



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença Inflamatória Intestinal

Desafios do diagnóstico

Bernardo José Lagarto de Brito Geraldes Moreno

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Rui Cabral de Sousa

Covilhã, maio de 2014

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Rui Cabral de Sousa, pela oportunidade, paciência, dedicação, compreensão e apoio na realização deste trabalho.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional, dedicação e confiança, não só durante a realização deste trabalho como, também, em todos os momentos que me apoiaram e nunca deixaram, que em situação de desânimo, desistisse. Agradeço o incentivo e por terem acreditado no sucesso da minha formação académica.

Agradeço também a todos os meus amigos que me apoiaram e me deram forças para não desistir desta caminhada, mesmo nos momentos mais difíceis.

A todos os tutores e médicos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pela paciência, insistência, críticas e ensinamentos que foram cruciais neste percurso de formação.

Enfim agradeço a todos que, de forma direta e indireta, me acompanharam e, muitas vezes, facilitaram mais esta etapa da minha vida.

Resumo

A incidência da Doença Inflamatória Intestinal tem vindo a aumentar nos últimos anos, o que torna necessário um maior investimento para compreender o fenómeno e para tentar encontrar a cura. A Doença Inflamatória Intestinal engloba duas categorias principais, a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. Entre as quais existem algumas características clínicas e patológicas que as diferenciam, mas que nem sempre são fáceis de identificar. Mesmo com os avanços científicos dos últimos anos, existe ainda um longo caminho a percorrer, nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento de competências para se obter um diagnóstico precoce correto e distinguir a Doença de Crohn da Colite Ulcerosa.

A Doença Inflamatória Intestinal, considerada uma doença crónica, ainda de causa desconhecida, tem grande impacto social por ser incapacitante e responsável por uma acentuada diminuição de qualidade de vida do paciente. A realização do diagnóstico pode ser encarada como um dos principais desafios no processo de intervenção clínica, devido à semelhança com outras patologias e às suas múltiplas formas de apresentação. Esta diferenciação é fundamental no processo de tratamento de um paciente, com um grande efeito sobre o cuidado clínico, passível de otimizar o resultado do tratamento.

Esta monografia é uma reflexão sobre os desafios do diagnóstico no caso da Doença Inflamatória Intestinal, procurando realçar a importância da utilização dos métodos de diagnóstico disponíveis, e os resultados a obter a partir destas ferramentas. Neste percurso, foram identificadas algumas doenças que podem mimetizar tanto as manifestações clínicas como os resultados obtidos.

O trabalho complementa-se com uma breve referência a um caso clínico, cujo diagnóstico se tornou um desafio, difícil e demorado. Uma história passível de se ver refletida em espelho no autor, e que poderia ser contada na primeira pessoa, residindo aqui, também, um grande desafio.

Ao longo do estudo fez-se a revisão da literatura existente sobre o tema, partindo da leitura de artigos e livros, recolha de informação durante a participação em congressos e informação obtida no decorrer deste curso. Do trabalho realizado, pretendemos aferir que apesar da maior parte dos casos de diagnóstico ser feita de uma forma correta, há margem de erro significativa que pode, em alguns momentos, comprometer a pesquisa, dificultando o processo terapêutico.

A leitura sistemática de artigos, de livros, a recolha de informação, foram o ponto de partida para a revisão da literatura existente, aprofundada durante a realização deste curso.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Exames de Diagnóstico, Diagnósticos Diferenciais.

Abstract

The Inflammatory Bowel Disease incidence has increased in recent years. An increased investment is needed to understand this phenomenon to find a cure. Inflammatory Bowel disease has two main categories, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, among which there are some clinical and pathological characteristics that differentiate them, but they are not always easy to identify. Even with scientific advances of recent years, there is still a long way to go, particularly with regard to skills development for an early correct diagnosis and distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis.

Inflammatory Bowel Disease is considered a chronic disease of unknown cause. It has a big social impact for being crippling and responsible for a marked deterioration in the quality of patient's life. Making the diagnosis can be seen as a major challenge in clinical intervention process, due to the similarity with other diseases and its various forms of presentation. This distinction is critical in the treatment process, with a large effect on the clinical care by improving the outcome of treatment.

This monograph is a reflection on the diagnosis challenges in the Inflammatory Bowel Disease, looking forward to highlight the importance of using the diagnosis resources available, and the results that we could get from these tools. It has been identified some diseases that can mimic both the clinical manifestations and the results obtained.

The work is complemented with a brief reference to a case in which diagnosis has become a challenge, difficult and time consuming. An history that could be told by the author in the first person, which is a great challenge, too.

Throughout the study was made a review about the existing literature on the subject, starting with the reading of articles and books, information collected during the participation in conferences and information obtained throughout this course. With the work, we intend to infer that although most diagnosis cases are made in a correct way, there is significant margin of error that can, at times, compromise the research, hindering the therapeutic process.

A systematic reading of articles and books and information gathering were the starting point for the review of existing literature developed during this course.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Diagnostic Tests, Differential Diagnosis.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice	v
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
1.Diagnóstico da DII	3
1.1. Avaliação Clínica	4
1.2.Exames Complementares de Diagnóstico	6
1.2.1.Exames Laboratoriais.....	6
1.2.2.Exames Imagiológicos	9
1.2.3.Exames Endoscópicos	13
1.3. Características Macroscópicas	16
1.3.1. Macroscopia na CU.....	16
1.3.2. Macroscopia na DC	17
1.4. Características Microscópicas	18
1.4.1. Microscopia na CU.....	19
1.4.2. Microscopia na DC.....	20
2. Caso Clínico.....	22
2.1. História Clínica	22
2.2.Procedimentos de diagnóstico realizados:	24
2.3.Evolução do Quadro Clínico	25
3. Discussão do caso.....	27
Conclusão	35
Referências Bibliográficas.....	36

Índice de Figuras

Figura 1 ^[21] - Radiografia contrastada com bário do intestino delgado num doente com DC ..	10
Figura 2 ^[6] - Colonoscopia realizada num doente com CU	16
Figura 3 ^[29] - Aparência de “pedra de calçada” visualizada numa colonoscopia de um doente com DC.....	17
Figura 4 ^[6] - Imagem microscópica de ampliação média da mucosa do cólon num doente com CU..	19
Figura 5 ^[31] - Imagem microscópica de granulomas não caseosos num doente com DC.	21

Índice de Tabelas

Tabela 1 ^[6] : Diferentes características clínicas, endoscópicas e imagiológicas entre colite ulcerosa e doença de crohn.....	33
--	----

Lista de Acrónimos

DII- Doença Inflamatória Intestinal
DC- Doença de Crohn
CU- Colite Ulcerosa
ECD- Exames Complementares de Diagnóstico
AINEs- Anti-inflamatórios Não Esteróides
VS - Velocidade de Sedimentação Eritrocitária
PCR- Proteína C Reativa
ASCA - Anticorpos *Anti-Saccharomyces Cerevisiae*
pANCA- Anticorpos Citoplasmático Anti-Neutrofílico Perinucleares
OmpC - anticorpo dirigido contra a porina da membrana externa
anti-cBir - anticorpo antflagelina
ALCA - Anticorpo Anti-Carbohidrato Laminaribiosido
ACCA - Anticorpo Anti-Carbohidrato Citobiosido
SII - Síndrome do Intestino Irritável
E.coli - Escherichia coli
CMV- Citomegalovirus
VIH - Virus Imunodeficiência Humana
RM - Ressonância Magnética
TC - Tomografia Computorizada
CE - Cápsula Endoscópica
US - Ultrassonografia
EDA - Endoscopia Digestiva Alta
EDB - Enteroscopia de Duplo Balão
SU - Serviço de Urgência
HAL - Hospital Amato Lusitano
SAP - Serviço de Atendimento Permanente
EV - Endovenoso
CVC - Cateter Venoso Central
antiLKM - anticorpos dirigidos contra a fração microssomal do fígado e rim
ANA - Anticorpos Anti-Nucleares
CI - Colite Infeciosa
TI - Tuberculose Intestinal

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é considerada uma doença crónica com causa e cura ainda desconhecidas. Integra um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, nomeadamente a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Quando não é possível a distinção entre elas, utiliza-se a terminologia de colite indeterminada ou não classificada [1,2].

A incidência da DII tem vindo a aumentar consideravelmente nos últimos anos e surge em todos os grupos étnicos [3], com valores que nos permitem classificá-la como uma doença predominante no grupo das doenças do tubo gastrointestinal.

A DII pode afetar indivíduos de qualquer idade, sendo o principal pico do seu aparecimento, o início da idade adulta - segunda e terceira década de vida - reconhecendo-se um segundo pico entre a sexta e a oitava década. São também conhecidos níveis diferenciados de incidência relativamente à localização geográfica, aos grupos étnicos ou às classes socioeconómicas de pertença [2]. A etiologia da DII indica, na maioria dos estudos, que a DC e a CU são resultado da combinação de alguns fatores, entre os quais se podem destacar elementos ambientais, variações genéticas, alterações na flora intestinal e distúrbios imunológicos [4,5].

Entre a DC e a CU existem semelhanças, no entanto, algumas características permitem-nos fazer a distinção. A DC, normalmente, é descrita como uma inflamação transmural, que atinge qualquer parte do tubo gastrointestinal, da boca até ao ânus, podendo existir áreas lesionadas, intercaladas com áreas sem lesão [6,7]. A CU afeta apenas o reto, o cólon e o íleo terminal, seguindo, de uma forma contínua, uma direção distal-proximal, a partir do reto, podendo existir variação da distância afetada. A inflamação fica restrita à mucosa e submucosa superficial, sem acometimento das camadas mais profundas, com exceção dos casos de doença fulminante [8,9].

Os sintomas, nas duas doenças, variam consoante a localização, o comportamento e a gravidade. O quadro clínico da DC é bastante heterogéneo, o que por vezes dificulta o diagnóstico mas, tipicamente, inclui dor abdominal, diarreia, normalmente com mais de seis semanas de evolução, febre, perda ponderal e sinais clínicos de obstrução intestinal [7]. Relativamente à CU, o seu principal sintoma é a diarreia sanguinolenta, à qual podem estar associadas cólicas abdominais, urgência e/ou tenesmo [9].

Embora a DII afete principalmente o trato gastrointestinal, pode apresentar manifestações extra-intestinais e desordens imunológicas associadas. Estas manifestações podem afetar praticamente qualquer sistema, no entanto envolvem, com mais frequência, o sistema músculo-esquelético e dermatológico [10,11].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

Quer se trate da DC, quer se trate da CU, a DII é considerada, muitas vezes, incapacitante e limitadora. Podemos afirmar que se trata de uma doença que tem grande impacto pessoal e social. Acarretando baixa auto-estima e graves complicações a nível psicológico. Quando se trata de adolescentes, os problemas tornam-se ainda mais complexos, uma vez que ao risco de serem afectados o seu ritmo de crescimento, associam o risco de afastamento do seu grupo de pares de modo a tratarem a doença como um segredo seu e com a emergência dos consequentes problemas psicológicos.

Alguns destes problemas podem ser minorados se for feito atempadamente o diagnóstico e o adequado tratamento de acompanhamento, permitindo ao doente grandes períodos com ausência de sintomas. Daí, atrevemo-nos a afirmar que, a arte de tratar os pacientes pode ir muito além da recolha de dados e reside na conciliação entre a fase da recolha de informação- recorrendo a exames céleres e o menos invasivos possível- e a fase sequencial de tratamento e acompanhamento do doente.

