



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Crohn em idade pediátrica: possíveis soluções terapêuticas num caso clínico de difícil controlo

Catarina Isabel Franquelim Espinha

Abril'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Crohn em idade pediátrica: possíveis soluções terapêuticas num caso clínico de difícil controlo

Catarina Isabel Franquelim Espinha

Orientado por:

Dr. José da Cunha

Abril'2020

Resumo

A doença de Crohn é uma patologia de clínica variada, com várias repercussões e cuja prevalência tem vindo a aumentar, inclusive em idade pediátrica. A terapêutica inclui a indução e manutenção da remissão. O número de crianças com doença resistente à terapêutica tem vindo a aumentar. O presente trabalho expõe o caso clínico de uma jovem de 17 anos, diagnosticada com doença de Crohn aos 5 anos. A apresentação da doença foi típica, mas tem tido inúmeras recidivas, tendo-lhe já sido prescritos todos os fármacos atualmente aprovados. Iniciou Ustekinumab, um fármaco biológico aprovado para administração em adultos e com eficácia e segurança descrita em crianças. Outro fármaco aparentemente eficaz e seguro e com uso crescente é o Vedolizumab. A discussão deste trabalho expõe uma revisão bibliográfica de evidência recente acerca da utilização destes dois últimos fármacos e aborda outros com potencial.

Abstract

Crohn's disease has multiple clinical features, is associated with several consequences and its prevalence is increasing, also in pediatric age. Therapy involves induction and maintenance of remission. However, the amount of children with treatment-resistant disease is rising. This paper reports the case of a 17 years old girl diagnosed with Crohn's disease at 5 years old. The presentation was typical, however she had many relapses and all the approved drugs have already been tried. She started Ustekinumab, a biological drug approved for adult patients and with efficacy and safety described in children. Another apparently effective and safe drug with increasing use is Vedolizumab. The discussion of this paper exposes recent evidence about the use of these two drugs and addresses others with potential.

Palavras Chave: Doença de Crohn; Pediatria; Ustekinumab; Vedolizumab; Biológicos

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

Resumo	2
Abstract	2
Índice.....	3
Siglas e Abreviaturas.....	4
Introdução	5
1. Considerações gerais sobre a doença de Crohn	5
a) Epidemiologia	5
b) Genética e fisiopatologia.....	5
c) Apresentação clínica e exame físico.....	6
d) Consequências a longo prazo	7
e) Diagnóstico e seguimento.....	8
f) Terapêuticas atualmente aprovadas.....	11
Caso Clínico.....	15
Discussão.....	23
Conclusão	28
Agradecimentos	28
Bibliografia	29

Siglas e Abreviaturas

DII - Doença inflamatória intestinal

DC- Doença de Crohn

CU – Colite ulcerosa

GI - Gastrointestinais

CCR – Cancro colo retal

EDA – Endoscopia digestiva alta

VS – Velocidade de sedimentação

CF – Calprotectina fecal

ECD- Exames complementares de diagnóstico

NE - Nutrição entérica

NEE – Nutrição entérica exclusiva

CE – Corticosteroides

AZA – Azatioprina

MTX - Metotrexato

IFX – Infliximab

ADA – Adalimumab

UST – Ustekinumab

VED - Vedolizumab

Introdução

1. Considerações gerais sobre a doença de Crohn

a) Epidemiologia

Doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a um grupo de doenças que engloba a doença de Crohn (DC), a colite ulcerosa (CU) e a doença inflamatória intestinal não especificada. A DC distingue-se da CU pelo envolvimento segmentar e transmural de todo o tubo digestivo. A incidência deste grupo de doenças tem vindo a aumentar na população em geral, sendo que 25% dos diagnósticos são realizados em doentes com idade inferior a 20 anos. É mais comum em países desenvolvidos. [1]

Em pediatria, a idade média de diagnóstico é entre os 10 e os 12 anos, no entanto, os casos em crianças com menos de 10 anos estão a aumentar (doença inflamatória intestinal de surgimento precoce) e cerca de 15% são feitos em crianças com menos de 5 anos (doença inflamatória intestinal de surgimento muito precoce). Neste último caso, a doença tende a manifestar-se exuberantemente no cólon (o que, juntamente com a imprevisibilidade de evolução da doença, torna difícil distinguir inicialmente entre DC e CU), a resposta às terapêuticas convencionais é menos eficaz, pode associar-se a imunodeficiências, pode resultar de situações monogénicas e surge mais frequentemente associada a história familiar. [1,2,3]

b) Genética e fisiopatologia

Há uma interação entre a genética do doente, o ambiente e os microrganismos comensais intestinais, que irá resultar numa resposta imunológica desregulada contra esses mesmos microrganismos. Atualmente já foram identificados cerca de 200 genes que predis põem para a DII. A contribuição de cada variante genética para as manifestações da doença não se encontra bem esclarecida, excetuando os casos de surgimento muito precoce associados a situações monogénicas. [1,4]

