imunidade celular tanto na doença de Crohn como na retocolite ulcerativa, além de ajudar a definir padrões distintos de função imunorregulatória e efetiva e perfis de secreção de citocinas em cada tipo da doença inflamatória intestinal. Há boas evidências de que a doença de Crohn apresenta um componente Th1 dominante, além disso também há produção considerável de IL-17 e de IL-21, e regula a produção da IL-17<sup>26</sup>.

### 3.8. Fatores de Risco:

Um dos fatores de risco mais relevantes é a história familiar positiva para a patologia. Estudos mostram que gêmeos monozigóticos têm um risco de ocorrência de 50% para Crohn e filhos de pais com Crohn têm um risco de 33% de desenvolver a doença, mesmo sem existir um gene isolado. Os fatores ambientais também exercem influência no desenvolvimento da doença, como o tabagismo materno e idade materna durante a gravidez.<sup>10</sup>

Além das associações citadas anteriormente, existem fatores ambientais que já são bem reconhecidos na literatura. O tabagismo é fator de risco para DC. .A dieta rica em fibras é um fator de proteção e a ingestão frequente de comidas gordurosas predispõe ambas doenças. Entretanto, a amamentação está associada ao menor risco de DII<sup>10, 11</sup>.

Outros elementos foram estudados, mas necessitam de maior nível de evidência, como nível de poluição, higiene, anticoncepcional oral, antiinflamatórios, antibióticos, apendicectomia, vitamina D e stress<sup>10</sup>.

### 3.9. Características clínicas

#### 3.9.1. 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<sup>24</sup>.

#### a) Sintomas relacionados ao dano inflamatório no trato digestivo

- Diarreia:
  - As fezes podem apresentar muco ou sangue.
  - Diarreia noturna.

-Incontinência.

- Dor Abdominal:
  - Dor tipo cólica.
  - Pode ser acompanhada de evacuações.
  - Na doença de Crohn pode manifestar-se em quadrante inferior direito pelo maior chance de obstrução..
- Constipação:
  - Pode ser um sintoma primário de CU limitada ao reto (proctite).
  - Em casos de obstrução intestinal, pode ser vista constipação sem expulsão de gases
- Dor ou sangramento retal à defecação
- Urgência para defecar
- Tenesmo
- Câimbras e dores abdominais
  - 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.

b) 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

c) Manifestações extra-intestinais

As manifestações extra-intestinais incluem:

- Condições músculo-esqueléticas (artropatia periférica ou axial);
- Condições cutâneas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso);
- Afecções oculares (esclerite, episclerite, uveíte);
- Condições hepatobiliares (Colangite, Hepatite Crônica, Colelitíase) .

### 3.10. Complicações

#### 3.10. 1. COMPLICAÇÕES INTESTINAIS

O envolvimento gastrointestinal proximal pode ser uma complicação ou uma diferente apresentação da doença. Aparece com mais freqüência em crianças e adultos de certos grupos étnicos como os afroamericanos e os etíopes. Logo, em crianças, a Endoscopia Digestiva Alta está indicada como avaliação precoce de rotina <sup>24</sup>.

- Hemorragia: na CU pode ocorrer sangramento profuso de úlceras. Na DC o sangramento é menos comum e quando ocorre pode ser maciço e mais frequentemente devido à ulceração ileal do que à colite.

- 5–10% dos indivíduos com DC apresenta úlcera no estômago ou duodeno<sup>23</sup>.

A perfuração intestinal pode ocorrer na DC (se o cólon está envolvido) e na CU se aparecer megacólon.

- Abscessos intra-abdominais na DC.

- Estenose e obstrução

O estreitamento do intestino pode ser produzido por inflamação aguda e edema ou por fibrose crônica importante

— As estenoses da DC são frequentemente inflamatórias:

As estenoses inflamatórias podem ser resolvidas com tratamento médico.

As estenoses cicatriciais (fixas ou fibróticas) podem requerer intervenção endoscópica ou cirúrgica para aliviar a obstrução.

— Na CU, as estenoses colônicas devem ser consideradas malignas até que se prove o contrário.

- Fístulas e patologia perianal:

— Traço distintivo da DC.

Cirurgias estão indicadas quando não há resposta ao tratamento médico, ou quando aparecem abscessos. Às vezes deve ser indicado o tratamento cirúrgico concomitantemente ao tratamento médico, especialmente em casos de fístulas complexas.

Há alto risco de recidiva.

— As fistulas das vias urinárias ou vagina não são infrequentes e podem provocar pneumatúria ou fecalúria, ou expulsão de ar pela vagina. Isto pode produzir infecção urinária ou inflamação ginecológica.