O desafio para a realização deste trabalho parte de uma vivência pessoal, sentida ao longo de uma fase que ocupou os três últimos anos da primeira década de vida. Nessa altura, colocaram-se muitos desafios, entre os quais a bateria de exames de diagnóstico que tinham que ser cumpridos para encontrar a resposta para questões nem sempre claramente enunciadas. Há duas décadas não era tão frequente que indivíduos tão jovens padecessem de DII, na vertente DC o que agravava o problema.

Desde então, a realização de exames de diagnóstico para avaliação da evolução da DC tem sido uma rotina importante para o acompanhamento de uma terapêutica capaz de manter uma boa qualidade de vida.

Esta monografia apresenta-se dividida em três partes, a primeira refere-se aos diferentes métodos e às características dos exames, normalmente, utilizados para a pesquisa da DII. Na segunda parte é feita a reflexão em torno de um caso clínico, que nos ajudará a validar as diferentes fases de diagnóstico, confirmando os exames mais importantes a realizar para o diagnóstico de DII, e para atestar que um diagnóstico eficaz é também determinante para a decisão da terapêutica a seguir. O trabalho encerra com uma reflexão.

1. Diagnóstico da DII

Em medicina, considera-se que o diagnóstico é o processo analítico de determinação da natureza de uma doença a partir da análise de informações fornecidas pela história clínica do doente, pelo exame físico e pelos exames complementares. A partir destas informações é feito o planejamento para a eventual terapêutica e uma previsão da evolução do quadro clínico [12].

A realização do diagnóstico da DII pode ser encarada como um dos principais desafios no processo de intervenção de um paciente, devido à semelhança com outras patologias e às múltiplas formas de apresentação. Uma eficaz identificação da doença torna-se determinante para o seu acompanhamento, com um efeito profundo sobre o desenvolvimento da situação clínica, melhorando o resultado do tratamento.

Apesar do desenvolvimento tecnológico que se vive, nos nossos dias, não existe, ainda, nenhum exame que seja considerado *Gold Standard* para a determinação da patologia do doente, sendo necessário, habitualmente, o recurso a um conjunto de métodos para complementar a história e a avaliação clínica, desde exames bioquímicos, imagiológicos, endoscópicos e histológicos.

Estes exames, para além de auxiliarem no processo de diagnóstico, vão, também, tornar possível classificar o tipo e comportamento da doença, determinar a extensão e ainda, avaliar e controlar a atividade da doença [7,9].

1.1. Avaliação Clínica

O diagnóstico de DII, normalmente, inicia-se pela anamnese e exame físico. Estes, quando realizados de forma adequada, permitem auxiliar o diagnóstico na medida em que são importantes na orientação dos Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) a utilizar e na avaliação da doença, uma vez que a intensidade dos sintomas e dos sinais físicos se correlaciona com a extensão e a atividade da lesão inflamatória [1,6].

Uma anamnese detalhada deve incluir a data do início dos sintomas, a sua evolução, averiguando a existência de um contexto epidemiológico possível de causar uma patologia infecciosa, história medicamentosa (Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), Antibióticos), comorbilidades, história de apendicectomia, tipo de alimentação e intolerâncias alimentares. É importante inquirir o paciente sobre a presença, características e fatores de agravamento ou alívio de dor abdominal, de obstipação, a frequência e aparência das fezes, se há presença de sangue nas fezes, hematoquezias, melenas, tenesmo ou sensação de evacuação incompleta, eliminação de muco, sangramento retal, redução ponderal, anorexia, náuseas, vômitos, desidratação ou febre. Deve ser dada particular atenção à existência de história familiar de DII, de comportamentos aditivos como o tabaco e recentes gastroenterites [1,7,9].

Relativamente ao exame físico, nas formas ligeiras de DII, muitas vezes pode ser normal ou então revelar alterações pouco significativas, enquanto, nos casos mais graves, podemos encontrar sinais relevantes, como prostração, emagrecimento, desidratação, distensão abdominal, palpação de massa abdominal inflamatória, febre, sinais de anemia e alterações dos sinais vitais. É importante fazer uma inspeção perianal, pela pesquisa da presença de hemorroides, estenoses anais, fístulas anorretais ou abscessos. É recomendável a análise do peso do paciente assim como o cálculo do índice de massa corporal [7,9].

Nas crianças deve ter-se em atenção os défices de crescimento, caso a doença esteja ativa na fase de crescimento.

O aparecimento da DC, frequentemente, é insidioso e os sintomas podem ser subtis. Assim, muitas vezes, o diagnóstico inicial é adiado.

No momento da apresentação clínica, a diarreia é o sintoma mais frequente, mas dor abdominal (70%) e perda de peso (60%) são também muito comuns. A presença de sangue e muco nas fezes é frequente em 40 a 50% dos pacientes com colite de Crohn.

A conjugação das manifestações clínicas é variada e depende da localização, do padrão e da gravidade da doença [7].

Nesta doença, ao exame físico é comum verificar-se a presença de perda de peso, sinais de anemia ou deficiência de ferro, sangramento fácil, temperatura corporal elevada, taquicardia e edema periférico. O exame abdominal pode estar normal, mas sensibilidade ou distensão abdominal e massas palpáveis podem ocorrer [13].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

A incidência de doença perianal tem aumentado na DC. Manifesta-se com a presença de fístulas, fissuras, erosões no ânus e acomete 30 % dos doentes com doença ileocólica, sendo mais comum em doentes com maior extensão da porção intestinal afetada [7]. Fístulas perianais podem ser um sintoma de apresentação e estão presentes, no momento de diagnóstico, em até 10% dos indivíduos [13].

Relativamente à CU, pode haver uma manifestação aguda que leve a recorrer aos serviços de saúde, mas geralmente os sintomas já estão presentes há algumas semanas ou meses. Ocasionalmente a diarreia e o sangramento são tão intermitentes e leves que o paciente não procura assistência médica [9].

No momento da apresentação clínica de doentes com CU, os sintomas gastrointestinais mais comuns são retorragias e diarreia misturada com muco, pus ou sangue. A diarreia, com frequência, é noturna ou pós-prandial [6]. Também é comum observar pacientes com tenesmo e incontinência rectal. Na maioria dos pacientes, a dor abdominal não é o sintoma mais relevante, porém nos casos de doença severa a dor é mais intensa. Febre, vômitos, náuseas, perda ponderal e desidratação também podem ser sintomas presentes [9].

Na CU, os sinais físicos iniciais que podem indicar a presença de proctite revelam hipersensibilidade no canal anal e a presença de sangue ao exame retal [9]. Quando a doença é mais extensa é comum existir sensibilidade abdominal, principalmente no lado esquerdo. Em pacientes com doença leve ou moderada, o exame físico pode não apresentar nenhuma alteração [9].

Deve dar-se atenção à presença de distensão abdominal, timpanismo hepático, taquicardia e leucocitose (esta observada a partir de exames laboratoriais), já que são sugestivos de megacólon tóxico [6].

Apesar da DII ser uma doença crônica caracterizada pela inflamação limitada ao trato gastrointestinal, devido a mecanismos de hipersensibilidade ou de autoimunidade, pode também apresentar manifestações extraintestinais. Os doentes podem ter estas manifestações mesmo antes que os sintomas gastrointestinais cheguem a ser proeminentes, o que torna relevante a sua pesquisa desde o momento da apresentação clínica inicial, uma vez que, para além de refletirem a atividade inflamatória da doença, podem influenciar o diagnóstico diferencial [13]. No momento da observação inicial, deve prestar-se especial atenção aos sistemas mucocutâneo, músculo-esquelético, oftalmológico e hepatobiliar, uma vez que estes são os sistemas extraintestinais que estão, principalmente, afetados [4].

1.2.Exames Complementares de Diagnóstico

1.2.1.Exames Laboratoriais

As análises laboratoriais incluem hemograma completo, para verificar se há presença de leucocitose e anemia, pesquisa dos níveis de albumina sérica, marcadores de inflamação aguda, velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e proteína C reativa (PCR), testes serológicos e biomarcadores fecais para pesquisa de anticorpos, assim como testes de microbiologia fecal. Para indivíduos que tenham viajado para certas áreas geográficas outros testes adicionais podem ser relevantes ^[7]. No caso específico para diagnosticar a CU, devem ser feitos também testes da função hepática e renal ^[9].

Tanto na DC como na CU, em casos de doença ativa é muito frequente a presença de leucocitose, no entanto, não constitui um indicador específico da atividade da doença.

Nestas situações, também é comum a presença de anemia que pode resultar de déficit de ferro, déficit de vitamina B12 ou de déficit de ácido fólico.

Outros elementos importantes que devem ser avaliados são a albumina, as vitaminas lipossolúveis e minerais como o zinco, selênio, cobre e magnésio, que em situações de inflamação ativa costumam estar baixos. Destaque-se a albumina que em pacientes gravemente doentes apresenta uma queda bastante rápida ^[7,9].

A avaliação dos níveis de PCR e VS são testes usados não só como auxílio do diagnóstico, como também para prever o curso de progressão da doença e avaliar a sua atividade, já que, no caso das DII ajudam a diferenciar doença em remissão de doença ativa. Em ambas as enfermidades, em situações ativas é comum ocorrer elevação destes reagentes de fase aguda^[14].

De salientar que a utilização isolada destes marcadores, para identificar DII, não é aconselhada, já que, níveis elevados podem estar presentes em várias outras doenças, como no caso das auto-ímmunes, infecções ou até doenças cardiovasculares, sendo, por isso, mais utilizados para diferenciar situações de doença ativa e de doença em remissão, uma vez que existe uma grande correlação, principalmente na DC, entre o aumento dos níveis de PCR e a presença de sintomas clínicos, juntamente com provas endoscópicas e histológicas de inflamação da mucosa intestinal. No entanto, uma pequena percentagem de pacientes pode apresentar níveis persistentes considerados normais de PCR, apesar da presença de doença ativa identificada por colonoscopia. Para esses pacientes, a PCR não será útil para diferenciar períodos de remissão de doença ativa. Nestes doentes, os biomarcadores fecais podem ser particularmente úteis. Também em casos de proctite ou protossigmoidite, só raramente, se irão apresentar níveis elevados da PCR ou da VS ^[6,14].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

A PCR relaciona-se com a atividade da doença de uma forma mais célere que a VS, apresentando um aumento rápido em resposta à inflamação e também rápida regressão com a remissão da inflamação. Estudos identificam aumento dos níveis elevados de PCR em quase 100% dos pacientes com DC e em cerca de 50% das pessoas com CU. A razão para as maiores taxas de aumento dos níveis de PCR em pacientes com DC, em comparação com CU, é desconhecida [14].

A VS, tal como a PCR, é mais utilizada entre os pacientes com DC ativa do que com CU ativa. No entanto, a dosagem deste biomarcador é menos usada do que os testes de PCR porque os níveis de VS não mudam tão rapidamente com o aumento da atividade inflamatória da doença [15].

Marcadores Serológicos

Os marcadores serológicos têm a capacidade de ter um papel ativo em quase todos os pontos de controlo da doença. Quando os pacientes apresentam sintomas sugestivos de doença inflamatória intestinal, combinações de marcadores serológicos e fecais podem ser utilizados para identificar os pacientes que devem ser submetidos a testes invasivos. Podem, também, ajudar a distinguir doentes com DC ou com CU [14,15].