Entre os genes atualmente identificados destacam-se os responsáveis pela IL-10 e pelo recetor de IL-10. Nestes casos a terapêutica consiste num transplante de medula óssea, que deverá levar à remissão da doença. A administração exógena de IL-10 através de vetores bacterianos já foi testada, mas sem resultados. [3,5] Outras alterações genéticas de relevo incluem as de genes que codificam a barreira epitelial intestinal, genes associados à fagocitose e à adesão leucocitária (estes associam a DII a doença crónica

granulomatosa e podem levar a manifestações perianais da doença ainda durante o período neonatal e durante o primeiro ano de vida), genes associados a vias de hipersensibilidade imunológica ou autoimunidade e ainda alterações genéticas que condicionam mecanismos de imunidade adaptada deficientes (nomeadamente alterações no desenvolvimento e função de células B e T e que podem inclusive surgir associadas a agamaglobulinemia e SCID, respetivamente). [3]

c) Apresentação clínica e exame físico

Tal como nos adultos, sintomas como dor abdominal, diarreia com muco, obstipação, febre, úlceras orais, doença perianal, palidez, desidratação e perda de peso são habituais. No entanto, em pediatria, atrasos no crescimento e pubertários merecem particular atenção. A tríade clássica de dor abdominal, diarreia e perda de peso ocorre em 25% dos casos. A DC pode ainda apresentar-se como uma emergência cirúrgica, nomeadamente apendicite ou obstrução intestinal.

É necessário ter ainda em consideração os sintomas extraintestinais, presentes entre 6 a 23% dos doentes, principalmente naqueles com mais de 6 anos (Tabela 1). Estima-se que em cerca de 22% dos casos de DII em idade pediátrica, as manifestações iniciais da doença sejam predominantemente extraintestinais.

É importante a colheita de uma história familiar detalhada pois em cerca de 20% dos casos é possível haver antecedentes de DII. [1,4]

Dermatológicos	Eritema nodoso; Alopecia
Reumatológicos	Artrite, Entesite, Sacroileite e Espondilite Anquilosante
Oftalmológicos	Uveíte, Episclerite
Hematológicos	Anemia ferropénica, carencial ou associada a doença crónica
Músculo-esqueléticos	Osteopenia e Osteoporose
Hepáticos	Hepatite autoimune e Colangite esclerosante
Urológicas	Nefrolitíase

Tabela 1- Sintomas Extraintestinais associados a DC

Ao exame físico, é fundamental registar o peso e a altura nas respetivas curvas de percentil e observar eventuais desvios. A perda de peso pode ser abrupta ou insidiosa. A palpação abdominal pode revelar empastamento ou pontos dolorosos localizados. Dor generalizada ou defesa à palpação pode ser indicativa de perfuração intestinal. É ainda importante a realização do exame perianal, observar a cavidade oral e procurar manifestações extraintestinais [1, 4].

Os diagnósticos diferenciais são variados e dependem dos sinais e sintomas (Tabela 2). A síndrome do intestino irritável constitui a causa mais frequente de dor abdominal, diarreia e/ou obstipação em crianças, sendo, no entanto, um diagnóstico de exclusão. [1]

Gastroenterite ou Colite Infeciosa	C. difficile. Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Giardia, Cryptosporidium, Enterovirus ou outros agentes bacterianos, virais ou parasitas
Causas Cirúrgicas	Ex: Apendicite Aguda
Imunodeficiências primárias ou adquiridas	
Doença Celíaca	
Intolerância à lactose	
Doenças gastrointestinais eosinofílicas	
Doenças Psiquiátricas	Anorexia nervosa; Bulimia com uso de laxantes
Doenças Oncológicas	Linfomas; Sarcomas
Causas Funcionais	Síndrome do Intestino Irritável

Tabela 2 - Diagnósticos Diferenciais da DC.

d) Consequências a longo prazo

O atraso no crescimento continua a merecer atenção, apesar de a sua incidência ter vindo a diminuir nos últimos anos. Este pode dever-se quer ao menor consumo de nutrientes, quer ao estado inflamatório que poderá levar a uma resistência à ação da hormona do crescimento, quer à terapêutica com corticosteroides. Associado ao atraso no crescimento, surge a baixa densidade mineral óssea que por sua vez está na origem de maior predisposição para fraturas.

A DC pode evoluir para padrões fistulizantes (14% a 44%) ou estenosantes (24% a 43%) que requerem intervenção cirúrgica. Pode ainda manifestar-se como doença perianal (fistulas ou abscessos em 20 a 30% dos doentes) [4].

Apesar de a incidência de doença oncológica em crianças com DII ser baixa, ao longo da vida adulta estas apresentam maior risco de virem a desenvolver cancro colorretal (CCR), hepático, linfomas e neoplasias cutâneas (no caso da DC o risco duplica) [4]. Alguns estudos apontam que esse número possa estar a diminuir devido às novas terapêuticas biológicas. Os grupos de maior risco são os doentes com diagnóstico muito precoce e os doentes com pancolite. [4,6]

Em termos de saúde mental, regista-se entre os adolescentes ansiedade relacionada com a alteração da imagem corporal e com a sensação de falta de controlo, sendo que esta se relaciona com maior atividade da doença e aumento dos parâmetros inflamatórios.

Regista-se ainda um aumento da incidência de episódios depressivos. Estima-se que ao fim de 5 anos de doença o número de crianças com DC a realizar psicofármacos seja superior ao da população em geral. De referir ainda que sintomas depressivos e de ansiedade estão associados a menor cumprimento terapêutico.[7].

As crianças e adolescentes com DII têm maiores taxas de absentismo, quer devido a períodos de exacerbação da doença, quer devido a procedimentos programados como consultas ou tratamentos. Apesar deste aspeto, dados recentes apontam para que o sucesso escolar não seja inferior ao da população em geral, e que as taxas de absentismo por motivos não relacionados com a DII sejam inferiores. [7,8].

