

Felipe Gazeta Mariosa*
Júlio Maria Fonseca Chebli*
Liliana Andrade Chebli*

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica recidivante do trato gastrointestinal. Estima-se que 75% dos pacientes com doença de Crohn sofrerão cirurgia em alguma fase de sua doença. Indicações para o procedimento incluem a falha do tratamento clínico ou complicações, tais como perfuração, obstrução, formação de fístula, megacólon tóxico ou desenvolvimento de malignidade. A recidiva da doença é comum após ressecção cirúrgica ileocecal, que é a cirurgia mais comumente realizada na doença de Crohn. Entre 70 e 90% irão apresentar recorrência endoscópica em até um ano após procedimento e entre 30 e 60% ressurgimento clínico em cinco a dez anos pós cirurgia. Por conseguinte, é recomendada supervisão endoscópica com a realização de ileocolonosopia entre seis e 12 meses, após a ressecção ileocolônica. Para o tratamento de recorrências, é necessário individualizar cada paciente e estratificá-lo. Dentre os medicamentos estudados, os que apresentaram melhor resposta foram os imunossuppressores (azatioprina e 6-mercaptopurina) e os biológicos (drogas anti-TNF).

Palavras-chave: Doença de Crohn. Cirurgia. Recidiva. Imunossuppressores. Terapia biológica. Ouvir Ler foneticamente

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica recidivante do trato gastrointestinal de causa desconhecida, mas fatores imunológicos, genéticos e ambientais podem estar envolvidos. Afeta, em grande parte, os indivíduos jovens, tendo sua maior incidência na faixa etária dos 15 aos 40 anos. Estima-se que cerca de 15% a 20% dos portadores estejam na faixa etária que abrangem a infância ou adolescência, podendo assim, além das consequências habituais, ocasionar prejuízo do crescimento (STEINWURZ, 2009). A doença de Crohn pode afetar o intestino da boca ao ânus, porém os locais mais comumente envolvidos pela doença no trato gastrointestinal são o íleo e o cólon ascendente. Assim, a cirurgia mais comum para a doença de Crohn é a ressecção do íleo distal e ceco.

O tratamento cirúrgico varia de acordo com a complicação que acarreta o procedimento. Diferente do que ocorria no passado, remoção do máximo de alças acometidas, atualmente procura-se fazer a ressecção mais econômica possível.

A conduta médica ideal para os pacientes com doença de Crohn que se submetem a ressecção ileocecal é ainda controversa. Neste artigo, os autores revisam a literatura sobre supervisão e manejo no pós-operatório de ressecção ileocecal para a doença de Crohn e fornecem recomendações sobre o tema.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Conduzimos uma revisão sistemática da literatura de agosto a novembro de 2010 através de artigos publicados em periódicos bem como capítulos de livros seguindo diretrizes padronizadas para avaliar as características, incidência, prevalência, tendências temporais e complicações da doença de Crohn bem como a recidiva da moléstia pós-tratamento cirúrgico. Quando realizada pesquisa eletrônica, utilizamos como palavras chave: doença de Crohn e terapia biológica.

* Departamento de Gastroenterologia. Hospital Universitário. Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG. E-mail: felgazeta@yahoo.com.br

3 RESULTADOS

Foram analisados os dados de 22 publicações que abrangeram vários aspectos da doença de Crohn, principalmente as recorrências endoscópica e clínica após procedimento cirúrgico. Observou-se que a prevalência de recidiva endoscópica da doença de Crohn após cirurgia é de aproximadamente 70 – 90% em um ano e de 30 – 60% de recorrência clínica em cinco a dez anos após cirurgia. Dentre os medicamentos estudados, os que mostraram melhores resultados, minimizando as taxas de recorrência endoscópica e clínica após cirurgia, foram os imunossuppressores (azatioprina e 6-mercaptopurina) e os anti TNF (terapia biológica).

4 DISCUSSÃO

Apesar de avanços contínuos na abordagem e tratamento da doença de Crohn, até 75% dos pacientes com a moléstia irão sofrer cirurgia durante o curso da doença (CHO; CHO; REGUEIRO, 2010). Dentre as indicações cirúrgicas mais comuns, destacam-se: falha do tratamento clínico, obstrução intestinal, fístulas, abscessos, perfurações e, raramente, o desenvolvimento de malignidade.