- Megacólon tóxico:

— É uma complicação relativamente rara da colite, possivelmente letal. É caracterizada por dilatação do cólon (diagnosticada na radiografia simples de abdômen). Requer tratamento médico agressivo e intervenção cirúrgica urgente, se não ocorrer resposta dentro das 24 horas (mais comum na CU que na DC).

- Neoplasia:

— Existe aumento significativo do risco de câncer de cólon, após oito anos do diagnóstico de CU com atividade não controlada da doença. Na DC, existe risco semelhante quando há envolvimento de uma área importante do cólon. O risco aumenta paralelamente a duração da doença, a instalação da doença em uma idade precoce e se houver histórico familiar de câncer colorretal esporádico.

As taxas gerais de câncer colorretal na CU têm diminuído nos últimos anos, provavelmente devido ao melhor uso da medicação (que reduz a inflamação) e também devido à otimização da vigilância.

— A presença de colangite esclerosante primária (CEP) na CU também é acompanhada do aumento do risco de colangiocarcinoma e câncer

colorretal. A CEP também está aumentada na DC, embora seja mais comum na CU.

— Apesar do adenocarcinoma de intestino delgado ser raro, na DC é observado um aumento do seu risco<sup>24</sup>.

### 3.10. 2. COMPLICAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

As complicações extra-intestinais devem ser diferenciadas das manifestações extra-intestinais e podem estar relacionadas com a doença ou com os medicamentos usados para a DII.

São exemplos de complicações:

- Artropatias droga-induzidas (corticoides, biológicos);
- Complicações oculares (glaucoma ou cataratas induzidas pelos corticoides);
- Complicações hepatobiliares (cálculos biliares, fígado gorduroso);
- Complicações renais (nefrite túbulo-intersticial pelos medicamentos);
- Anemia (ferropênica ou por deficiência de vitamina B12, citopenia induzida pela tiopurina);
- Complicações ósseas (osteoporose e fraturas); tromboembolismo venoso; e transtornos do humor e ansiedade<sup>24</sup>.

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 preceder o diagnóstico da DII, e outras podem ter uma evolução independente da DII (inclusive a colectomia na CU não afeta a evolução da espondilite anquilosante ou da colangite esclerosante primária — no entanto, para muitos sujeitos a atividade artrálgica é paralela à atividade da doença intestinal)<sup>24</sup>.

### 3.11. Diagnóstico

O diagnóstico da DII requer exame físico completo e análise da anamnese do paciente. Existem diferentes exames, como exames de sangue, de fezes, endoscopia, biopsias e estudos imagiológicos que ajudam a excluir outras causas e confirmar o diagnóstico<sup>24</sup>.

#### 3.11.1. TESTES DE LABORATÓRIO

##### A- Exame de fezes

Exames coprológicos e coproculturas de rotina para eliminar causas de diarreia bacterianas virais ou parasitárias.

- Clostridium difficile (considerar ainda na ausência de antecedentes de antibióticos) — deve ser feito dentro de 2 horas de emitidas as fezes.
- Sangue oculto ou leucócitos fecais - Quando um paciente não apresenta história de sangue nas fezes, a verificação da presença de sangue oculto ou leucócitos fecais pode fortalecer a indicação de endoscopia baixa. Quando a endoscopia baixa é fácil de obter, estes exames raramente são indicados.
- Lactoferrina,  $\alpha$ 1-antitripsina. Utilizado para excluir inflamação intestinal, e não ser usado como teste diagnóstico positivo.
- Calprotectina — um teste simples, confiável e utilizado para medir a atividade da DII. Pode ser melhor para CU que para DC<sup>24</sup>.

##### B- Exame de sangue

- Hemograma completo (HC).
- Velocidade de eritrossedimentação, proteína C reativa e alfa-1-glicoproteína ácida - os níveis não têm boa correlação com a inflamação na colite ulcerativa.

- Eletrólitos e albumina, ferritina (pode indicar problemas de absorção ou perdas), cálcio, magnésio, vitamina B12.
- A ferritina sérica pode estar elevada na DII ativa, e pode estar na faixa normal mesmo na presença de ferropenia severa. Para determinar se existe anemia, também pode ser avaliada a saturação de transferrina. Se disponível, o melhor teste é o ensaio do receptor solúvel de transferrina (sTfR), apesar de ser caro (envolve também 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) e estudos para excluir infecção oportunista adicional como o vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), vírus da varicela-zoster (VVZ), citomegalovírus e dosagem de imunoglobulina G (IgG).
- Anticorpo antineutrofílico citoplasmático perinuclear (p-ANCA) e anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) para casos de DII não classificados.
  - Testes positivos para antígeno p-ANCA e negativos para ASCA sugerem CU e Testes negativos para o antígeno p-ANCA e positivos para ASCA sugerem DC.
  - Estes testes, apesar de inespecíficos, podem auxiliar na complementação diagnóstica. 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. Estes ensaios podem ter valor adicional quando houver resultados sutilmente anormais, mas sem diagnóstico definitivo de doença inflamatória. Também podem ser úteis se considerar técnicas endoscópicas mais avançadas como capsula endoscópica ou endoscopia com duplo-balão, de modo tal que um teste

ASCA positivo pode fornecer razões mais fortes para avaliar o intestino delgado.