Em relação à mortalidade, os estudos que associam a idade do diagnóstico com a mortalidade da doença não são consensuais [5]. As principais causas de morte tendem a ser infeções, cancro ou suicídio. Estima-se que a mortalidade tenha vindo a diminuir [6].

e) Diagnóstico e seguimento

É necessário comprovar a inflamação com recursos a técnicas endoscópicas e biópsias, excluir outros diagnósticos (nomeadamente infecciosos) e ainda considerar imunodeficiências primárias se a história for sugestiva.

As técnicas endoscópicas, associadas a pelo menos duas biópsias de diversos segmentos estão sempre indicadas perante suspeita de DII. É expectável encontrar, em caso de DC, uma mucosa edemaciada, friável, e eritematosa, úlceras aftosas, úlceras serpiginosas, padrão em pedra de calçada, estenoses e lesões perianais. Estas poderão atingir todo o trato GI (em contraste com a CU que atinge apenas o cólon e eventualmente o ileon terminal por continuidade em caso de inflamação grave – “*backwash ileitis*”), de forma segmentar (mucosa normal, entre mucosa inflamada exclui o diagnóstico de CU). Microscopicamente, os achados típicos da DC são os granulomas não caseosos, inflamação crónica transmural, infiltrado inflamatório na *lamina propria*, alterações na arquitetura das criptas, metaplasia das células de Paneth e depleção das células caliciformes [9,10].

A avaliação laboratorial deve incluir hemograma, parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação - VS e proteína C reativa - PCR), albumina, transaminases e gamaGT [9,10].

As serologias não excluem o diagnóstico de CU, nem confirmam o diagnóstico de DC, no entanto, um resultado anticorpo ASCA positivo e pANA negativo torna pouco

provável o diagnóstico de CU, pois o ASCA encontra-se positivo entre 50% a 70% dos doentes com DC e em apenas 10% a 15% dos indivíduos com CU (e em menos de 5% dos indivíduos saudáveis). A sua positividade está associada a maior gravidade da doença. O pANCA encontra-se positivo em 60 a 70% dos doentes com CU e 20 a 25% dos doentes com DC. Um estudo de 2019 com 72 participantes conclui que ASCA positivo está associado a manifestações clínicas mais graves e que ASCA IgG positivo está associado a menor taxa de recorrência em doentes sujeitos a terapêutica com agentes biológicos [11]. Novos marcadores serológicos encontram-se atualmente em investigação, tendo-se revelado, no entanto, pouco específicos [9-11].

A calprotectina fecal (CF) é o marcador mais sensível para diagnóstico de DII em doentes com parâmetros inflamatórios aumentados, mas não permite distinguir entre CU e DC, o local do trato GI atingido e pode estar aumentada noutras circunstâncias. Deve ser doseada antes do pedido de endoscopia, em crianças com sintomas sugestivos de DII. Valores superiores a 100 µg/g estão habitualmente associados a inflamação endoscópica. Outros marcadores fecais incluem a lactoferrina, a calgranulina C, e a lisozima, mas existem ainda poucos dados, principalmente na idade pediátrica. Um estudo recente em que participaram 339 doentes pediátricos com sintomas sugestivos de DII, realizado com objetivo de avaliar a utilidade da calgranulina C (proteína libertada por granulócitos), conclui que esta é tão específica como a CF (97% vs 98%). O mesmo estudo concluiu ainda que valores de CF inferiores a 50 µg/g excluem a DII, evitando-se a realização de endoscopia e valores superiores a 400 µg/g suportam o diagnóstico, reforçando a necessidade desta [9-12].

Os métodos de imagem devem sempre ser incluídos perante suspeita de DII, principalmente em casos de DC em que não se consegue visualizar o ileon na colonoscopia, ou em que a apresentação é atípica. A enterorressonância, associada a toma de contraste oral, permite identificar envolvimento do intestino delgado, aumento da espessura e do sinal da parede intestinal, dos gânglios linfáticos e mesentério e identificar complicações, para além de ter a vantagem de não emitir radiação.

A cápsula endoscópica, aprovada em crianças com idade superior a 2 anos, é uma alternativa à enterorressonância, quando esta não está disponível, quando não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, ou quando se suspeita de lesões no intestino delgado não visualizáveis por outras técnicas. Pode surgir associada a falsos positivos, ficar retida (acontece mais frequentemente em crianças do que nos adultos) e não deteta complicações. A cápsula endoscópica para visualização do colon surgiu recentemente e

apresenta resultados promissores enquanto método não invasivo que permite visualizar todo o tubo digestivo.

A ecografia é importante numa avaliação preliminar, permitindo encontrar sinais inflamatórios no intestino (através de sinais hiperecogénicos, espessamento do mesentério e da parede intestinal, aumento dos gânglios linfáticos e ainda diminuição da peristalse) [9,10].

Após confirmado o diagnóstico é necessária uma classificação objetiva, de acordo com os Critérios de Paris (tabela 3). [13]

O seguimento deve ser feito com endoscopia pois doentes assintomáticos podem manter inflamação no intestino, havendo uma pobre correlação entre o “Crohn's Disease Activity Index” (CDAI) e os resultados endoscópicos. Faltam, no entanto, estudos que definam quais a momentos chave para a realização de técnicas invasivas. As orientações de 2018 da ESPHGAN indicam que devem ser realizadas endoscopias sempre que há alterações significativas na terapêutica, em doentes sintomáticos em que não se tem a certeza se os sintomas se devem à inflamação do intestino e no caso da DC para garantir que a remissão clínica é acompanhada por remissão ao nível da mucosa intestinal. É ainda aconselhada 6 a 12 meses após a recessão cirúrgica e é necessário ter em consideração que o aumento do risco de CCR em doentes com DII leva a que seja recomendada a realização de colonoscopia 10 anos após o diagnóstico ou 8 anos se fatores de risco acrescido, como história familiar de CCR ou colite extensa. Apesar de todas estas indicações, tendo em conta o carácter invasivo da EDA e da colonoscopia, é necessário individualizar cada caso e ter em consideração que pode não se justificar a realização de um novo exame sempre que há mudança de terapêutica, optando-se ao invés por um acompanhamento com recurso a serologias, marcadores fecais e métodos imagiológicos. Os diversos métodos de imagem têm semelhante sensibilidade e especificidade para avaliar resposta a terapêutica.