Os testes serológicos de pesquisa de Anticorpos Anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) e Anticorpos Anti-neutrofílico Perinucleares Citoplasmático (pANCA), por si só, não têm valor de diagnóstico mas, num diagnóstico diferencial entre as duas DII, a utilidade da pesquisa conjunta de ASCA e pANCA é elevada.

Esta capacidade de distinção é possível porque níveis elevados de ASCA são detetados em 40 a 60% dos pacientes com DC e em 5 a 15% de casos com CU. Níveis de pANCA positivos são encontrados em até 65% na CU e em menos de 10% na DC [7,9,16].

A necessidade destas análises é maior em doentes com colite indeterminada. Já que, resultados positivos de análises de serologia, ou de ASCA ou de pANCA permitem auxiliar na distinção do tipo da doença, apresentando, no entanto, algumas limitações já que com doença limitada ao cólon, onde a questão de diagnóstico diferencial é mais relevante, os testes ASCA e pANCA são menos sensíveis na distinção entre DC e CU. Além disso, alguns pacientes podem não desenvolver anticorpos ASCA ou pANCA [14]. Muitos estudos têm, também, demonstrado que outras doenças para além da DC, por exemplo, a doença de Behcet, espondilite anquilosante e fibrose cística, podem apresentar soropositividade ASCA em maior percentagem do que na população em geral e doenças auto-imunes ou vasculite sistémica podem apresentar níveis positivos de pANCA [17].

Outros anticorpos antimicrobiais como anticorpo dirigido contra a porina da membrana externa (OmpC), anticorpo anti-I2, anticorpo antiflagelina (anti-cBir), Anticorpo Anti-Carbohidrato Laminaribiosido (ALCA), Anticorpo Anti-Carbohidrato Citobiosido (ACCA) podem

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

ser encontrados maioritariamente em doentes com DC, no entanto, ainda não foram provadas as suas utilidades na diferenciação das duas doenças ^[7,9].

Biomarcadores fecais

Dos biomarcadores fecais, os dois mais comumente utilizados são a calprotectina e a lactoferrina, que na DII, podem ser utilizados no diagnóstico, no controle da atividade inflamatória, na previsão de recaídas e para avaliar a cicatrização da mucosa sem a necessidade de testes invasivos ou recurso a exames radiológicos ^[14].

A calprotectina é uma proteína antimicrobiana liberada pelos neutrófilos no intestino durante a exposição da mucosa a inflamação. Os seus níveis fecais correlacionam-se muito bem com a inflamação histológica. A calprotectina fecal apresenta um valor preditivo positivo de 85 a 90% na distinção entre DII e Síndrome do Intestino Irritável (SII) ^[6,7].

A lactoferrina é uma proteína de ligação de ferro encontrada em grânulos de neutrófilos e no soro e é segregada pelas membranas da mucosa intestinal em presença de inflamação ativa. É resistente à degradação e à proteólise - embora menos resistente do que a calprotectina - e é considerado um marcador bastante sensível e específico para detetar inflamação intestinal. As concentrações de calprotectina fecal e lactoferrina estão correlacionados com a atividade histológica e endoscópica em pacientes com CU e DC. Em geral, a calprotectina e lactoferrina correlacionam-se melhor com a atividade colónica do que com atividade da doença ileal, embora a extensão da doença do cólon não pareça influenciar ^[14].

Estes marcadores são de grande utilidade no caso de pacientes que apresentam níveis persistentes normais de PCR, apesar da presença de doença ativa identificada por colonoscopia. Para esses pacientes, em que a PCR não é útil para diferenciar períodos de remissão de doença ativa, os biomarcadores fecais são particularmente vantajosos. Estes testes, apesar de terem um papel importante no diagnóstico da DII, não têm a especificidade ideal para fazer a discriminação entre a DC e a CU ^[14].

Investigação Microbiológica e Viral

Exames serológicos ou fecais mais específicos podem ser utilizados principalmente para descartar outras hipóteses de diagnóstico. Coproculturas vão permitir identificar bactérias como toxina A ou B do clostridium difficile, chlaydia trachomatis, Escherichia coli (E.coli) 0157:H7, mycobacterium, neisseria, salmonella, shigella, aeromonas, yersinia ou ovos e parasitas, que possam estar na gênese dos sintomas apresentados pelos pacientes ^[10].

É também importante a pesquisa do estado de imunização dos pacientes relativamente a algumas doenças, como Citomegalovirus (CMV), esta nomeadamente na CU, Tuberculose, Hepatite B e C e Vírus Imunodeficiência Humana (VIH) ^[15].

1.2.2.Exames Imagiológicos

Os exames imagiológicos são bastante utilizados e fundamentais para o diagnóstico de DII. São um grande recurso, uma vez que complementam a informação obtida pelos outros exames. Os exames imagiológicos atingem uma maior relevância em situações em que os métodos endoscópios não conseguem avaliar a doença, como em situações de avaliação em áreas extraintestinais, em casos de obstrução por estenoses, na presença de doença perforante ou de abscessos ^[15].

Radiografia

Na DII a radiografia simples do abdómen é imprescindível, em caso de colite severa, para excluir megacólon tóxico ou para detetar oclusões intestinais pela visualização de níveis hidroaéreos ^[18].

A radiografia com recurso ao contraste com enema de bário é utilizada para avaliar, as alterações morfológicas do intestino delgado e do cólon. Complementar a radiografia à endoscopia apresenta uma grande importância para demonstrar a presença e extensão de estenoses do lúmen, de fístulas, ou úlceras profundas ^[7,19].

Este exame tem baixa sensibilidade na deteção de manifestações de doença mais branda, sendo menos sensível que a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia Computorizada (TC), Cápsula Endoscópica (CE) e colonoscopia para descrever as alterações iniciais provocadas pela atividade inflamatória. Para além disso, este exame requer quantidades substanciais de radiação o que não é o ideal para avaliações frequentes ^[20].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

Na DC, os achados radiográficos mais precoces no intestino delgado incluem pregas espessadas e ulcerações aftosas. Nos casos mais graves podem ser detetadas estenoses (Figura 1), fístulas, massas inflamatórias e abscessos [19]. Um sinal típico de DC é o aspeto de “pedra de calçada”, induzido por ulcerações longitudinais, sendo mais frequente no intestino delgado. Em caso de afeção do cólon podem ser visíveis a formação de úlceras, que costumam ser múltiplas e interpostas por mucosa normal. Com a progressão da doença tornam-se mais extensas, mais profundas e, ocasionalmente podem-se conectar. À medida que as úlceras se tornam mais profundas, podem resultar na formação e visualização de fístulas. Com doença grave do cólon é possível visualizar longas áreas de inflamação e fibrose circunferenciais, que resultam em longos segmentos da estenose luminal.

A natureza segmentar da DC no tubo gastrointestinal é possível visualizar por este método de diagnóstico [6,19].

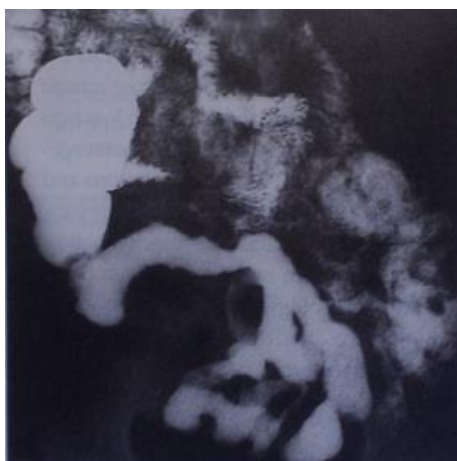


Figura 1 [21] - Radiografia contrastada com bário do intestino delgado num doente com DC. Possível visualizar segmentos estenosados.

Na CU, a alteração mais precoce possível de visualizar é uma delicada granularidade na mucosa do cólon. Com o aumento da gravidade, a mucosa torna-se espessada e as úlceras superficiais podem tornar-se visíveis. Úlceras profundas aparecem como úlceras tipo “botão de camisa”, o que significa que a ulceração penetrou na mucosa. As pregas haustrais podem ter aspeto normal na doença leve, porém com o aumento da atividade, tornam-se edemaciadas e espessadas, podendo desaparecer em doentes com doença de longa duração. O cólon fica encurtado e estreitado [6]. Os aspetos de maior importância da radiografia abdominal na CU centram-se na exclusão de situações de dilatação do cólon, na avaliação da extensão da doença e na verificação da existência de indicadores que confirmam a possível resposta ao tratamento [9].

Ultrassonografia

A Ultrassonografia (US) transabdominal é um exame de imagem não ionizante, sendo, por isso, bem tolerado pelos doentes, permitindo adquirir informações sobre a atividade da doença, em particular na DC limitada ao íleo.

Assume grande importância em situações em que uma análise inicial ou de emergência de lesões inflamatórias é desejada, já que é considerada uma ferramenta amplamente disponível e económica, que pode permitir uma fácil e rápida avaliação do local, da extensão e das possíveis complicações associadas à inflamação, sendo muito utilizada para detetar fístulas, abscessos e estenoses [7,18,20].

Certos pacientes, que por várias razões (estenoses, intolerância a exames radiológicos, ou gravidez) não são passíveis de avaliação radiológica ou endoscópica, adequada do intestino delgado, podem ser sujeitos a investigação com recurso à US para avaliar ou excluir a presença de DI.

A realização da US com contraste ou US de Doppler pode aumentar a sensibilidade e especificidade da técnica [7,18,20].

Neste exame, as características patológicas de DC geralmente encontradas são paredes intestinais espessadas, normalmente com cerca de 5-15 mm de espessura e alargamento variável da mucosa, submucosa ou camadas musculares, que tendem a ter margens internas mal definidas. Estas alterações transmuralis podem estar associadas à redução ou ausência de peristaltismo no intestino delgado e à perda das haustras do cólon. A estrutura estratificada das paredes pode ser interrompida por úlceras profundas, neste caso, as paredes são muitas vezes caracterizadas por úlceras longitudinais, grandes e profundas, associadas a inflamação intensa e neovascularização. As alterações encontradas, na DC apresentam-se de forma segmentada, com áreas interpostas poupadas à inflamação. A US tem especial importância em detetar dilatação pré estenótica em casos severos, candidatos a cirurgia [7]. Em caso de doença avançada pode ser visível a presença de lesões peri-intestinais concomitantes, como abscessos ou fístulas. Apesar da visualização destas características, a confirmação diagnóstica deve ser sempre feita conjugando a avaliação endoscópica com exames histológicos.

Uma utilização muito frequente da US é na distinção entre DC e apendicite, já que esta, pela sua apresentação inicial, pode causar dificuldades em distinguir-se de DC [6,15].

Nesta doença, a indicação mais importante da US está no acompanhamento de pacientes com DC já diagnosticada. Neste contexto, a técnica pode desempenhar um papel central na avaliação da atividade das lesões inflamatórias, na deteção precoce de complicações intra e extra murais e na monitorização da doença durante o seguimento médico pós-operatório, como índice prognóstico de recorrência [20].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

Na CU, como auxílio ao diagnóstico, a US é menos utilizada do que em casos de DC, uma vez que apresenta baixa especificidade na diferenciação de CU com outras causas da inflamação do cólon. Contudo, apresenta-se útil no monitoramento da atividade da doença e na avaliação do sucesso ao tratamento [9].