— ASCA pode não estar em todos os lugares igualmente disponível ou com preços acessíveis. Em países onde a tuberculose é um diagnóstico diferencial importante, ASCA não é útil para diferenciar DC de intestino delgado da TBC de intestino delgado. Porém, se ASCA e os ensaios de liberação de interferon gama (IGRAs) estiverem disponíveis, e o teste ASCA for positivo e o IGRA for negativo, a especificidade para DC é alta.

— Existem vários outros testes de anticorpos, principalmente para os antígenos microbianos, que aumentam a probabilidade da DC, tanto isolados ou em combinação, ou como soma de pontuações do ELISA para um grupamento de anticorpos. Estes testes são caros e não se conseguem facilmente. A presença destes anticorpos, inclusive um ASCA positivo, aumentaria a probabilidade de que um caso de DII sem classificar represente uma doença de Crohn.

- Testes de anticorpos da doença celíaca devem ser feitos, a menos que as apresentações incluam traços não celíacos óbvios como fístulas, patologia perianal e presença de sangue nas fezes.
- É recomendado medir os níveis enzimáticos da Tiopurina Metiltransferase (TPMT) antes de iniciar a terapia com tiopurina. Nos caucásicos, as taxas de mutações de ambos alelos TPMT causando níveis inadequados de TPMT é aproximadamente 0.3%. As taxas de níveis muito baixos a não mensuráveis de TPMT em outros grupos étnicos são desconhecidas.
- Os níveis séricos dos metabolitos de tiopurina e os níveis circulantes de agentes biológicos (até o momento, somente disponíveis para anticorpos contra TNF), bem como os níveis circulantes de anticorpos para agentes biológicos, podem ajudar a guiar a dosagem e seguimento da adesão ao medicamento<sup>24</sup>.

### C- Exclusão de TBC intestinal em áreas de alta probabilidade pré-teste

- Teste cutâneo de derivado proteico purificado da tuberculina (PPD). No Brasil, o PPD é considerado positivo quando > 10 mm; nos EUA, é positivo quando > 5 mm.
- Teste de anticorpo PPD sérico.
- Ensaio de interferon gama (QuantiFERON-TB, T-SPOT, teste TBC). O ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) tem alta especificidade para o diagnóstico TBC. Pode também ser de utilidade para diagnóstico diferencial entre TBC gastrointestinal e DC nas populações asiáticas.
- Todos estes ensaios podem ser negativamente afetados pela coexistência de imunossupressão.
- Parâmetros clínicos simples (como febre, hemorragia retal, diarreia e duração dos sintomas) têm a maior precisão para diferenciar a DC da TBC do aparelho digestivo, o que pode ser útil se os recursos forem limitados.
- A combinação de avaliação endoscópica e parâmetros radiológicos e de laboratório simples (ASCA, IGRA) constitui uma ajuda diagnóstica útil para diferenciar entre DC e TBC intestinal<sup>24</sup>.

### D- HISTOPATOLOGIA

- As biopsias são obtidas habitualmente durante a endoscopia. É importante que o endoscopista considere as perguntas específicas que vai fazer ao patologista com cada amostra de biopsia submetida para avaliação.
- Algumas das razões importantes para obter biopsias incluem: Avaliação da distorção da arquitetura criptica, “crypt runting” (diminuição das criptas), aumento do espaço subcriptal, plasmocitose basal. Estas são características da colite crônica e seriam atípicas da colite infecciosa aguda.
- Avaliação de granulomas que não formam caseificação sugerindo DC. A presença de granulomas necróticos/caseosos ou grandes deve alertar o médico para diagnóstico de tuberculose, especialmente em regiões onde a doença for endêmica.

- Identificação de mudanças histológicas em áreas de endoscopia normal para estratificar completamente o nível da doença.
- O citomegalovírus (CMV) pode ser buscado na biopsia tissular em pacientes recebendo agentes imunossupressores ou corticoides crônicos — tanto para ARN como para histologia em tecido colônico. A sorologia pode ser útil como coadjuvante (IgM CMV).
- A displasia pode ser buscada se as biopsias de rotina são obtidas para vigilância de displasias, ou se as lesões de tumorações são biopsiadas.
- Identificação de colite linfocítica ou colite colagenosa em cólon que parece endoscopicamente normal. Estes diagnósticos podem coexistir com a doença de Crohn de intestino delgado, e deveriam ser buscados em pacientes com diarreia<sup>24</sup>.