Importa ainda referir que no acompanhamento da doença é importante rastrear complicações extra gastrointestinais. [9,10]

Classificação de Paris		
Idade de Diagnóstico	A1a	0-10 anos
	A1b	10-17 anos
	A2	17-40 anos
	A3	Mais de 40 anos
Localização	L1	1/3 distal do ileon e cego
	L2	Colon
	L3	Ileocólica
	L4a	Proximal ao angulo de Treitz
	L4b	Entre o ângulo de Treitz e o terço distal do ileon
	Comportamento	B1
B2		Estenosantes
B3		Perfurante
B2B3		Estenosante e Perfurante
p		Doença perianal
Crescimento	G0	Sem atraso de Crescimento
	G1	Com atraso de crescimento

Tabela 3 - Classificação da DC de acordo com critérios de Paris. [13]

f) Terapêuticas atualmente aprovadas

Pretende-se com a terapêutica aliviar sintomas, otimizar o crescimento e melhorar a qualidade de vida. O objetivo passa então pela recuperação da mucosa, que se associa a menos complicações, cirurgias e hospitalizações [9,14].

Terapêutica de indução da remissão:

A nutrição entérica exclusiva (NEE), com fórmulas poliméricas é aconselhada como primeira linha (idealmente tomas orais, podendo também ser administrada com recurso a sonda nasogástrica), durante 6 a 8 semanas. Se ao fim de 2 semanas não se observarem resultados deve-se considerar alternativas. Meta-análises realizadas apontam para taxas de remissão de 73%. Estudos que comparam o uso de NEE com corticosteroides (CE) indicam que são igualmente eficazes na indução da remissão.

Caso a NEE não seja suficiente é aconselhada a administração de CE sistémicos ou budesonido em caso de DC ligeira a moderada. Estes não devem ser utilizados como terapêutica de manutenção. As taxas de remissão variam entre 57% e 79%. Os efeitos secundários dos CE são vários e relacionam-se com a dose e com a duração da terapêutica.

Antibióticos como o metronidazol e a ciprofloxacina, são úteis em caso de doença perianal ou de abscessos intra-abdominais (em associação a cirurgia de drenagem). A azitromicina e a rifaximina podem ser úteis na indução da remissão da inflamação intraluminal, no entanto a toma aumenta o risco de infeção por *clostridium difficile* e de desenvolvimento de bactérias multirresistentes. [14]

Terapêutica de manutenção

As tiopurinas, nomeadamente a azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina estão recomendadas. Estas demoram entre 8 a 14 semanas até serem eficazes. É aconselhável testar a tiopurina metiltransferase antes do início da administração, pois se a enzima apresentar atividade reduzida ou ausente, deve-se diminuir a dose do fármaco ou retirá-lo, devido ao risco de mielossupressão (apesar de esta poder ocorrer em qualquer doente) e se a atividade for aumentada, o doente poderá não responder ao fármaco. A toma deste fármaco requer vigilância laboratorial com hemograma, amilase e aminotransferases. A mielossupressão e a hepatotoxicidade são efeitos secundários dose dependente e podem ocorrer anos após o início da terapêutica. A pancreatite é um efeito secundário importante, dose independente, que ocorre entre 3% a 4% dos doentes, geralmente nas primeiras semanas de tratamento. Aumentam ainda a suscetibilidade a infeções em cerca de 8% e aumentam o risco de linfoma. Estima-se que cerca de 9% dos doentes com DII não respondam às tiopurinas.

O metotrexato (MTX) intramuscular ou subcutâneo constitui uma alternativa. Deve ser administrado em associação a ácido fólico. Estudos sugerem que é eficaz entre 50% a 80% das crianças resistentes ou intolerantes às tiopurinas. Os efeitos secundários incluem náuseas, vômitos, hepatotoxicidade e mielossupressão. A toxicidade pulmonar é um efeito secundário raro, mas grave. [14]

Fármacos biológicos

Os fármacos biológicos, nomeadamente as terapias anti-TNF, constituem uma alternativa, enquanto terapêutica de indução nos doentes resistentes aos CE e terapêutica de manutenção nos doentes resistentes aos imunomoduladores. Devem ainda ser terapêutica de primeira linha em doentes com doença perianal fistulizante ativa ou com sintomas extra gastrointestinais. Os dois anti-TNF atualmente aprovados para o tratamento de DC em idade pediátrica são o Infliximab (IFX) e o Adalimumab (ADA). Estes são semelhantes em termos de eficácia e de efeitos secundários. A associação de

um anti TNF com um imunossupressor, nomeadamente a AZA, parece associar-se a menor produção de anticorpos e resistência à terapêutica, no entanto, pode aumentar o risco de linfoma e as conclusões relativas à eficácia não são consensuais. O MTX parece constituir uma opção mais segura. Previamente ao início da terapêutica é fundamental o rastreio de tuberculose. A dosagem de IFX e ADA pode ser aumentada dentro dos níveis terapêuticos ou o intervalo entre tomas diminuído, conforme necessidade. Podem ocorrer casos de ausência ou perda de resposta à terapêutica e nesse devem ser doseados dos níveis sérios do fármaco e de anticorpos produzidos contra o fármaco. A ausência de resposta pode dever-se a má adesão terapêutica, alterações no metabolismo do fármaco ou a diferentes vias inflamatórias ativadas na doença e que não constituem alvo da terapêutica em curso. Pode-se equacionar a troca de um anti TNF por outro. Em caso de remissão prolongada é equacionável o “step down” para terapêutica apenas com imunossupressores.