Apesar da grande utilização que este exame tem, ele apresenta algumas desvantagens, entre as quais, dificuldades de visualização de segmentos intestinais profundos e o facto de as características reveladas não serem unicamente específicas da DII, já que, também, podem estar presentes em outras doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. Uma outra situação a apontar é que a US intestinal é menos sensível na deteção de lesões do cólon e das porções do duodeno ao jejuno do que de lesões do íleo. Ainda a salientar que, para além de ser menos precisa que a TC e a RM, os dados obtidos por este método dependem muito da qualidade e da experiência do profissional que realiza o exame [18,20].

Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

Podemos classificar a enterografia por TC, como um método imagiológico útil em doentes com DII.

Na DC, este exame pode ser considerado o exame de primeira linha na avaliação de suspeita da DC e das suas complicações, como obstrução do intestino, fístulas e a formação de abscessos [6,18]. Permite a visualização de todo o intestino delgado e do seu lúmen, avaliando as características inflamatórias das áreas afetadas, as suas localizações e extensões, assim como deteção das suas complicações extraintestinais [6,22].

As alterações visualizadas no intestino delgado refletem um espessamento mural exacerbado, vasos retos ingurgitados e alterações inflamatórias perientéricas [7].

Na CU, normalmente, este exame não é muito utilizado, dando-se preferência à utilização da endoscopia e da radiografia com contraste por enema baritado no seu diagnóstico, por apresentarem sensibilidade e especificidade maiores que a TC. Nesta doença, a TC é normalmente indicada em pacientes que apresentem contra-indicações de serem submetidos à colonoscopia [7,19]. Nas situações em que se recorre a este exame, as características patológicas analisadas incluem ligeiro espessamento mural, normalmente menor que 1,5cm, ausência de homogeneidade na densidade da parede do cólon, ausência de espessamento do intestino delgado e presença de maior quantidade de gorduras perirretal e pré-sacral [6,23].

A RM apresenta indicações e resultados semelhantes à enterografia TC.

Estas duas técnicas são consideradas, principalmente para a DC, os exames com maior capacidade de diagnóstico na deteção de afeção intestinal e de presença de complicações extraintestinais, nomeadamente lesões perfurantes.

A TC sujeita os doentes a maiores níveis de radiação, relativamente à RM, devendo ter-se tal facto em consideração devido à necessidade da realização de exames periódicos no controlo destas enfermidades a longo prazo, o que nem sempre acontece pelo facto de a TC estar mais amplamente disponível e ser mais rápida de realizar comparativamente com a RM.

Para uma adequada distensão luminal, estes exames requerem a utilização de contraste por via oral ou por enteróclise, sendo o segundo método considerado superior por atingir maior distensão do lúmen intestinal [7].

1.2.3. Exames Endoscópicos

O exame endoscópico é essencial no diagnóstico, sendo realizado para determinar diretamente a natureza e o padrão do processo patológico. É útil para pesquisar possíveis hemorragias e fornece a possibilidade de colheita de material para a análise histológica.

Endoscopia Digestiva Alta

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é mais realizada na DC já que se pode tornar útil para o diagnóstico de comprometimento gastroduodenal em pacientes com sintomas do trato superior [6,7]. Na CU, este exame também é recomendado para pacientes que apresentem sintomas do trato superior. Para além disso, nos casos em que ainda não exista a certeza de CU, este pode ter utilidade para conferir a ausência de atividade inflamatória no trato gastrointestinal superior de forma a auxiliar a descartar o diagnóstico da DC [6,9].

Endoscopia do intestino delgado

A CE é um ECD, não invasivo, que fornece imagens coloridas e detalhadas da mucosa do intestino delgado que, de outra forma, não seria totalmente acessível por endoscopia digestiva alta e baixa [15,24]. A sua capacidade de visualizar diretamente o intestino delgado permite a deteção de pequenas alterações na mucosa, que muitas vezes não seriam possíveis identificar com outros métodos de diagnóstico.

Assume um importante papel na DC, já que é considerada uma modalidade sensível na deteção de lesões no intestino delgado que ajudam ao seu diagnóstico, sendo o exame com maior sensibilidade para o diagnóstico de lesões, especialmente as da mucosa superficial intestinal [6,19,24].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

A sua realização é recomendada em casos de suspeita de DC, quando os pacientes apresentam indícios sugestivos desta doença, quer por manifestações intra ou extraintestinais, quer por marcadores inflamatórios ou estudos de imagiologia anormais. Apesar da alta sensibilidade diagnóstica ao detetar existência de DC, uma CE sem a presença de lesões não exclui o seu diagnóstico.

Também é utilizado como forma de seguimento após diagnóstico encontrado, devido ao interesse no controlo da atividade da doença, para detetar recorrências pós operativas e na verificação da adequabilidade do tratamento [7,19].

Relativamente à CU, este exame tem apenas utilidade em situações em que há dúvidas da presença de DC ou CU. Nos casos de CU em que há envolvimento do íleo terminal, esta porção pode ser avaliada numa colonoscopia.

A grande desvantagem da CE é a incapacidade de obter tecido para a confirmação histológica da doença. Para além disso, não existem características completamente indicadoras da presença de DC, já que lesões como aftas, erosões ou úlceras podem ser consideradas reveladoras da existência da doença, podendo também estar presentes em outras etiologias, nomeadamente, em utilizadores de AINEs, ou até em adultos saudáveis, sem histórico de ingestão de medicamentos, que também podem apresentar lesões semelhantes. Ademais, é um exame dispendioso [25].

Com este exame, apesar de baixo, existe o risco de retenção da cápsula, que deve ser levado em consideração no momento de se propor a sua realização. A retenção da cápsula ocorre em menos de 1% dos pacientes com suspeita de DC, porém em 4 a 6% dos pacientes com doença já estabelecida. De forma a prevenir esta complicação, é necessário uma exclusão rigorosa de pacientes com suspeita de sintomas obstrutivos e em pacientes com DC estabelecida pode ser prudente a realização de um estudo imagiológico prévio, por exemplo com radiografia contrastada, para descartar qualquer estenose intestinal, de forma a comprovar a permeabilidade intestinal antes da realização do procedimento de CE [19].

Este exame após a exclusão de estenose significativa, pode ser utilizado como teste de primeira linha em pacientes com suspeita clínica de DC, ou como segunda linha em doentes que, apesar de avaliações negativas feitas pelos métodos de ileocolonosopia e imagiológicos, a suspeita clínica de DC se mantém [7].

A Enteroscopia de Duplo Balão (EDB) tem, também, uma alta sensibilidade na deteção de lesões na mucosa superficial, comparativamente às outras técnicas imagiológicas. Em relação à CE, também permite a visualização de todo o intestino delgado, no entanto é um método mais difícil e demorado de realizar. Em relação à CE, a EDB apresenta a vantagem de realizar biopsias de áreas suspeitas assim como realizar processos terapêuticos, caso seja necessário [14].

Colonoscopia

Dos diferentes métodos endoscópicos, a colonoscopia pode ser considerada a principal ferramenta de diagnóstico, sendo encarada como um exame de primeira linha para investigação em pacientes com DII. Possibilita a visualização direta da mucosa e a recolha de material para biópsia, não só do cólon como também do íleo terminal, permitindo, desta forma, avaliar a extensão da doença, monitorizar a sua atividade, a longo prazo, e detetar possíveis situações de displasia ou neoplasia. Este exame oferece ainda uma gama de opções terapêuticas, como excisão de pólipos ou a dilatação de estenoses [6].

Apesar da sua alta sensibilidade, a colonoscopia pode apresentar resultados falso-negativos, facto que pode ser atribuído à impossibilidade anatómica de visibilizar o cego, à inadequada preparação intestinal, a uma má realização, por parte do médico, por técnica ou prática inapropriada ou devido a algumas condições, como lesões obstrutivas, constrictões, aderências, que estão associadas a dificuldades técnicas e a exames menos sensíveis [26].

Durante a realização deste exame é importante visualizar o íleo terminal e executar biópsias, tanto em áreas que aparentem aspeto normal como nas que revelam aspeto patológico. A realização de exame histológico é importante para se atingir um diagnóstico de DII conclusivo [27].

Na CU, a sigmoidoscopia pode ser suficiente para estabelecer o diagnóstico numa fase aguda da doença, porque o reto está quase sempre envolvido. Para além disso, em períodos de exacerbações agudas a colonoscopia completa pode aumentar o risco de perfuração. Se não existir a presença de uma exacerbação aguda, a colonoscopia até ao íleo terminal é a técnica aconselhada para casos de suspeita de CU [6,9].

Relativamente à DC, este exame é o mais sensível para detetar inflamação do cólon, particularmente nas fases iniciais e intermédias, em que ainda não são detetados sinais da doença nos exames imagiológicos [22]. Caso a DC afete apenas o intestino delgado, a colonoscopia torna-se menos informativa para o diagnóstico, sendo apenas importante por apresentar capacidade de inspecionar o íleo terminal [28].

1.3. Características Macroscópicas

Um dos motivos que justificam a importância da realização de exames endoscópicos, em doentes com suspeita de DII, é permitir visualizar diretamente a mucosa do trato gastrointestinal. Deste modo, há a oportunidade de analisar as características inflamatórias apresentadas e os locais e as extensões afetadas, o que facilita a obtenção do diagnóstico [25]. Para além disso, uma vez que o aspeto da mucosa varia com a atividade da doença, estes exames podem constituir um importante auxílio na caracterização da gravidade da doença [22].

1.3.1. Macroscopia na CU

Na sua fase inicial, normalmente, esta doença acomete o reto. Com o seu agravamento, a afeção vai aumentando no sentido proximal, podendo atingir a totalidade do cólon ou até estender-se por dois a três centímetros no íleo terminal. A disseminação ocorre em continuidade, sem qualquer área preservada [6]. Apesar, desta ser a forma de apresentação mais habitual, nenhuma alteração endoscópica é específica de CU, podendo mesmo existir casos de pancolite, como apresentação endoscópica inicial [9].

A mucosa do cólon, em doença leve, apresenta-se eritematosa, edemaciada, com diminuição do padrão vascular, com friabilidade discreta e granularidade delicada. Em doença moderada, caracteriza-se pela presença de eritema acentuado, ausência de padrão vascular, friabilidade acentuada, erosões, granularidade grosseira e ausência de ulcerações (Figura 2). Já em doença grave, é comum sangramento espontâneo e ulcerações.

As alterações endoscópicas que podem ocorrer em caso de afeção do íleo terminal são superficiais e discretas e apresentam pouco significado clínico [6,9].



Figura 2^[6] - Colonoscopia realizada num doente com CU. Visível inflamação intensa do cólon, com eritema, friabilidade e exsudato.

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

Na utilização deste método no controlo da evolução da doença, é importante considerar-se o facto de que, em períodos de remissão, a mucosa pode modificar o seu aspeto, de modo que as porções mais distais ou até o cólon em toda a sua totalidade podem apresentar aspeto macroscópico normal. No entanto, nesses períodos, em casos de doença de longa duração a mucosa pode apresentar um aspeto atrófico e indistinto [6].

1.3.2. Macroscopia na DC

A DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus. No entanto, o reto com frequência é poupado. Cerca de 30 a 40% dos pacientes exibem atividade inflamatória apenas no intestino delgado, 40 a 55% sofrem doença com acometimento dos intestinos delgado e grosso e 15 a 25% sofrem apenas de colite. Nos pacientes com doença no intestino delgado, o íleo terminal é acometido em 90% dos casos.

Esta doença é segmentar, com áreas poupadas no meio de porções afetadas [6,15].