#### E- IMAGENOLOGIA E ENDOSCOPIA

- Radiografia simples de abdômen:
  - Usado quando obstrução intestinal ou perfuração é esperada.
  - Exclui o megacólon tóxico.
- Radiografia baritada de intestino delgado/enema baritado com duplo contraste:
  - Não recomendada em geral em casos severos.
  - Pode ser útil para identificar fístulas que surgem de ou atravessam o cólon;
  - A radiografia baritada do intestino delgado é usada amplamente para avaliar o tubo gastrointestinal até o intestino delgado distal.
- Colangiopancreatografia de ressonância magnética (CPRM):
  - Se há evidência de colestase, ou se há suspeita de CEP.
- Imagenologia transversa:
  - Tomografia computadorizada (TC), imagenologia de ressonância magnética (inclusive enterografia TC e enterografia RNM).
  - Ajuda a determinar a extensão e gravidade da doença bem como avaliar as complicações de perfuração da DC.

— A ecografia possui alto nível de precisão diagnóstica para detectar DC, especialmente na DC de intestino delgado e perianal, com custo relativamente baixo e sem exposição à radiação. Exige pessoal experimentado<sup>29</sup>.

— A RNM (enterografia) possui altos níveis de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DC no intestino delgado e pode ser uma alternativa da endoscopia. Também é útil para avaliar a doença perianal. Cada vez mais usada nos pacientes pediátricos e adultos jovens pela capacidade de repetir os testes de maneira inócua<sup>30</sup>.

— A RNM de pelve é considerada o método padrão ouro para avaliar as fístulas da doença de Crohn perineal. A ultrassonografia endoscópica pode ser considerada, mas exige especialistas tecnicamente capacitados para realizar exame.

— Tem substituído a enteróclise com ingestão baritada em centros de referência com a perícia apropriada.

- Absorciometria de raios X, energia dual (DEXA):

- Para avaliar a densidade mineral óssea em casos selecionados.

- Radiografia de tórax:

- Para excluir TBC pulmonar e procurar ar livre sob o diafragma em caso de perfuração.

importante reduzir ao mínimo a exposição à radiação médica diagnóstica, pelo risco potencial de neoplasia induzida por radiação<sup>24</sup>.

- Sigmoidoscopia, colonoscopia:

- Examina úlceras, inflamação, sangramento, estenose.

- Múltiplas biopsias do cólon e do íleo terminal.

- A colonoscopia nos casos severos ou fulminantes pode ser de alcance limitado, por causa do risco aumentado de perfurações.

- Quando houver falta de resposta ao tratamento habitual, estes exames podem ser feitos para avaliar infecção por CMV se o paciente está recebendo medicação imunossupressora crônica, ou infecção por C. difficile se os exames coprológicos são equívocos.

— Uma colonoscopia de triagem para vigilância de displasias é indicada após oito anos de CU ou colite de Crohn.

- Endoscopia gastrointestinal alta:

— Em caso de sintomas gastrointestinais altos (náuseas, vômitos, dores epigástricas). Como a patologia gastrointestinal alta é mais comum na DC pediátrica, este é o exame mais rotineiramente usado em crianças<sup>29</sup>.

- Cápsula Endoscópica :

— Pode ser de ajuda em pacientes com suspeita de DC e exames paraclínicos negativos.

— Permite avaliar a totalidade do intestino delgado, melhorando assim o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da DII <sup>29</sup> — as lesões achadas devem ser interpretadas no contexto do diagnóstico diferencial.

— Pode ser de importância na DC conhecida — para avaliar a distribuição da doença, sua extensão e resposta ao tratamento (cicatrização da mucosa).

— Ainda é discutido seu papel atual na CU<sup>29</sup>.

— Para pacientes com DC e estenose, ou se houver incerteza relativa à estenose, uma cápsula de detecção de permeabilidade pode ser utilizada para determinar primeiro se há uma estrutura funcional que não permita a passagem do endoscópio de cápsula real<sup>29</sup>.

— Raramente disponível e com preços inacessíveis nos países de baixa renda.

- Enteroscopia espiral, duplo balão e balão único:

— Para avaliar doença intestinal quando outras modalidades forem negativas, quando se suspeita fortemente de certas patologias, ou se for preciso fazer biopsias; também para obtenção de tecido para excluir TBC e se os achados estiverem além do alcance da endoscopia padrão.

— Para tratar estenose do intestino delgado ou para avaliação de sangramento de origem escura na DC <sup>29</sup>.