A eficácia destes fármacos ao nível da inflamação do lúmen está comprovada em estudos com doentes pediátricos, sendo que num deles, com 112 participantes, 88% dos doentes responderam e 59% encontravam-se em remissão clínica ao fim de 10 semanas e 56% ao fim de 54. Há ainda dados que apontam para que a administração precoce de IFX possa ser benéfica. Em relação ao ADA foi realizado um estudo com 192 participante, em que ao fim de 54 semanas a taxa de remissão foi de 45,1% em doentes a quem nunca tinha sido administrado IFX e 19% a doentes resistentes ou intolerantes ao IFX. Um outro estudo com 115 participantes mostrou uma taxa de remissão de 42% ao fim de 1 ano. Em relação à doença perianal, estudos com IFX apontam para respostas em até 75% dos doentes ao fim de 12 meses de terapia (54% dos tais com resposta total). Os efeitos adversos da terapêutica anti-TNF incluem risco de reações à perfusão, náuseas, cefaleias, dispneia, taquicardia, lesões cutâneas psoriáticas, assim como o aumento do risco de infeções graves e oportunistas. [14]

Outras Terapêuticas:

A talidomida, apesar de eficaz, não está indicada enquanto terapêutica de manutenção devido ao elevado número de efeitos adversos (neuropatia periférica, teratogenia). Poderá ser equacionada em caso de ausência de resposta a outras alternativas. Os aminosalicilatos estão apenas recomendados em doentes com DC ligeira e como

terapêutica adjuvante, pois não há resultados concretos no que diz respeito à eficácia nos doentes com DC (ao contrário do que acontece na CU).

A nutrição entérica parcial também poderá ser utilizada com terapêutica adjuvante de manutenção. A suplementação com ácidos gordos Ômega 3 ou a administração de probióticos não se encontra indicada.

A cirurgia é uma opção em doentes com doença refratária ou com padrão estenosante ou fistulizante. Estima-se que cerca de 50% dos doentes com DC venham a necessitar de cirurgia 10 anos após o diagnóstico. A terapêutica de manutenção deverá ser mantida após a cirurgia. As taxas de recorrência clínica após cirurgia variam entre 20% a 25% e de recorrência endoscópica variam entre 65% a 90%. Uma alternativa à cirurgia em caso de doença estenosante, sem outras complicações associadas é a dilatação com balão por via endoscópica. Esta pode ainda ser associada a injeções locais de CE ou IFX. [2, 10, 14].

É sugerida uma abordagem “step-up” farmacológica, no entanto, a abordagem “top-down”, tem vindo a ser cada vez mais utilizada. As indicações mais recentes apontam para que a terapêutica de manutenção seja continuada por vários anos, cessando apenas quando há uma remissão endoscópica. Em casos de terapêutica com múltiplos agentes, esta deve ser “descalada” para monoterapia ao fim de 6 meses de remissão. Fatores preditores de mau prognóstico (úlceras profundas na endoscopia, doença persistente apesar da terapêutica de indução, doença extensa, atraso marcado no crescimento, osteoporose e doença perianal) são indicação para a realização de terapêuticas que modifiquem a história natural da doença (imunomoduladores, agentes biológicos ou cirurgia). [14,15]

Tendo em conta a elevada incidência e repercussões da DII em idade pediátrica e o crescente número de fármacos já disponíveis e em investigação (associados a um número cada vez maior de artigos publicados), irei proceder à exposição de um caso clínico ilustrativo desta mesma doença, com algumas particularidades. Seguir-se-á uma discussão do caso clínico, cujo foco irá incidir nas perspetivas futuras da terapêutica da DII em idade pediátrica.

Caso Clínico

Identificação:

Inês, 17 anos, (28/04/2002), sexo feminino.

Antecedentes familiares:

Ausência de consanguinidade. Pai com antecedentes de colite ulcerosa. Mãe saudável. Sem outras antecedentes familiares relevantes.

Antecedentes pessoais:

Seguimento em consulta de pediatria do desenvolvimento por perturbação de hiperatividade e défice de atenção. Seguimento em consultas de pedopsiquiatria e psicologia.