Em doença leve, a mucosa afetada pode apresentar úlceras aftosas. Com o aumento da gravidade, os sinais de inflamação focal ficam mais visíveis e as ulcerações estreladas podem fundir-se longitudinalmente de forma a demarcar ilhas de mucosa frequentemente normal. Dependendo do tipo de DC presente, pode ser visível a presença de fístulas e fissuras ou então, a parede intestinal pode sofrer espessamento, podendo tornar-se estreitada e fibrótica, o que pode resultar em obstruções intestinais crónicas e recorrentes na clínica da doença [6,19].

A presença da aparência “pedra de calçada” (Figura 3) é um sinal característico da DC [6].

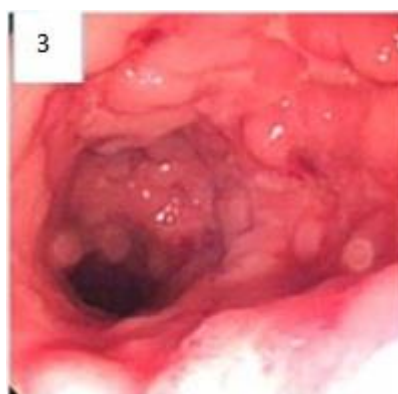


Figura 3^[29] - Aparência de “pedra de calçada” visualizada numa colonoscopia de um doente com DC

1.4. Características Microscópicas

Os achados histológicos correlacionam-se muito bem com o aspeto endoscópico e com a apresentação clínica, por isso, a avaliação tecidual parece ser de suma importância na investigação diagnóstica de pacientes com aspetos clínicos sugestivos de DII [6,15]. Contudo, deve ser interpretado criticamente de acordo com as características clínicas e o aspeto endoscópico apresentados, já que, apesar de existirem algumas alterações microscópicas características de cada entidade, estas raramente são patognomónicas. Os exames microscópicos permitem não só diferenciar DII de outras doenças com características semelhantes, como também auxiliar na diferenciação de CU de DC [27].

Ainda não existe um consenso no número ideal de cortes histológicos a serem examinados, embora a precisão do diagnóstico torna-se superior com o aumento do número de biópsias realizadas, com aumento da extensão intestinal investigada e com o facto de essas secções serem seriadas, com exceção dos pacientes com colite fulminante [7,27]. Já que, nestes doentes, durante a realização de colonoscopia, a maioria dos clínicos concorda com a realização de apenas duas biópsias em dois locais diferentes. Nos restantes, a maior parte dos clínicos aconselha obter, no mínimo, duas amostras de pelo menos cinco locais diferentes do cólon, com o reto incluído, e do íleo [7,9].

Algumas vezes, macroscopicamente, podem aparecer áreas preservadas, mas as biópsias da mucosa de aspeto normal podem apresentar anormalidades. Por conseguinte é importante obter múltiplas biópsias da mucosa aparentemente não afetada tanto proximal como distalmente na endoscopia [6].

Deve ter-se a preocupação de que as amostras sejam adequadas em tamanho, cuidadosamente manuseadas, armazenadas e transportadas [27].

Na maior parte dos casos, o diagnóstico de DII pode ser realizado usando cortes corados com hematoxilina e eosina, no entanto a utilização de diferentes técnicas de coloração pode ajudar no diagnóstico diferencial [7,27].

Os achados histológicos também apresentam um papel ativo na avaliação da atividade da doença, no entanto no momento da sua análise, deve ter-se em conta que a reparação histológica é mais lenta que a melhoria clínica [30].

1.4.1. Microscopia na CU

As alterações inflamatórias ficam limitadas à mucosa e à submucosa superficial, sem acometimento das camadas mais profundas, exceto na presença de doença fulminante [6].

Na CU é comum a alteração da arquitetura e a redução do número de criptas do cólon ou até a atrofia da mucosa [9]. Também é frequente a presença de anormalidades glandulares, de congestão vascular na mucosa, com edema e hemorragia, assim como infiltrados de células inflamatórias de neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os neutrófilos invadem o epitélio, habitualmente as criptas, dando origem a uma criptite, podendo evoluir para formação de abscessos das criptas [6,9]. Algumas destas alterações são possíveis visualizar na Figura 4. A presença de plasmócitos e múltiplos agregados linfóides basais, aliada à alteração da arquitetura das criptas sugere o processo inflamatório crônico envolvente, o que, em caso de necessidade, pode ajudar a diferenciar a CU de colite infecciosa ou autolimitada aguda [6].

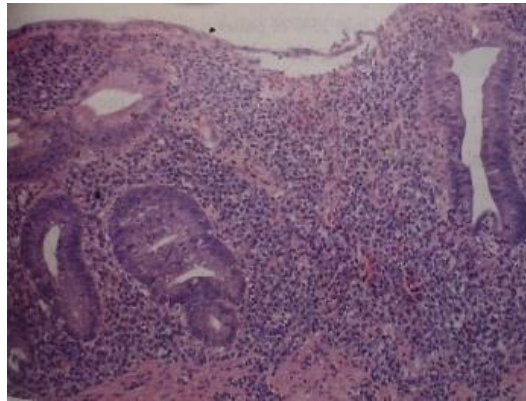


Figura 4^[6] - Imagem microscópica de ampliação média da mucosa do cólon num doente com CU. É possível visualizar inflamação difusa, linfoplasmocitose basal, atrofia e irregularidades das criptas e área de erosão superficial.

As alterações ileais em pacientes com ileíte incluem atrofia vilosa e regeneração das criptas com inflamação aumentada, aumento da inflamação por neutrófilos e células mononucleares na lâmina própria e criptite focal com possível formação de abscessos das criptas [6].

Atualmente, ainda não existe um consenso quanto ao número de características que devem estar presentes para um firme diagnóstico de CU, no entanto, tem sido considerado, que caso estejam presentes duas ou três alterações, de entre distorção arquitetônica críptica grave, redução da quantidade de criptas, inflamação transmucosa irregular e difusa e ausência de granulomas, um diagnóstico correto da CU é atingido em aproximadamente 75 % dos casos. A distribuição da inflamação ao longo do cólon ou até no íleo terminal, com um gradiente de afeção inflamatória

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

decreceste de distal para proximal e a demarcação nítida ou abrupta entre áreas inflamadas e normais podem auxiliar na confirmação do diagnóstico de CU [9].

No seguimento da doença, é importante considerar que o tratamento clínico efetivo pode modificar o aspeto da mucosa, de modo que as áreas preservadas endoscopicamente ou até o cólon em toda a sua totalidade podem apresentar aspeto microscópico normal [6].

1.4.2. Microscopia na DC

A DC caracteriza-se por ser uma doença transmural e de padrão segmentar, o que pode dificultar a descoberta de alterações nas biopsias de tecido gastrointestinal [6,27].

Nesta doença, no cólon, é comum detetar inflamação crónica irregular ou focal (nomeadamente pela presença de plasmocitose e de células linfocíticas), distorção criptica focal e granulomas não caseosos (Figura 5), que se podem apresentar em todas as camadas da parede intestinal. Apesar destes granulomas serem um elemento patognomónico da DC, estes são difíceis de encontrar nas biopsias da mucosa [6,7].

No intestino delgado, para além das alterações que ocorrem no cólon, pode detetar-se também a presença de irregularidades na arquitetura das vilosidades intestinais [7].

Outras características histológicas da DC incluem agregados linfóides submucosos ou subserosos [6]. A presença de uma única destas alterações mencionadas, não é considerada suficiente para se estabelecer um diagnóstico seguro de DC. Assim como na CU, ainda não existe um consenso quanto ao número de características que devem estar presentes para um firme diagnóstico de DC. No entanto, tem sido considerado para confirmação do diagnóstico de DC, a presença de três características típicas, mesmo que estas não incluam a presença de granulomas não caseosos; ou então, quando estes granulomas tenham sido detetados, a presença de uma outra característica é suficiente, desde que infeções específicas tenham sido excluídas. Para além disso, a demonstração do envolvimento do íleo e uma distribuição irregular da inflamação ou então a ausência de alterações sugestivas de CU também podem ser úteis para apoiar o diagnóstico desta doença [7].

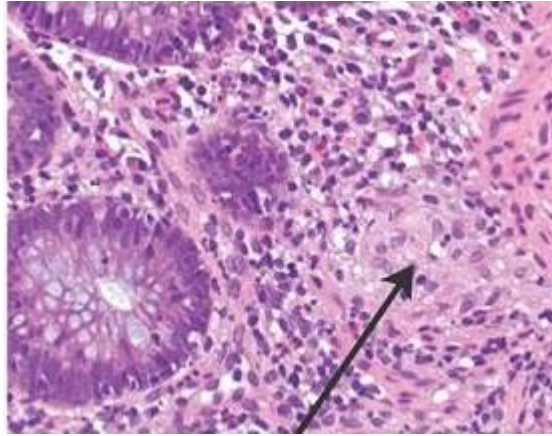


Figura 5^[31] - Imagem microscópica em que se pode visualizar a presença de pequenos granulomas não-caseosos, característicos de doentes com DC, assinalados pela seta.

2. Caso Clínico

2.1. História Clínica

F.D.M., doente do sexo masculino, de 52 anos, em 21 de fevereiro de 2013, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Amato Lusitano (HAL), com um quadro de 20 dias de evolução de diarreia aquosa, que não poupava o período noturno, caracterizada por mais de dez dejeções diárias, acompanhada de sangue vivo em grande quantidade, mas sem muco ou pus. O paciente referia dor abdominal difusa, em cólica e febre persistente, com picos de 39,5°C, que cedia, temporariamente, com paracetamol. Apresentava também anorexia e perda ponderal, referindo perda de 5 quilogramas desde o início dos sintomas. Ainda de salientar, a presença de um quadro de tosse seca e de mialgias generalizadas.

Feito o exame abdominal, o paciente manifestava dor à palpação, sem defesa.

Ao toque retal não se detetaram massas palpáveis e no final do exame, a luva mostrava vestígios de sangue digerido, acastanhado.

O doente negou náuseas, vômitos, tenesmo ou falsas vontades.

Negou qualquer história de hábitos tabágicos.

Também negou, contacto com pessoas com sintomatologia semelhante, viagens recentes a países tropicais, ou toma de antibióticos anteriormente ao aparecimento destes sintomas.

Como medicação habitual mencionou nevíbolol e diazepam.

Como antecedentes pessoais referiu hipertensão arterial e neurose ansiosa.

Como antecedentes familiares o paciente negou a existência de história familiar de clínica semelhante, referindo apenas cirrose biliar primária, por parte da mãe.

Afirmou habitar em ambiente rural, onde mantinha contacto direto com múltiplos animais.

Com este quadro, foi considerado pertinente o seu internamento.

Durante o período de evolução do quadro, no dia 07 de fevereiro de 2013, o paciente recorreu ao Serviço de Atendimento Permanente (SAP), com queixas de diarreia, quatro a cinco dejeções diárias, por vezes acompanhada por sangue vivo, dor abdominal difusa, em cólica, mas sem febre. Foram pedidas análises e colonoscopia que, no entanto, não foram realizadas.

No dia 12 de fevereiro recorreu ao seu médico de família porque, além dos sintomas já apresentados anteriormente, acrescentava um quadro de febre e congestão nasal. Foi então medicado com desloratidina e paracetamol.

No dia 16 de fevereiro, com o surgimento de tosse seca, congestão nasal e rinorreia posterior, purulenta, foi avaliado por Otorrinolaringologia e medicado com claritromicina 500mg.