Após a ressecção ileocecal, a recidiva pós-operatória da doença é comum. Aproximadamente 70-90% irão apresentar recaída endoscópica no prazo de 12 meses da cirurgia (CHARDOVOYNE et al., 1986; OLAISON; SMEDH; SJODAHL, 1992; SWOGER; REGUEIRO, 2010). Em adição, estima-se que cerca de 30% dos pacientes que necessitaram de cirurgia para doença de Crohn vão experimentar ressurgimento dos sintomas dentro de três anos e 60%, no prazo de dez anos (CHO; CHO; REGUEIRO, 2010). Em geral, a recidiva endoscópica precede a recorrência clínica, e taxas de re-operação variam entre 30 e 70% em 5 a 10 anos (BENELL; LAPIDUS; HELERS, 2000; CHARDOVOYNE et al., 1986; LOCK et al., 1981).

Alguns fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, para a reincidência da doença após ressecções intestinais foram identificados na literatura. Há consenso de que o tabagismo é o único fator modificável e que aumenta significativamente os índices de recidiva pós-operatória. Uma recente metanálise mostrou um risco 2,5 vezes maior de re-operação no intervalo de 10 anos entre os fumantes em comparação com os não-fumantes (REESE et al., 2008). Há evidências de que a doença penetrante (fístulas) no momento da operação, apresenta maiores riscos de reintervenções precoces (AEBERHARD et al., 1996). Outros fatores como sexo, idade no momento da operação, tempo do diagnóstico, transfu-

sões sanguíneas no transoperatório, comprimento da área ressecada e presença de inflamação nas margens de ressecção foram exhaustivamente estudados. Entretanto, não há consenso se apresentam influência significativa nas taxas de recidiva, havendo ampla controvérsia a respeito dessas variáveis analisadas (NIVATYVONGS; GORDON, 2007). Nas ressecções ileocólicas, o tipo de anastomose parece ter influência sobre a necessidade de reintervenções cirúrgicas por recidiva. Há relativo consenso na literatura de que as anastomoses látero-laterais, manuais ou mecânicas, realizadas com boca ampla de cerca de 10 cm, são as mais indicadas na doença de Crohn, por retardarem mais a indicação de reoperação por recaída clínica (DIGNASS et al., 2009; NIVATYVONGS; GORDON, 2007). O consenso europeu de doenças inflamatórias intestinais recomenda a anastomose mecânica látero-lateral nas ressecções ileocólicas na doença de Crohn (DIGNASS et al., 2009). Talvez esse tipo de anastomose não influencie na taxa de recorrência endoscópica. Entretanto, parece trazer menor necessidade de tratamento cirúrgico ao longo do tempo se comparado às anastomoses término-terminais, por menor risco de estenoses em longo prazo.

A vigilância precoce ideal no pós-operatório deve proporcionar a detecção de recorrências da doença, permitindo pronta intervenção. Há uma série de parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e endoscópicos utilizados para monitorização de recaída da doença. Em pacientes sem complicações, tanto lactoferrina fecal quanto a calprotectina, normalizam dentro de dois meses após procedimento. Em um estudo, o aumento da concentração fecal destes marcadores, após este período, tem sido associado ao ressurgimento da doença (LAMB et al., 2009). Porém, neste estudo, não foi realizado ileocolonosopia na maioria dos pacientes, não permitindo assim, correlacionar a sensibilidade e especificidade entre os dois métodos. A ultrasonografia contrastada do intestino delgado tem sido utilizada para avaliar a espessura da parede intestinal, dilatação e estenose como marcadores da doença (SWOGER; REGUEIRO, 2010). Estudos com enteróclise, por ressonância magnética, têm mostrado bons resultados como método de vigilância pós-operatória da doença de Crohn. Contudo, atualmente, a colonoscopia parece ser o melhor exame para a avaliação da mucosa, buscando-se avaliar recidiva da doença de Crohn na anastomose ileocólica e neo-íleo terminal; uma vez que a recidiva endoscópica tem boa predição para recorrência clínica. Um sistema de pontuação desenvolvido por Rutgeerts e outros (1990) (Tabela 1) é o mais amplamente aceito e ajuda a prever recaídas

clínicas futuras baseados em achados endoscópicos. Estes foram estratificados em cinco categorias, refletindo o espectro da gravidade da doença. Em um ano, aqueles com achados endoscópicos do subtipo i0 ou i1 têm um risco 10% de recorrência clínica até 10 anos; os com o subtipo i2 um risco de 20% no mesmo período; e aqueles com o subtipo i3 ou i4 apresentam um risco de 50% ao longo de cinco anos, e muitos deles necessitam de nova intervenção cirúrgica.