História da Doença Atual:

Criança aparentemente assintomática e com normal desenvolvimento estatuto ponderal até aos 4 anos de idade, quando inicia quadro insidioso de anorexia e perda ponderal com cruzamento de percentis (P50 para <P5), acompanhado de dor abdominal diária, sem horário específico, pontualmente noturna, periumbilical, sem irradiação. Foi internada em Maio de 2007 por quadro febril associado a agravamento da dor abdominal, sem outros sintomas associados, como alterações do conteúdo ou consistência das fezes, náuseas, vômitos, sintomas respiratórios, urinários ou articulares assim como contactos epidemiológicos. Tinha anemia e aumento dos parâmetros inflamatórios (VS 74mm/1ªhora). Foram realizadas ecografia abdominal, TAC abomino-pélvica e colonoscopia, cujos achados foram compatíveis com o diagnóstico de doença de Crohn (tabela 4). Foram realizadas serologias ASCA cujo resultado foi positivo e pANCA cujo resultado foi negativo. Foram ainda excluídos os diagnósticos de linfoma e de tuberculose e a pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes foi negativa. Foi medicada com metronidazol, corticóides sistémicos e dieta semi-elementar por SNG a 150% das necessidades calóricas. Registou-se melhoria clínica referente à dor abdominal após o início da terapêutica. Ao 11º dia de internamento iniciou dejeções diarreicas, com sangue e associadas a agravamento da anemia. Foi realizada EDA, sem achados anormais. Teve alta ao fim de 26 dias com 2/3 dejeções moles por dia, sem diarreia, peso de 15,1 kg (P25) e palidez moderada, foi encaminhada para consulta de Gastroenterologia Pediátrica.

Mai/07	Ecografia abdominal	Aumento da espessura do colon direito e íleo distal, densificação da gordura e adenopatias locoregionais múltiplas.
	TAC abomino-pélvica	Espessamento parietal circunferencial da última ansa com adenopatias locoregionais e densificação do mesentério.
	Colonoscopia	Mucosa com erosões múltiplas e friável ao toque em todo o colon, úlceras aftoides marcadas no colon direito e pseudopolipos no íleo terminal, achados sugestíveis de doença de Crohn.
Jul/08	Enteroressonância	Espessamento concêntrico do cego e última ansa ileal cuja espessura e extensão são de menor expressão comparativamente ao exame de referência. Adenopatias locoregionais, proliferação fibro-adiposa. Ausência de abscessos intra-abdominais ou fistulas cutâneas ou entero-entéricas. Aspectos imagiológicos consistentes com doença de Crohn em atividade
Jun/11	Ecografia abdominal	Discreto espessamento parietal (3,2mm) e aumento da ecogenicidade da última ansa ileal
Mai/13	Enteroressonância	Espessamento parietal plurissegmentar ligeiro envolvendo o segmento distal ileal. Alguma acentuação do realce mucoso envolvendo o ileon distal e região cecal, compatível com doença ativa.
Mai-Jul 2015	Ecografia abdominal	Espessamento parietal circunferencial do cego que aflora à última ansa ileal, com realce após contraste
	Colonoscopia	Mucosa cólica até ao colon ascendente com aspeto normal. Colon ascendente e cego observou-se mucosa com hiperemia e em pedra de calçada, ulcerações aftoides, pseudopolipos inflamatórios em número incontável no cego. Sangue no lúmen a nível do cego e mucosa muito friável ao toque. Não foi possível transpor a válvula ileocecal.
Fev-Abr 2016	Ecografia	Espessamento sobreponível ao anterior.
	Enteroressonância	Espessamento parietal que envolve o cego e o sector proximal do colon ascendente, menos exuberante relativamente à última avaliação.
Out/18	Ecografia abdominal	Espessamento parietal circunferencial a nível do cego e do colon ascendente, cuja espessura é cerca de 5,5mm. Adenopatias mesentéricas, nível da fossa ilíaca direita, onde coexistem com moderada densificação do mesentério
Dez/2018	Colonoscopia	Válvula íleo cecal deformada, não franqueável, com múltiplos pseudo-pólipos inflamatórios. Mucosa do cólon ascendente e transversal congestionada, com ausência de padrão vascular, friável e com erosões aftoides dispersas, úlcera serpigínea no cólon ascendente. Mucosa do cólon descendente e reto poupada.

Tabela 4- Achados nos exames complementares de diagnóstico, obtidos a partir dos relatórios dos mesmos.

Entre 2007 e 2019 registaram-se alguns períodos de remissão intercalados com outros de exacerbação da doença e que se encontram representados esquematicamente na tabela 5. Estes caracterizaram-se por dor abdominal associada a dejeções diarreicas, por vezes com muco e sangue.

Houve ainda repercussões ao nível do desenvolvimento estatuto ponderal (figuras 1 e 2), sendo que cruzamento de percentis para níveis inferiores correspondiam a períodos de intercorrências clínicas e os de subida a remissões. A partir dos 15 anos (2017) houve estabilização estatuto-ponderal. A subida de percentil de peso aos 17 anos (em 2019) surgiu associada à administração de CE orais. Ao exame objetivo destacou-se ainda, em praticamente todas as avaliações (mesmo naquelas em que se considerou que a doença estava em período de remissão), empastamento e dor à palpação na região da fossa ilíaca direita.