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

No dia 19 de fevereiro, como não sentia melhoras, e por persistência da diarreia, com quatro a cinco dejeções diárias, com presença de sangue e permanência da febre, dirigiu-se ao SU. Após avaliação, foi medicado com doxicilina 100 mg, loperamida e Vitaminas do complexo B.

Dia 21, por persistências das queixas, sem apresentar melhoras do quadro clínico, recorreu de novo ao médico de família, que o encaminhou para o SU do HAL, tendo sido internado, como mencionado anteriormente.

2.2.Procedimentos de diagnóstico realizados:

No dia do internamento, apresentava-se hemodinamicamente estável. Analiticamente, apresentava uma hemoglobina de 9,8 g/dL, hipocrômica, ausência de leucocitose e neutrofilia, 568000 plaquetas, VS de 69 mm/h, PCR de 258,8 mg/L, procalcitonina de 77,50 ng/mL e uma albumina de 1,7g/dL. Não apresentava alterações nos valores de coagulação, da função renal, e a nível da bioquímica hepática.

Efetuaram-se hemoculturas, prova de Mantoux, reação de Widal, reação de Huddleson, reação de Weil-Felix, serologias para vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, VIH, CMV, chlamydia pneumoniae, yersinia, campylobacter e vírus herpes simplex I/II, pesquisa de ovos, quistos ou parasitas em três amostras de fezes, coprocultura com pesquisa de yersinia, campylobacter, salmonela, shigella, clostridium difficile, E.coli O157 e estudos de auto-imunidade de anticorpos dirigidos contra a fração microssomal do fígado e rim (antiLKM), pANCA, Antigliadina e Anticorpos Anti-Nucleares (ANA).

Todos os resultados das investigações foram negativos, exceto as hemoculturas que revelaram a presença de staphylococcus hominis, sensível à ciprofloxacina e a reação de Widal que detetou a presença de antígeno paratyphi BH positivo.

A radiografia abdominal apresentava sinais de distensão cólica com perda do padrão de haustras característico/megacólon, com dilatação intestinal superior a 8,5 cm. A radiografia do tórax não detetou qualquer alteração.

Nesse mesmo dia, foi ainda realizada uma colonoscopia total, conseguindo-se atingir o cego, apesar da má preparação. Foi visível a perda do padrão vascular e friabilidade marcada da mucosa ao nível do reto distal, congestão da mucosa com úlceras e pseudopólipos no reto proximal. Ao nível do sigmóide, a mucosa apresentava-se congestionada, sendo possível detetar úlceras coalescentes, de agravamento proximal. Nas ansas descendente e transversa, foi visível ulceração difusa, alguns pseudopólipos e áreas da mucosa com tonalidades arroxeadas, pensando-se que essa cor fosse devida a necrose dessa área. No cólon ascendente, detetaram-se fezes amareladas e algumas úlceras evidentes, no entanto a mucosa aparentava apresentar-se menos afetada do que as áreas mais distais. Das biópsias realizadas, foi detetada colite crónica ulcerada, com alterações reacionais de possível etiologia infecciosa ou isquémica.

2.3. Evolução do Quadro Clínico

Perante este quadro clínico instituiu-se antibioterapia com ciprofloxacina 200mg endovenosa (EV), de 12 em 12 horas, e metronidazol 500mg EV, de oito em oito horas, que manteve durante nove dias, juntamente com terapia de suporte adequada à situação. Após a antibioterapia, apesar da resolução analítica dos padrões infecciosos, o doente não apresentou significativas melhoras clínicas, mantendo a diarreia sanguinolenta e as temperaturas febris, ainda que menos elevadas. Numa colonoscopia realizada a 12 de março, sem preparação intestinal, foi permitida uma progressão aparente até ao cólon transversal médio. No trato transversal foi possível observar extensas áreas de ulceração profunda e pequenas áreas de mucosa granitada, edemaciada e friável, com perda de padrão vascular, com alguns pseudopólipos, que aumentavam de tamanho e de número, à medida que se progredia distalmente, ocupando todo o lúmen a nível do cólon descendente e sigmóide. A mucosa do reto distal apresentava perda do padrão vascular e friabilidade marcada. Foi possível, ainda, observar-se várias úlceras com dimensões entre os cinco e dez milímetros, algumas das quais escavadas e cobertas de exsudado esbranquiçado, mas sem se conseguir distinguir se se tratava de muco ou de pus. Os resultados das biópsias indicaram a presença de colite crónica erosionada, com atividade marcada, sem displasia, e com ausência de aspetos sugestivos de infeção por microorganismos. Não foi possível detetar, também, melhoras em relação à anterior colonoscopia, realizada antes da introdução da antibioterapia.

No mesmo dia foi feita uma TC abdominal que detetou espessamento concêntrico da parede, de aspeto inespecífico, mais evidente no hemicólon direito, cólon descendente distal, sigmóide distal e reto.

Em 19 de março de 2013, instituiu-se então prednisolona na dose de 60mg/dia e cobertura antibiótica de amplo espectro, nomeadamente, piperacilina e tazobactam 4,5g, EV, de oito em oito horas. Com esta terapêutica verificou-se melhora clínica e analítica significativa.

Em 26 de março de 2013, realizou nova colonoscopia com progressão até ao cego. A nível do cego e cólon ascendente a mucosa apresentava características normais. A nível do ângulo hepático, verificava-se uma transição abrupta para mucosa congestiva, áreas com pseudopólipos e outras ulceradas, mas as úlceras eram em menor número e em menores dimensões, comparativamente com o exame endoscópico anterior. À medida que se progrediu distalmente, verificou-se um aumento da extensão das áreas com pseudopólipos, que chegavam a ocupar todo o lúmen cólico, a nível do cólon descendente e sigmóide. No sigmóide distal e reto, a mucosa apresentava pequenas úlceras superficiais. Deste exame foi possível detetar melhoria em relação ao exame anterior. Na avaliação microscópica dos fragmentos obtidos, detetaram-se irregularidades no espessamento e tamanho das criptas, a presença de um denso infiltrado inflamatório misto, com células granulocíticas que infiltravam o epitélio das criptas,

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

formando por vezes microabcessos. Na superfície, visualizou-se a presença de extensas áreas de erosões, com alguns grupos de fragmentos glandulares, com alterações reativas marcadas. Não se detetou a presença de granulomas, nem infecção por fungos, nem se observou a presença de CMV.

Perante os aspetos observados nesta colonoscopia, fortemente indicadores da presença de CU, à medicação que estava a realizar, juntou-se messalazina 3g a 27 de março e azatioprina na dose de 100 mg, que iniciou a 2 de abril. Devido à terapêutica efetuada, o paciente apresentou, progressivamente, melhorias do seu estado. Após estabilização da doença, o paciente teve alta dia 18 de abril.

Refira-se como intercorrências durante o período de internamento, o aparecimento, no dia 8 de março, de sinais inflamatórios com edema marcado, no membro superior direito, nove dias depois da colocação de um cateter venoso central (CVC) na subclávia direita, pelo que se retirou o CVC e se realizou uma angio TC que revelou trombose oclusiva da veia jugular e subclávia direita. Após anticoagulação com enoxaparina, apresentou melhoras progressivas.

3. Discussão do caso

O caso exposto pode ser considerado um interessante exemplo da diversidade das características que uma DII pode exibir na sua apresentação inicial, tornando, muitas vezes, desafiante, não só o diagnóstico diferencial entre DC e CU, como também entre estas e outras doenças que podem simular a DII, sendo muito importante diferencia-las antes de se estabelecer um diagnóstico definitivo.

Segundo a definição, diagnóstico diferencial é a caracterização de uma doença após comparação dos seus sinais e sintomas com os de outras doenças, baseada num processo de exclusão, constituindo uma ferramenta indispensável no processo de despiste de possíveis interferentes, que possam induzir em erro a análise e a caracterização [12]. Não existe, por si só, um sinal, sintoma ou achado, nos exames auxiliares de diagnóstico, que possa confirmar, inequivocamente, a doença, sendo fundamental a realização de uma anamnese e de um exame físico minuciosos, em conjugação com evidências laboratoriais, imagiológicas, endoscópicas e histológicas. Por outro lado, nalguns doentes, o fator tempo pode ser importante para que as características distintivas entre as duas doenças sejam evidentes [7,9,32].

No caso apresentado, confirmamos que os aspetos clínicos e os resultados dos exames não permitiram, desde logo, realizar um diagnóstico definitivo, tendo sido necessário descartar algumas hipóteses diagnósticas passíveis de serem confundidas com DII.

Síndrome do Intestino Irritável

A SII é um distúrbio intestinal funcional, e o seu diagnóstico baseia-se no reconhecimento de características clínicas positivas (através de uma história clínica meticulosa) e na exclusão de outras doenças orgânicas [33]. Tal como a DII, pode ser caracterizada por dor ou desconforto abdominal e hábitos intestinais alterados, nomeadamente diarreia e/ou obstipação. Os seus sintomas, ao longo do tempo, tendem a aparecer e a desaparecer, alternando períodos de doença ativa com períodos em remissão. Em momentos com sintomatologia ativa, os sintomas tendem a aparecer após as refeições e a melhorar após a defecação [7,9,33,34]. Embora menos comum, na SII podem estar presentes esforço excessivo para defecar, urgência ou sensação de evacuação incompleta, eliminação de muco ou distensão abdominal, sintomas comuns na DII [6,33].

As duas doenças podem acometer todas as idades, embora o aparecimento seja mais comum em jovens ou no início da idade adulta e estão muito associadas ao *stress* e a distúrbios emocionais. Estas características psicológicas são apontadas não só como desencadeadoras

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

dos sintomas, como também, alguns estudos referem-nas na própria etiologia dessas doenças^[6,33,34,35].

Apesar da existência de aspetos que podem tornar difícil o diagnóstico diferencial da SII com a DII, como a presença de uma história variável nos hábitos intestinais ou a ausência de uma alteração patognomónica ou de um biomarcador objetivo que auxilie o diagnóstico de SII, existem algumas características que nos ajudam a diferenciá-las. Nomeadamente a diarreia no período noturno, ou a presença de manifestações sistémicas, como temperatura corporal elevada ou perda de peso, que não são habituais na SII ^[34]. A evidência de anemia, VS elevada, presença de leucócitos ou de sangue nas fezes, deteção de níveis elevados de calprotectina fecal e de alterações imagiológicas ou endoscópicas também se apresentam contra o diagnóstico de SII ^[7,33].

No caso analisado, a presença de sangue nas fezes, e durante o desenvolvimento do quadro, o aparecimento de manifestações periféricas, tais como febre, tosse e perda ponderal, a ausência de resposta à loperamida e a deteção de alterações nos ECD, contrapõem este diagnóstico.

Diverticulite

Tanto na avaliação clínica como nos resultados dos exames imagiológicos, a diverticulite pode ser confundida com a DC. Aquela doença afeta, principalmente, a população idosa, contudo, pode ser observada em pacientes mais jovens. Ambas podem partilhar a presença de febre baixa e de alterações dos hábitos intestinais, sendo mais frequente a obstipação no caso de diverticulite. Partilham também a dor abdominal, a perda de apetite e hematúquezias.

Compartilham ainda a presença de leucocitose, aumento da VS e resposta parcial à antibioterapia.

Na TC, o aumento da espessura da parede das porções afetadas e a inflamação de gordura pericolónica também são características partilhadas.