— Rara vez disponível nos países pouco privilegiados.

### 3.12. Diagnóstico nos pacientes pediátricos

Uma suspeita clínica de DII é aumentada em crianças com sintomas persistentes ( $\geq 4$  semanas) ou recorrentes ( $\geq 2$  episódios em 6 meses), tais como dor abdominal, diarreia, sangramento retal e perda de peso. Outros sintomas gastrointestinais podem incluir diminuição do apetite, náusea e vômitos. Apenas 25% dos pacientes pediátricos com DC apresentam a "tríade clássica" de dor abdominal, diarreia e perda de peso.

Aproximadamente 25% das crianças com DC apresentam sintomas não específicos como letargia e anorexia, que podem estar associados a um leve desconforto abdominal. Em contraste, a sintomatologia da CU é quase sempre a presença de diarreia sanguinolenta (84-94% das crianças). Contudo, a apresentação clínica sozinha, não é suficiente para fazer uma distinção confiável entre CU e DC<sup>24</sup>.

Em crianças, as manifestações extraintestinais podem ser a apresentação em 6-17% dos pacientes com DII, sendo a inflamação articular, as manifestações cutâneas e a estomatite aftosa, as mais relatadas. As lesões perianais podem estar presentes no DC e não são comuns na CU. Estas lesões podem variar de simples marcas cutâneas a redes complexas de fístulas e abscessos. As fístulas e abscessos foram relatados em 7-10% dos pacientes pediátricos com DC recém diagnosticados.

Exclusivo das DII pediátricas é a ocorrência do comprometimento linear do crescimento. A velocidade de crescimento prejudicada pode ser o primeiro sinal de DII e pode começar antes do aparecimento de sintomas gastrointestinais. A insuficiência de crescimento no diagnóstico é relatada em 10 a 20% dos pacientes pediátricos com DC e em muito menor grau na CU pediátrica.

Em todos os casos com suspeita de DII pediátrica, é indicado realizar a endoscopia gastrointestinal alta e a ileocoloscopia com enterografia de ressonância magnética ou endoscopia com cápsula endoscópica do intestino

delgado. A imagenologia não é necessária se uma CU típica for diagnosticada utilizando endoscopia e histologia<sup>24</sup>.

### 3.13. Diferenciação entre a colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC)<sup>24</sup>

**Tabela 1** Características para diferenciar CU da DC<sup>24</sup>

	<b>Características típicas da CU</b>	<b>Características típicas da DC</b>
Clínica	- Diarreia frequente de pequeno volume com urgência	- Diarreia acompanhada de dor abdominal e desnutrição
	- Predominantemente diarreia sanguinolenta	- Tumoração abdominal
		- Lesões perianais
Endoscópico e radiológico	- Inflamação colônica superficial difusa	- Lesões assimétricas transmurais descontínuas
	- Envolvimento do reto, que pode ser em placas	- Envolve principalmente íleo e lado direito do colón
	- Erosões pouco profundas e úlceras	- Aspecto empedrado
	- Sangramento espontâneo	- Úlcera longitudinal
		- Fissuras profundas
Histopatológico	- Inflamação difusa na mucosa ou submucosa	- Inflamação granulomatosa
	- Distorção da arquitetura das criptas	- Fissuras ou úlceras aftoides observáveis, muitas vezes inflamação transmural
Marcadores sorológicos	- Anticorpos citoplásmicos antineutrófilos	- Anti-Saccharomyces cerevisiae e outros anticorpos contra antígenos microbianos

### 3.14 Tratamento

O objetivo do tratamento é induzir e manter a remissão. Mas, na pediatria, outros aspectos devem sempre ser levados em consideração, como o desenvolvimento, aspectos psicossociais, impacto da doença na vida da criança, sempre com uma visão holística do caso. E o tratamento deve ser

individualizado para atender as particularidades de cada paciente, bem como o curso clínico<sup>18</sup>.

A principal meta do tratamento é a cicatrização da mucosa, conhecido também como cura da mucosa, já que está associado a remissão clínica sustentada, redução da taxa de hospitalização e a ressecção cirúrgica. Os benefícios da utilização precoce de imunomoduladores em DII foram demonstrados em ensaios pediátricos para os pacientes com doença de Crohn. Em um grupo de crianças foi prescrito 6-mercaptopurina associada a corticóide e o outro grupo apenas corticóide. A presença do imunomodulador reduziu o tempo de corticóide e maior benéficos na remissão da doença<sup>19</sup>.