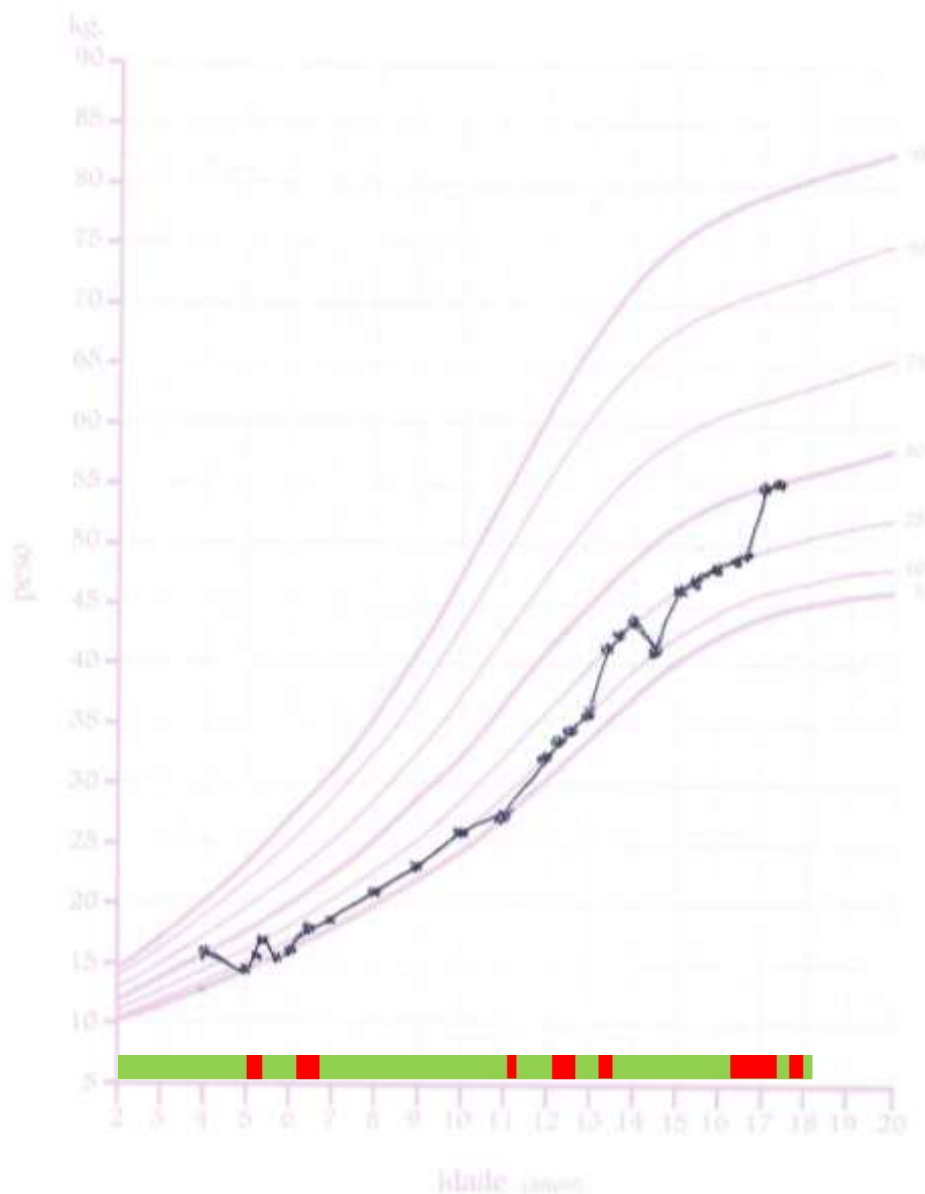


Figura 1 -Variação dos percentis de peso ao longo da história da doença e correlação com a clínica que se encontra esquematicamente representada na barra. A cor verde corresponde a períodos de remissão e a vermelha a recidivas.