Em caso de formação de abscesso pericolónico, pode estar presente distensão abdominal e peritonite localizada, enquanto que, na presença de diverticulite complicada, pode ocorrer formação de fístulas, complicação também possível de ocorrer na DC ^[6,36].

A deteção da presença de divertículos, numa TC ou numa colonoscopia, permite o diagnóstico de diverticulite, enquanto, a presença de doença perianal e ileíte, anormalidades imagiológicas, endoscópicas ou histológicas características, assim como a recidiva endoscópica ou clínica após ressecção segmentar, ajudam a confirmar a hipótese de DC^[6,36,37].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

No caso observado, a não detecção de divertículos nas colonoscopias e na TC abdominal contribuem para excluir a presença desta doença.

Colite Infeciosa

Algumas características das colites infecciosas apresentam bastantes semelhanças com as da DII, por isso é essencial, para além da elaboração de uma história clínica detalhada, a realização de exames bacteriológicos e parasitológicos de fezes frescas, em três amostras diferentes e separadas.

Relativamente às diferentes infeções do intestino delgado e do cólon, estas podem ser de origem bacteriana, fúngica, protozoária ou viral.

No caso de Colite Infeciosa (CI) de origem bacteriana, a colite induzida por campylobacter é capaz de reproduzir aspeto endoscópico de uma CU grave ou acarretar recaída da CU existente.

A salmonella está referenciada por causar diarreia líquida ou sanguinolenta, náuseas e vômitos, assim como apresentar a presença de células inflamatórias mononucleares na lâmina própria associada a plasmocitose basal, o que mimetiza ainda mais a DII [6,15].

A shigella causa diarreia aquosa, dor abdominal e febre seguidas de tenesmo retal bem como de eliminação de sangue e muco pelo reto [6,15].

Em geral, a infeção por estas três bactérias é autolimitada [6].

Podemos referir ainda outras infeções bacterianas que podem simular a DII, incluindo a infeção por yersinia enterocolítica (que pode mimetizar, principalmente, a DC), que ocorre principalmente no íleo terminal e causa ulceração da mucosa, espessamento da parede ileal, invasão de neutrófilos e presença de células inflamatórias mononucleares na lâmina própria associada a plasmocitose basal. A clostridium difficile, manifesta-se por diarreia aquosa, tenesmo, náuseas e vômitos e a E. coli (em que podem ser nomeadas três categorias capazes de causar colite, como os casos da E. coli êntero-hemorrágica, a êntero-invasiva e a êntero-aderente), causando diarreia sanguinolenta e hipersensibilidade abdominal.

O diagnóstico de colite bacteriana é feito por cultura de amostras de fezes e por serologias. Em casos de infeção por clostridium difficile, o seu diagnóstico é feito pela detecção desta toxina [6,15].

O acometimento por infeção por micobactérias ocorre principalmente no paciente imunodeprimido, mas pode ocorrer em pacientes com imunidade normal. O acometimento do íleo distal e cego domina, e é comum os pacientes apresentarem sintomas de obstrução do intestino delgado e massa abdominal hipersensível.

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

A infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* manifesta-se, normalmente, como infecção sistêmica acompanhada por diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre e má absorção [6,15].

A Tuberculose Intestinal (TI) afeta principalmente o íleo e o cólon. Esta pode mimetizar a DC, uma vez que as duas doenças são consideradas doenças crônicas e granulomatosas do trato gastrointestinal, com características clínicas, patológicas e endoscópicas semelhantes [38].

O diagnóstico da infecção por micobactérias é estabelecido pelo esfregaço álcool-ácido-resistente e por cultura das biópsias da mucosa [6].

É importante também excluir, com testes específicos, as infecções por transmissão sexual como a gonorreia, chlamydia e sífilis, cujos aspectos endoscópicos podem ser semelhantes aos da DII, principalmente, por causarem proctite [6,15].

Relativamente às afeções por CMV e herpes simplex, estas podem ocorrer em imunocompetentes, mas a maioria dos pacientes com colite viral são imunocomprometidos. O CMV acomete mais frequentemente o esófago, o cólon e o reto, mas também pode afetar o intestino delgado. Dor abdominal, diarreia sanguinolenta, febre e perda de peso são os sintomas dominantes. Com doença mais grave, pode ocorrer necrose e perfuração. O diagnóstico é realizado pela identificação de inclusões intracelulares/ou intranucleares características nas células da mucosa obtida pela biópsia.

No caso de infecção por herpes simplex do trato GI, esta limita-se à orofaringe, regiões anorretais e perianal. Os sintomas incluem dor anorretal, tenesmo e obstipação. O diagnóstico é confirmado pela biópsia retal, com identificação de inclusões celulares características e culturas para os vírus em questão.

O VIH pode causar diarreia, náuseas, vômitos e anorexia. As biópsias do intestino delgado mostram atrofia parcial das vilosidades e crescimento bacteriano excessivo para além da demonstração da presença de má absorção de gorduras [6,15].

Nas infecções por parasitas incluem-se a *isospora belli*, que pode causar infecção autolimitada em hospedeiros saudáveis, mas que acarreta diarreia aquosa crônica e profusa, assim como perda de peso em pacientes com VIH [6,15].

A *Entamoeba histolytica* ou espécies relacionadas infetam cerca de 10% da população mundial. Os sintomas incluem dor e hipersensibilidade abdominal, tenesmo e fezes, moles e frequentes, que contém sangue e muco. Este parasita pode induzir inflamação mural, formação de úlceras pontilhadas focais, com mucosa de permeabilidade normal e formação de cicatrizes ou estreitamentos [6]. A colite amebiana fulminante é rara, contudo apresenta uma taxa de mortalidade superior a 50%. O método preferencial de confirmação diagnóstica de colite por amebiose é diferente dos realizados para as restantes infecções, já que, nesta, os

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

parasitas apenas podem ser identificados pelo exame microscópico da biópsia da mucosa do cólon e reto ou pela identificação de anticorpos améebicos séricos [6,15].

Considera-se que a maioria dos casos de colite infecciosa pode manifestar-se como pancolite, no entanto, algumas infeções estão, frequentemente, mais limitadas ao cólon direito, nomeadamente a colite causada pela salmonela, yersinia, e amebíase. Enquanto, outros casos afetam predominantemente porções do cólon esquerdo, tais como as infeções causadas por shigelose, herpes, gonorreia e sífilis. Outras, não apresentam preferência por qualquer porção do cólon, tal como a provocada por E. Coli [37].

No caso observado, a presença de febre, de níveis elevados de procalcitonina, juntamente com os sinais de distensão cólica/megacólon na radiografia abdominal e as características endoscópicas e histológicas, embora inespecíficas, encontradas durante a realização da primeira colonoscopia podem pressupor a suspeita de CI.

Esta suspeita, no entanto, não era apoiada pela ausência de contacto com pessoas com sinais semelhantes, da não realização de viagens recentes a países tropicais e pela não deteção de alterações nas coproculturas, aspeto de grande importância no estabelecimento do diagnóstico de CI. Para além disso, durante a evolução do quadro, apesar de a antibioterapia ter resolvido analiticamente os padrões infecciosos, não provocou melhora clínica, endoscópica ou histológica significativa, uma vez que o doente manteve a diarreia sanguinolenta, a temperatura febril e as alterações marcadas na mucosa do cólon, verificadas nas colonoscopias subsequentes ao período de antibioterapia. Factos que também não apoiavam este diagnóstico.

No decorrer da evolução da história deste doente, uma questão importante que se pôde levantar, era se um quadro concomitante de CI e CU não estaria presente no início da apresentação clínica.

Apesar de não ter sido possível excluir a presença, nem a ausência de CI, a antibioterapia efetuada pôde ter assumido especial importância, não só pela possibilidade de ter tratado uma doença que poderia estar a contribuir para a sintomatologia do doente, como também pelo facto de que o tratamento da infeção permitiu a realização de corticoterapia - terapia eficaz em casos de DII moderada a grave - posteriormente. Uma vez que a utilização desta terapia com a presença de doença infecciosa concomitante poderia piorar o quadro clínico.

Confirmação do diagnóstico de colite ulcerosa

A hipótese inicial de maior suspeita era a CU, apoiada pelos sinais e sintomas apresentados, principalmente pela diarreia sanguinolenta e perda ponderal, pelas alterações analíticas, desde a presença de anemia, os níveis das plaquetas, a elevação dos marcadores de inflamação e os níveis baixos de albumina.

Os sinais de megacólon presentes na radiografia, assim como as alterações endoscópicas e histológicas encontradas nas duas primeiras colonoscopias realizadas não permitiram confirmar, desde logo esta hipótese, sendo inespecíficos podiam estar presentes em outras enfermidades para além de CU.

A melhora clínica, analítica, imagiológica e endoscópica progressiva apresentada com a introdução de corticoterapia permite apoiar esta hipótese, mas sem a confirmar, já que esta terapia também é usada no tratamento de outras doenças.

A confirmação deste diagnóstico começou a surgir com a realização da colonoscopia de dia 26 de março de 2013, uma vez que foi possível visualizar características fortemente indicadoras da presença de CU. Através deste exame endoscópico foi possível visualizar mucosa de características normais a nível do cego e cólon ascendente com transição abrupta para mucosa com sinais inflamatórios a nível do ângulo hepático. A partir deste local de transição, com a progressão distal, estas alterações, juntamente com a presença de áreas com pseudopólipos ou ulceradas mantiveram-se constantemente presentes até ao sigmóide distal e reto. Na avaliação microscópica das biópsias efetuadas detetou-se aumento do espessamento e irregularidades das criptas, presença de um denso infiltrado inflamatório misto, com células granulocíticas que infiltram o epitélio das criptas e a presença de extensas áreas de erosões superficiais, sem se detetar presença de granulomas.

Outras intercorrências que se verificaram a favor deste diagnóstico foram os problemas de coagulação que ocorreram durante o período de internamento, já que uma das manifestações extraintestinais que pode acontecer na DII são os fenómenos tromboembólicos.

Distinção entre CU e DC

A outra entidade constituinte da DII, para além da CU, é a DC. Estas duas doenças compartilham sinais, sintomas, mecanismos fisiopatológicos ou até resultados nos ECD semelhantes, no entanto, apresentam diferenças importantes em relação à localização anatómica, aos resultados histopatológicos, à progressão da doença e à resposta terapêutica [17]. Estabelecer, o mais cedo possível, o processo específico da doença vai permitir apresentar benefícios clínicos, já que possibilita uma instituição, antecipada, de uma adequada gestão da doença [24].

Sublinhe-se que a utilização combinada de aspetos clínicos, imagiológicos, endoscópicos e histológicos, assim como a associação das manifestações intestinais e extraintestinais permitem, na maior parte das vezes, fazer a distinção entre as duas doenças [6].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

As semelhanças e as diferenças das duas doenças já foram anteriormente mencionadas, durante a descrição da avaliação clínica e dos ECD utilizados. Na tabela, que a seguir se apresenta, estão assinalados alguns aspetos comparativos entre si.

Tabela 1^[6]: Diferentes características clínicas, endoscópicas e imagiológicas entre colite ulcerosa e doença de Crohn.