TABELA 1
Score de recidiva endoscópica

Score endoscópico	Definição
i0	Nenhuma lesão
i1	5 aftas
i2	> 5 aftas com mucosa normal entre as lesões, ou áreas com lesões maiores, ou lesões confinadas à anastomose ileocólica
i3	ileíte difusa aftosa com mucosa difusamente inflamada
i4	inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos e / ou estreitamento

Fonte —; Os autores (2011) adaptado de Rutgeerts e outros (1990).

O tratamento precoce da mucosa inflamada, evidenciada pela colonoscopia, pode revelar-se eficaz na alteração do curso natural da doença, com a prevenção da recorrência clínica e da necessidade de nova cirurgia no futuro. No momento, não é conhecido se o tratamento pré-emptivo imediatamente à cirurgia é mais eficaz que o tratamento que se baseia nos achados endoscópicos subsequentes (CHO; CHO; REGUEIRO, 2010). Porém, terapia clínica iniciada após as ressecções, com intuito de prevenção da recidiva, é recomendada pela maioria dos autores (DIGNASS et al., 2009).

Vários medicamentos foram avaliados para a prevenção do ressurgimento da doença de Crohn no pós-operatório. Os dados disponíveis sugerem que os probióticos, os corticóides (sistêmico e esteróides rapidamente metabolizados) e 5-aminossalicilatos (5-ASA) são provavelmente de pouca utilidade na prevenção da recidiva após cirurgia (DOHERTY et al., 2009; SWOGER; REGUEIRO, 2010). Uma meta-análise de estudos disponíveis sugere que os derivados do 5-ASA reduzem em apenas 13% as recaídas clínicas e endoscópicas da doença de Crohn (CAMMA et al., 1997). Recentemente, um estudo randomizado e duplo cego, envolvendo 206 paciente submetidos a

ressecção de íleo terminal, foi realizado para avaliar eficácia de diferentes doses de mesalazina, 2,4 g/dia ou 4,0 g/dia após duas semanas do procedimento, como prevenção de recidivas endoscópica e clínica pós operatória. Após 12 meses, a recorrência endoscópica foi mais frequente no grupo que recebeu dose de 2,4g/dia; em contra partida, as taxas de reincidências clínicas foram semelhantes nos dois grupos (CAPRILLI et al., 2003). Os antibióticos têm mostrado algum benefício na prevenção de recorrência clínica e endoscópica da doença de Crohn no pós operatório. Estudos com metronidazol e ornidazol evidenciaram uma redução nas recaídas clínica e endoscópica após cirurgia, respectivamente (RUTGEERTS et al., 1995, 2005). Infelizmente, é difícil para os pacientes tolerar antibióticos como metronidazol a longo prazo, devido aos efeitos colaterais. Além disso, o benefício é perdido quando estes antibióticos são descontinuados.

Entre os medicamentos utilizados, há maior eficácia com uso de imunossuppressores (azatioprina e 6-mercaptopurina), pois sabidamente são drogas que podem manter remissão nos pacientes com doença moderada a grave. A utilização destes imunossuppressores têm sido considerada terapia agressiva no pós-operatório; no entanto, a taxa de remissão endoscópica pode atingir 50% em um ano (ARDI-ZZONE et al., 2004; HANAUER et al., 2004).

O uso de terapia biológica com infliximabe na doença de Crohn é um importante avanço terapêutico. Esta droga é eficaz para doença fistulizante, bem como para indução e manutenção na remissão em pacientes com doença moderada a gravemente ativa. Regueiro e outros publicaram um estudo piloto, randomizado, duplo cego, com 24 pacientes que receberam terapia biológica ou placebo após a quarta semana de ressecção ileocolônica durante um ano. O estudo mostrou que apenas um dos 11 indivíduos que receberam anti TNF (9,1%) havia evidência de recidiva endoscópica no final do estudo em comparação com 11 dos 13 indivíduos do grupo placebo (84,6%). Um estudo randomizado mostrou significativas vantagens com uso de infliximabe, associado à azatioprina durante um ano após ressecção em relação à monoterapia com azatioprina. Na análise endoscópica deste estudo, os índices de reincidência endoscópica, bem como sua gravidade, foram significativamente menores no grupo que utilizou a terapia combinada com anti TNF (REGUEIRO et al., 2009). Os autores recomendam que em pacientes com características de pior prognóstico, como doença perianal, diagnóstico abaixo de 40 anos e tabagistas, o tratamento deve ser agressivo, com terapia biológica desde o início.