Para Induzir a remissão a droga de escolha, geralmente é o corticóide, porém tem sido cada vez mais questionado o seu uso. Na DC uma nova tendência é a prescrição de nutrição enteral exclusiva, caracterizada por fórmula nutricional, com a exclusão de dieta normal, durante um período de até 8 semanas, mas necessita de maior evidencias, resultados foram divergentes em alguns estudos<sup>5</sup>.

Para manter a doença em remissão geralmente são utilizados os aminosalicilatos e os imunomoduladores. Outros aspectos fazem parte também do tratamento, como curva de crescimento, saúde óssea, reposição de vitamina D<sup>20</sup>, saúde mental<sup>21</sup>, imunizações com vacinas inativada, aconselhamento sobre saúde reprodutiva.

Diante da complexidade da doença, impacto psicossocial na vida da criança, os gastos públicos e o aumento da incidência de DII na faixa etária pediátrica somado ao atraso no diagnóstico, justifica-se a importância de estudar sobre o assunto.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

As doenças inflamatórias intestinais (DII) em crianças são importantes para os pediatras, visto que tem um curso clínico mais grave e evoluem com mais complicações, quando comparado ao adulto<sup>4</sup>.

Embora as crianças possam apresentar os sintomas clássicos da perda de peso, dor abdominal e diarreia sanguinolenta, muitas apresentam sintomas não clássicos como crescimento insuficiente, anemia ou outras manifestações extra-intestinais.<sup>22</sup>

O diagnóstico das DII leva a melhora da qualidade de vida, diminui os efeitos da doença no crescimento e desenvolvimento e previne complicações.<sup>22</sup>

## **5. OBJETIVOS**

- Relatar um caso de Doença Inflamatória Intestinal em uma criança, internada no Hospital Universitario Antônio de Moraes (HUCAM), em 2015.
- Destacar a importância de pensarmos neste diagnóstico frente as manifestações clínicas sugestivas da doença.
- Enfatizar a importância da precocidade do diagnóstico.

## **6. METODOLOGIA**

### **a) Tipo de estudo**

Estudo retrospectivo, descritivo, do tipo relato de caso.

### **b) Coleta de dados**

Foi efetuada uma revisão retrospectiva do prontuário do paciente.

### **c) Análise de dados**

Foram descritas as alterações clínicas e de imagem encontradas no paciente, os métodos propedêuticos e terapêuticos adotados na abordagem do caso e sua evolução.

### **d) Procedimentos feitos no estudo**

Foram feitas consultas aos dados de prontuário. Foram avaliados a evolução clínica, o tempo de diagnóstico, os exames solicitados, bem a terapêutica realizada e o desfecho do caso.

e) **Definições presentes no estudo**

O termo doença inflamatória intestinal (DII) é usado para representar dois tipos distintos de inflamação intestinal crônica idiopática: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). De etiologia indefinida, ambos os distúrbios são caracterizados por exacerbações e remissões imprevisíveis. As recidivas são frequentes e podem assumir formas clínicas de alta gravidade. Afetam principalmente adultos jovens (entre 15-40 anos), mas em 15-25% dos casos, a doença pode iniciar na infância, podendo causar grande impacto na vida do paciente.

f) **Aspectos éticos**

Considerando tratar-se de um estudo retrospectivo, com dados retirados apenas do prontuário do paciente, os pesquisadores solicitaram ao Comitê de Ética em Pesquisa dispensa da obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pesquisadores se comprometeram a seguir as disposições da resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e apresentaram o Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados, conforme o Anexo A.

Aprovado no Comitê de ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes/UFES em 28 de Abril de 2017, Número do Parecer: 2.038.498.

## **7. RESULTADO - RELATO DE CASO**

MAMF, nove anos, gênero feminino, deu entrada no pronto atendimento com dor abdominal abrupta, generalizada, seguida de episódios diarréicos

com hematoquezia (sangue com cor vermelha viva, misturado com as fezes). Não apresentava vômitos e febre.

Foi feita a hipótese diagnóstica de parasitose intestinal, que foi descartada após três amostras negativas de exame parasitológico de fezes (EPF). Após, a mãe levou a criança a mais três pediatras, que tentaram tratar os sintomas sem sucesso.

Foi solicitado novo EPF com coprocultura em 09/07/2015, sendo isolado *Salmonella* spp e tratado com antibioticoterapia. Porém, os sintomas persistiram e foi solicitada internação em 9/7/2015.

Em 13/07/2015, após 35 dias de evolução, foi solicitada colonoscopia que evidenciou pancolite ulcerativa inflamatória e biópsia sugestiva de Retocolite ulcerativa (desarquitetura das criptas e padrão de cronicidade).

Nesse período permaneceu afebril, apetite inalterado, com estado nutricional adequado, porém com redução dos níveis de hemoglobina.