Manifestações Clínicas	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Sangue nas fezes	Sim	Ocasional
Muco ou pus nas fezes	Sim	Ocasional
Sintomas sistêmicos	Ocasional	Frequente
Eritema nodoso	Ocasional	Frequente
Pioderme gangrenoso	Ocasional	Raro
Uveíte / episclerite	Ocasional	Frequente
Espandilite anquilosante	Ocasional	Ocasional
Dor abdominal	Ocasional	Frequente
Massa abdominal	Raro	Sim
Doença anal	Não	Frequente
Fistulas	Não	Frequente
Abcessos	Não	Frequente
Obstrução Intestinal	Raro	Frequente
Resposta a antibióticos	Não	Frequente
Recidiva após cirurgia	Não	Sim
Manifestações Endoscópicas	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
O reto é poupado	Raro	Frequente
Doença contínua	Sim	Ocasional
“Pedra de calçada”	Não	Sim
Granulomas não caseosos na Biopsia	Não	Ocasional
Manifestações imagiológicas	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Colite segmentar	Não	Sim
Colite assimétrica	Não	Sim
Estreitamento	Ocasional	Com frequência

Colite Indeterminada ou DII não classificada

Apesar da existência de diferenças entre CU e DC, estas nem sempre são específicas ou fáceis de encontrar, portanto, entre 5 a 20% dos casos, quando as características de CU e DC se sobrepõem, a diferenciação entre as duas doenças torna-se mais difícil. Esses casos são designados de Colite Indeterminada ou DII não classificada^[39].

O termo “DII não classificada” é considerado o mais adequado, uma vez que alguns autores sugerem que o termo “colite indeterminada” é o termo reservado, por patologistas, para descrever as amostras obtidas, por colectomia, com características sobrepostas de DC e CU^[9].

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

A diferenciação entre DC e de CU, quando temos, apenas, afeção do cólon, pode ser um desafio, mesmo para os clínicos mais experientes, como o comprovam alguns estudos que, apontam que as taxas de DII indeterminada não se têm alterado, significativamente, ao longo dos últimos 30 anos ^[17].

O diagnóstico de colite indeterminada ou DII não classificada é baseado em aspetos clínicos, radiológicos e endoscópicos, junto com amostras histológicas indeterminadas, demonstrando uma entidade com uma apresentação atípica. Normalmente, a nível macroscópico apresenta-se como uma colite grave, de ulceração extensa, de afeção segmentar, que geralmente é difusa, podendo afetar mais de 50% do cólon. Com frequência pode haver ausência de compromisso retal, intensidade inflamatória variável em diferentes porções do cólon e em casos de doença mais grave pode estar presente megacólon tóxico. A nível microscópico, é comum a presença de áreas de ulceração, de alterações glandulares mínimas ou moderadas e de células inflamatórias na parte basal da lâmina própria, alternando com porções normais. Caracteriza-se pela ausência de granulomas bem definidos e pode ser possível detetar inflamação transmural sem agregados linfóides ou a presença de fissuras penetrantes até à camada muscular própria ^[20].

Sem um diagnóstico concreto, o controlo desses pacientes é complicado, sendo feito com base na suspeita clínica e modificado por tentativas ou por erros ^[24]. No entanto, para conseguir resolver este problema e, desta forma, obter um melhor controlo da doença, é aconselhada a realização de um maior número de biópsias, para além de ser aconselhada uma observação detalhada do intestino delgado e de outras partes do tubo gastrointestinal superior, tanto por métodos imagiológicos, como por endoscópicos e histológicos ^[13,39]. Se for encontrada alguma anormalidade, nestes locais, ou se forem detetadas lesões anais, a possibilidade de estar presente a DC torna-se superior. Quando nada é observado, a suspeita diagnóstica tende a aumentar para CU ^[13].

Felizmente, na maioria dos casos (80%), a verdadeira natureza da colite torna-se posteriormente evidente na evolução da doença do paciente ^[6,39].

Conclusão

A análise efetuada permite comprovar que não existe um exame de diagnóstico que, por si só, seja suficiente para confirmar a presença de DII. A grande variabilidade na apresentação clínica e nos resultados que podem ser obtidos nos ECD constitui-se num desafio ao diagnóstico diferencial, não só entre as duas entidades principais da DII, como também com outras doenças que mimetizam a DC ou a CU. Não há ainda nenhum achado que seja completamente patognomónico da presença de uma destas doenças.

É imperioso assegurar uma conjugação de vários exames, nomeadamente, uma avaliação clínica minuciosa, com exames laboratoriais, imagiológicos, endoscópicos e histológicos. Esta procura deve ser persistente, mas também sistemática porque, muitas vezes, com o passar do tempo, as características que permitem identificar a doença podem tornar-se mais visíveis, como aconteceu no caso analisado.

Apesar dos avanços científicos dos últimos anos, com a introdução de novos meios e o aperfeiçoamento dos já existentes, este desafio continua a encerrar uma grande complexidade.

A possibilidade de melhorar o diagnóstico precoce é uma condição essencial para a qualidade de vida do doente. Evita a sujeição a exames desnecessários, permite controlar a expansão da doença e o surgimento de complicações, assim como permite um maior êxito da terapia.

Sendo uma doença crónica, devemos trabalhar animados pela utopia da descoberta dos meios que possibilitem a sua deteção numa fase subclínica, permitindo uma atuação precoce, antes que o doente venha a desenvolver sintomatologias. Quem sabe se o caminho para se atingir este objetivo não será pela descoberta do mecanismo que despoleta a DII, esclarecendo os diferentes fatores geradores da doença (ambientais, genéticos e da flora intestinal). Assim, talvez, será possível prever o surgimento de DII; detetar quais os doentes que irão desenvolver doença mais grave, para, desta forma se atuar adequadamente, evitando a expansão da doença, o que poderia dificultar o tratamento; e, quem sabe, evitar mesmo o aparecimento de DII.

Referências Bibliográficas

1. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflammatory Bowel Disease*; 2006;12:S3-S9.
2. Baumgart, D. , Sandborn,W., “ Crohn’s disease” *Lancet* 2012;380:1590-1605
3. Loftus, E., “Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence and Environmental Influences”. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-1517
4. Fatahzadeh,M., “ Inflammatory Bowel Disease”; 2009; 108:e1- e10
5. Hansen, R., Cameron,F., Hold,J., El-Omar,E., Russell,R. “ Inflammatory Bowel Disease”; Symposium *Gastroenterology* 2010; 473-478.
6. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.; *MEDICINA INTERNA de HARRISON 18ª edição*; McGraw-Hill Companies- artmed; 2013; 295:2477-2495
7. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M. Baumgart, D., Sandborn, W., “Ulcerative colitis”; *Lancet* 2012; 380:1606-19
8. Assche G.V., Dignass A.,Panes J., et al; “ The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis” *Journal Of Crohn’s & Colitis*; 2010; 4:7-27
9. Dignass A.,Eliakim R., Magro F., et al; “The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis” *Journal Of Crohn’s & Colitis*; 2012; 6:965-990
10. Levine JS, Burakoff R.,” Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease”. *Gastroenterology Hepatology*; 2011; 7(4):235 -241.
11. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.; “Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease”. *Gastroenterology* 2011;140:1785-1794.
12. Costa M. Freitas; “ Dicionário de termos médicos” Porto Editora, 2005 ;339
13. Phillips R. K., “Colorectal Surgery”, 4ª edição; Saunders; 2009; 125-171.
14. Lewis , J.,The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease 2011;140:1817-1826
15. Magro, F., Portela, F.; “Doença Inflamatória Intestinal, Tópicos de relevância clínica”; *GEDI;medisa - Edições e divulgações científicas Lda*; 2008; 2-9: 9-198
16. Boussuyt, X.,“Seologic markers in Inflammatory bowel disease”, *Clinical Chemistry* 2006; 52:2: 171-181

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

17. Soletti R.C., Rodrigues N., Biasoli D., Luiz R., Souza H.S., et al; "Immunohistochemical Analysis of Retinoblastoma and b-Catenin as an Assistant Tool in the Differential Diagnosis between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis"; PLoS ONE;2013; 8(8): e70786
18. Hurtado H.O.; "Cirugia Colorrectal" 2ª Edicion; ARÁN; 2012:181-212
19. Mehdizadeh S., Chen G., et al; "Capsule endoscopy in patients with Crohn's disease: diagnostic yield and safety";GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY;2010 ; Volume 71:121-127.
20. Calabrese E., Seta F., et al; "Crohn's Disease: A Comparative Prospective Study of Transabdominal Ultrasonography, Small Intestine Contrast Ultrasonography, and Small Bowel Enema"; *Inflammatory Bowel Disease*; 2005;11:139-145
21. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.; "MEDICINA INTERNA de HARRISON" 18ª edição; McGraw-Hill Companies- artmed; 2013;294:2467
22. Townsend, B. "Sabiston Textbook of Surgery" W.B. Saunders Company" 17ª edição; 2004; 48: 1425 - 1441.
23. G. Maconi et al; "Bowel ultrasound in Crohn's disease" ; Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 2006; 1: 93-112
24. Ouaheda J., Shagranib M., et al; "Role of wireless capsule endoscopy in reclassifying inflammatory bowel disease in children"; Jornal de Pediatria ; 2013; 89:9-204.
25. Figueiredo P., Almeida A., et al; "Small-Bowel Capsule Endoscopy in Patients with Suspected Crohn's Disease - Diagnostic Value and Complications" ; Hindawi Publishing Corporation Diagnostic and Therapeutic Endoscopy ;Volume 2010; Article ID 101284: 7 pages
26. NAHAS S., MARQUES C., et al; "COLONOSCOPIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DAS MOLÉSTIAS DO INTESTINO GROSSO: análise de 2.567 exames" Arq Gastroenterol.2005; 2:77-82
27. M. Cornaggia et al;. "Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: The histology report"; Digestive and Liver Disease; 2011; 43S:S293-S303
28. Magro F., Portela, F., Lago, P, et al; "Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Crohn"; GE Jornal Português de Gastroenterologia; GEDII; 2007; 14:24
29. Xuefeng L., Xiaowei L.; "Predictors of Clinical and Endoscopic Findings in Differentiating Crohn's Disease from Intestinal Tuberculosis"; Dig Dis Sci; 2011; Springer Science+Business Media; 56:188-196
30. Nikolaus S., Schreiber S.;"Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease", Gastroenterology; 2007; 133:1670-1689
31. <http://www.medicinapratica.com.br/tag/granuloma-nao-caseoso/>, consultado no dia 16 de maio de 2014

Doença Inflamatória Intestinal - desafios do diagnóstico

- 32- Bruce E.S; "Crohn's Disease. In: Sleisenger & Fordtran's"; Gastrointestinal and Liver Disease; (2006); Saunders Elsevier; 8th Edition; 2459-2498
- 33- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.; "MEDICINA INTERNA de HARRISON" 18ª edição; McGraw-Hill Companies- artmed; 2013;296:2496-2501
34. Berrill J., Green J.; "Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity"; Alimentary Pharmacology and Therapeutics; John Wiley & Sons Ltd; 2013; 38: 44-51
35. Cabré E., Domènech E ; "Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease"; World Journal of Gastroenterology. 2012; 18(29): 3814-3822
36. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.; "MEDICINA INTERNA de HARRISON" 18ª edição; McGraw-Hill Companies- artmed; 2013;297:2502-2504
37. Thoeni R., Cello J.; "CT Imaging of Colitis"; Radiology; 2006; Volume 240: Number 3: 623-638
38. Kim Y.S., Kim Y.H., et al; "Diagnostic utility of anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) and Interferon- γ assay in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis"; Clinica Chimica Acta; 2011; 412; 1527-1532
39. Yantiss R. Odze R.; "Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology"; Histopathology; 2006; 48: 116-132