5 CONCLUSÃO

Apesar de o manejo pós-operatório na doença de Crohn ser um dilema difícil, é

necessário estratificar e individualizar cada paciente sobre o risco de recidiva clínica uma vez que alguns portadores podem não exigir tratamento.

O bom senso e a pronta análise individual de cada caso, associados à experiência de cada centro de tratamento com determinadas terapias, devem nortear as condutas.

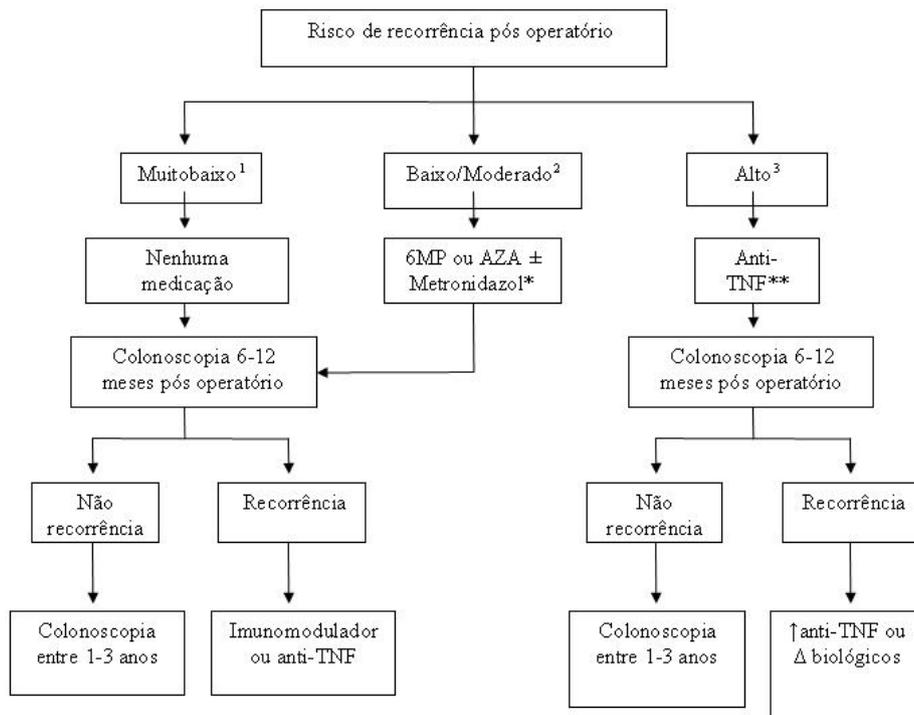
Abaixo apresentamos um fluxograma de tratamento sugerido para o manejo da doença de Crohn no pós-operatório. Para os classificados em risco muito baixo de recidiva, ou seja, aqueles com uma história longa de doença de Crohn e primeira cirurgia devido a curta estenose, não há indicação de profilaxia medicamentosa. Geralmente, nestes casos, realiza-se uma ileocolonosopia seis a 12 meses após a cirurgia, e se houver reincidência endoscópica significativa, utiliza-se terapia com imunossuppressores ou anti-TNF; na ausência de recidiva

endoscópica, repete-se a colonoscopia em um a três anos.

Para aqueles pacientes com risco baixo a moderado de recidiva, isto é, com menos de 10 anos de duração da doença, uma estenose longa (> dez cm), ou ressecção por fenótipo inflamatório, sugere-se que seja prescrito 6MP/AZA, com ou sem um curso de três meses de metronidazo. Se houver evidência de ressurgimento endoscópico no prazo de 12 meses após a cirurgia, então anti-TNF é recomendado.

Para aqueles com alto risco de recidiva, ou seja, com doença penetrante ou mais de duas ressecções intestinais, a terapia anti-TNF no pós-operatório, duas a quatro semanas após a cirurgia, é aconselhado. Se a vigilância endoscópica revela recorrência da doença, recomenda-se aumentar a dose do anti-TNF ou realizar a troca para outro agente biológico.

Fluxograma 1 — Sugestão para o manejo da doença de Crohn no pós-operatório



1. Diagnóstico de DC de longa data, 1ª cirurgia, estenose curta.

2. <10 anos de DC, estenose longa ou inflamação importante.