Na história pregressa há relato, de longa data, de dor abdominal inespecífica, intermitente e de leve intensidade. Criança sem comprometimento pômbero-estatural, se quer apresentou déficit nutricional.. Nega história familiar positiva para Doença inflamatória intestinal.

Durante a internação iniciou-se Mesalazina oral e tópica, com boa resposta clínica, obtendo alta sem sangramento digestivo e melhorado hábito intestinal.

**EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS:**

Tabela 4: Exames de sangue realizados em uma paciente com DII

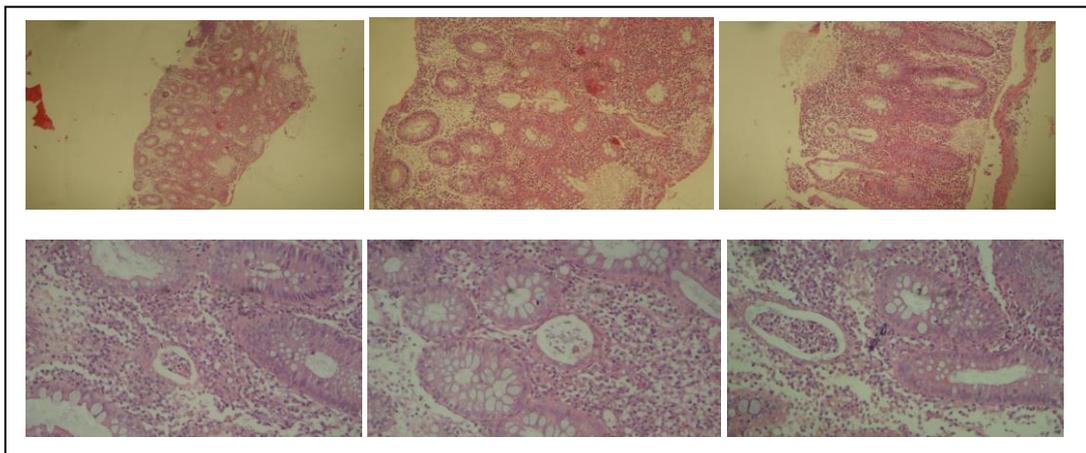
<b>Hemograma:</b>	22/06/2015	09/07/2015
<b>Hemoglobina</b>	<b>12,30</b>	<b>9.90</b>
Leucócitos	6200	5000
<b>Batões</b>	<b>15%</b>	5%
<b>Segmentados</b>	<b>52%</b>	61%
Eosinófilos	0%	0%
Basófilos	0%	0%
Linfócitos	26%	26%
Monócitos	7%	10%
Plaquetas	236 mil	
Uréia/Creatinina		21 / 0.9 mg/dl
TGO/TGP		21 / 10U/ml
Fosfatase Alcalina		207 U/l
Bilirrubina Total /Direta/ Indireta		0.7 / 0.4 / 0.30 mg/dl
Colesterol total /VLDL/ HDL		90.48 / 21.40/ 40mg/dl
Triglicerídeos		108 mg/dl
Ácido Úrico		3.8mg/dl

TAP		92.3%
-----	--	-------

Tabela 5: Culturas e outros exames realizados em uma paciente com DII

09/07/2015	<b>Urocultura</b>	Negativa
	<b>Colprocultura</b>	<b>Salmonella SSP</b>
12/07/2015	<b>Ultrassonografia abdominal</b>	Dentro dos padrões da normalidade
13/07/2015	<b>Colonoscopia</b>	<b>Proctite moderada. Retite e colite ulcerativa severa sugestiva de Doença inflamatória intestinal.</b> Biopsia com desarquitetura de criptas e padrão de cronicidade sugestiva de Retocolite ulcerativa.
04/08/2015	<b>Calprotectina Fecal</b>	<b>1200</b>

**Obs:** Calprotectina e lactoferrina constituem bons marcadores dos processos inflamatórios intestinais e dosagens nas fezes permitem diferenciá-los das diarreias funcionais.



**Figura 1:** Biopsia intestinal, em uma paciente com DII, apresentando desarquitetura de criptas e padrão de cronicidade sugestiva de Retocolite ulcerativa.

## **8. Conclusões:**

Conclui-se que diante do aumento na incidência da DII na faixa etária pediátrica, da evolução crônica da doença e do grande impacto na qualidade de vida do paciente, o diagnóstico precoce passa a ser fundamental.

Dessa forma o pediatra geral, responsável pelo primeiro atendimento, deve sempre atentar-se aos sinais clínicos e a evolução do quadro e nos diagnósticos diferenciais.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Jan; 16(1):112-24
2. Bousvaros A1, Sulvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Sep; 12(9):885-913.
3. Barbieri D. Inflammatory bowel disease. *Jornal de Pediatria-* Vol.76, Supl.2, 2000.
4. Kim SC 1, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology.* 2004 May; 126(6):1550-60.
5. Rufo AP, Denson LA, Sylvester FA, et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations *JPGN* 2012; 55: 93–108;
6. Andrew S Day, Oren Ledder, Steven T Leach, and Daniel A Lemberg. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 7; 18(41).
7. Rigoli L and Caruso AR. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: A biomolecular and histopathological review. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 14; 20(30): 10262–10278
8. Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Human Molecular Genet.* 2004 Apr 1; 13 Spec No 1:R161-8. Epub 2004 Feb 5.

9. Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Aug 6;7(3):353-60.
10. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013 Mar;27(3):e18-24.
11. Sherman PM<sup>1</sup>, Brown S, Rose K, Murphy T et al. Workshop report: developing a pediatric inflammatory bowel diseases network and data platform in Canada. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):125-30.
12. Kliegman RM, and et al. *Nelson Tratato de Pediatria.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Capitulo 328 Grossman AB, Baldassamo RN. Pag 1292-1302.
13. Yong Hoon Kwon and Yong Joo Kim. Pre-diagnostic Clinical Presentations and Medical History Prior to the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013 Sep; 16(3): 178–184.
14. El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Saadah OI, Al-Hussaini AA, Al-Saleem KA, Al Mehadib AI. Impact of pediatric inflammatory bowel disease on linear growth: Data from a national cohort study in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2016 Mar-Apr;22(2):106-8
15. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition:* July 2005 - Volume 41 - Issue 1 - pp 1-7
16. Turner D, Levine A , Escher JC and et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 setembro; 55 (3): 340-61.
17. Targan SR. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1999 Feb;5(1):61-3; discussion 66-7

18. Rabizade S and Dubinsky M. Update in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Nov; 39(4): 10.1016/j.rdc.2013.03.010.
19. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000 Oct;119(4):895-902.
20. Sentongo TA, Semaes EJ, Stettler N, et al. Estado de vitamina D em crianças, adolescentes e jovens adultos com doença de Crohn. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 :. 1077-108
21. Mackner L, Crandall W, Szigethy E. Psicossocial funcionamento na doença inflamatória intestinal pediátrica . *Inflamm Bowel Dis* 2006 Mar; 12 (3): 239-244
22. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015 Nov;169(11):1053-60.
23. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 829040.
24. World Gastroenterology Organization. WGO Practice Guideline - Inflammatory Bowel Disease (IBD). Acessado em 26/11/2016 no endereço: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-2015.pdf>
25. Maranhão DDA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM,* 2015; 103( No 1): 9-15.
26. Corridoni, D.; Arseneau, K.O. & Cominelli, F. Inflammatory bowel disease. *Immunology Letters.* 2014. Volume 161, Issue 2; 231–235.
27. De Bie C. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: from diagnosis to transition.

28. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. 2008; 1-11.
29. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26– 33.
30. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Hu J. Is magnetic resonance imaging a reliable diagnostic tool in the evaluation of active Crohn's disease in the small bowel? *J Clin Gastroenterol* 2013;47:328–38.
- 31 Gaburri PD, Chebli JMF, Castro LEVV, Ferreira JOD, Lopes MHM, Ribeiro AMB, Alves RA, Froede EC, Oliveira KS, Gaburri AK, Gaburri D, Meirelles GSP, Souza AFM. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: estudo de 60 casos. *Arq Gastroenterol* 1998;35:240-6.
- 32 .SOUZA, Marcellus Henrique L. P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil.

## ANEXO 1

### **Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Referência:** “Relato de caso: doença inflamatória intestinal em crianças - sinais e sintomas inespecíficos podem retardar o diagnóstico”.

**Pesquisador Responsável:** Ananda Cezana

Ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP- HUCAM:

Vimos por meio de este documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado “Relato de caso: doença inflamatória intestinal em crianças - sinais e sintomas inespecíficos podem retardar o diagnóstico”.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta:

1. Por ser um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sem previsão de utilização de material biológico;
2. Porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa;
3. Porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e
4. Porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Vitória, 12 de novembro de 2016.

---

---

Ananda Cezana

**ANEXO 2**

Vitória, 12 de novembro de 2016.

**Ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP- HUCAM:**

Estamos encaminhando o presente projeto de pesquisa com o título: “Relato de caso: doença inflamatória intestinal em crianças - sinais e sintomas inespecíficos podem retardar o diagnóstico”. O tema é relevante porque a doença inflamatória intestinal em crianças é considerada incomum. O atraso no diagnóstico podem levar a piora na qualidade de vida, no desenvolvimento e importantes complicações.

Atenciosamente,

---

Ananda Cezana