3. Doença penetrante, >2 cirurgias.

*20 mg/kg/dia uma semana após a cirurgia por 3 meses.

**5mg/kg, inicia-se 2-4 semanas pós procedimento com 3 doses de indução e manutenção (3-5 mg/kg) 8/8 semanas por tempo indeterminado.

Fonte – Os autores (2011) adaptado de Cho, Cho e Regueiro (2010).

Postoperative supervision and management in Crohn's disease

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic relapsing inflammatory disease of the gastrointestinal tract. It is estimated that 75% of patients with Crohn's will undergo surgery at some stage of their disease. Indications for the procedure include failure of clinical treatment or complications of Crohn's disease, such as perforation, obstruction, fistula formation, toxic megacolon or development of malignancy. Disease recurrence is common after ileocecal resection, the most commonly performed surgery in Crohn's disease. Approximately 70-90% will recur within one year after endoscopic procedure and 30 to 60% clinical recurrence at 5 to 10 years after surgery. Therefore, endoscopic surveillance is recommended to carry out ileocolonoscopy 6 to 12 months after resection ileocolónica. For the treatment of recurrences, it is necessary to individualize each patient and stratify it. Among the drugs studied, show the best response were immunosuppressants (azathioprine and 6-mercaptopurine) and biological (anti-TNF).

Keywords: Crohn's disease. Surgical. Recurrence. Immunosuppressants. Biological therapy.

REFERÊNCIAS

- AEBERHARD, P. et al. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. **Diseases of the Colon & Rectum**, Neu-Isenburg, v. 39, no. 1, p. 80-87, Jan. 1996.
- ARDIZZONE, S. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 127, no. 3, p. 730-740, Sept. 2004.
- BENELL, O. LAPIDUS, A. HELERS, G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 231, no. 1, p. 38-45, Jan. 2000.
- CAMMA, C. et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 113, p. 1465-1473, 1997.
- CAPRILLI, R. et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Londres, v. 17, p. 517-523, 2003.
- CHARDAVOYNE, R. et al. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. **Diseases of the Colon & Rectum**, Neu-Isenburg, v. 29, p. 495-502, 1986.
- CHO, S. M.; CHO, S.W.; REGUEIRO, M. Postoperative management of Crohn disease. **Gastroenterology clinics of North America**, Maryland Heights, v. 94, no. 1, p. 179-788, Jan. 2010.
- DIGNASS, A. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. **Journal of Crohn's and Colitis**, Vienna, v. 4, p. 28-62, Dec. 2009.
- DOHERTY, G. et al. Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Londres, Jan. 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD006873.
- HANAUER, S. B. et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 127, no. 3, p. 723-729, Sept. 2004.
- LAMB, C. A. et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. **British Journal of Surgery**, Munich, v. 96, p. 663-674, 2009.
- LOCK, M. R. et al. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 304, no. 26, p. 1586-1588, June 1981.
- NIVATYVONGS, S.; GORDON, P. H. Crohn's disease. In: GORDON, P. H.; NIVATYVONGS, S. **Principles and practice of surgery of the colon, rectum and anus**. New York: Taylor & Francis, 2007. p. 819-908.
- OLAISON, G.; SMEDH, K.; SJODAHL, R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. **GUT An International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Londres, v. 33, p. 331-335, 1992.
- REESE, G. E. et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. **International Journal of Colorectal Disease**, Neu-Isenburg, v. 23, no. 12, p. 1213-1221, Dec. 2008.
- REGUEIRO, M. et al. Infliximab prevents Crohn's recurrence after ileal resection. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 136, no. 2, p. 441-450, Feb. 2009.
- RUTGEERTS, P. et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 108, no. 6, p. 1617-1621, June 1995.

RUTGEERTS, P. et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 128, no. 4, p. 856-861, Apr. 2005.

RUTGEERTS, P. et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. **Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 4, p. 956-963, Oct. 1990.

STEINWURZ, F. Epidemiologia: incidência, prevalência e distribuição geográfica. In: STEINWURZ, F. **Doença de Crohn na prática médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap. 2, p. 17-23.

SWOGER, J. M. REGUEIRO, M. Postoperative Crohn's disease: how can we prevent it? **Expert Review of Clinical Immunology**, Londres, v. 6, no. 4, p. 501-504, July 2010.

SWOGER, J. M. REGUEIRO, M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, Maryland Heights, v. 26, no. 4, p. 337-343, July 2010.

Enviado em 7/2/2011

Aprovado em 14/3/2011