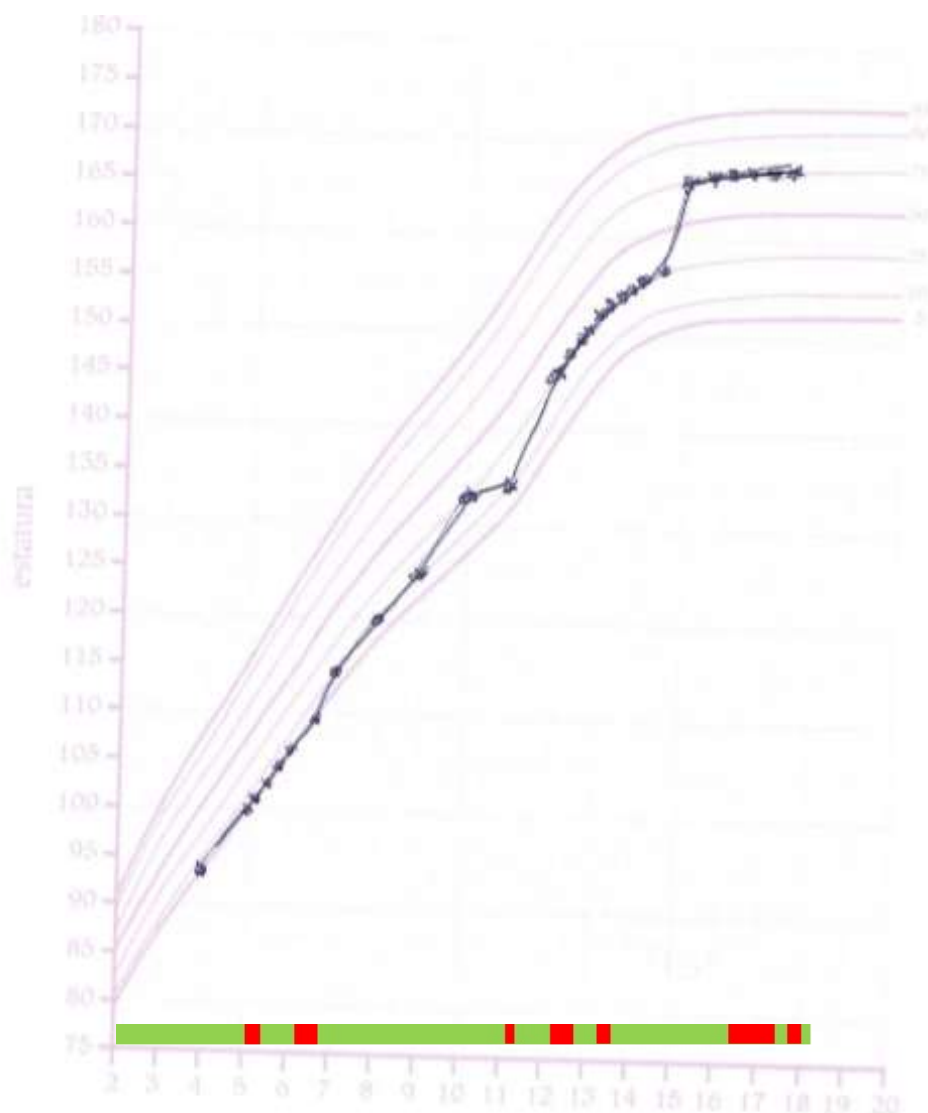


Figura 2 - Variação dos percentis de altura ao longo da história da doença e relação com a clínica que se encontra esquematicamente representada na barra. A cor verde corresponde a períodos de remissão e a vermelha a recidivas.

As análises laboratoriais, nomeadamente os registos de VS e CF (doseada desde 2015), também foram consistentes com as manifestações clínicas (gráfico 1).

Registou-se ainda, em duas ocasiões (janeiro de 2008 e outubro de 2018), anemia ferropénica com necessidade de ferro endovenoso.

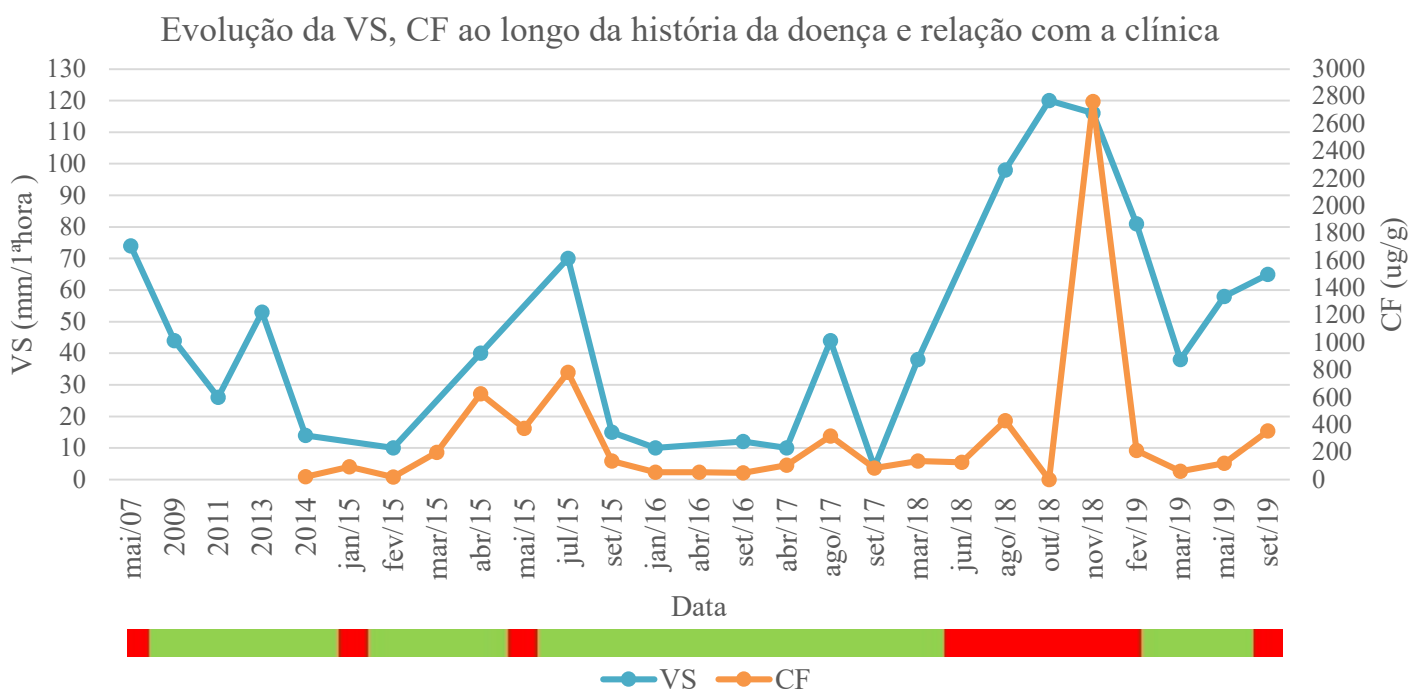


Grafico 1 - Evolução do doseamento de VS (a azul) e de CF (a laranja) ao longo da historia da doença e relação com a clinica que se encontra esquematicamente representada na barra. A cor verde corresponde a períodos de remissão e a vermelha a recidivas.

Foram realizados, com frequência e associados a recidivas, exames complementares de diagnóstico (ECD), mais concretamente ecografias abdominais, enteroressonância e colonoscopias. Os resultados de cada um dos exames realizados pode ser consultado na tabela 4, mas de um modo geral todas as ecografias mostraram o mesmo espessamento da parede intestinal, enquanto que as enterossônâncias e as colonoscopias nos períodos de sintomatologia mais intensa e/ou parâmetros laboratoriais alterados mostraram sinais de DC em atividade. Não parece ter havido remissão endoscópica em nenhum momento da história da doença.

Associadas às várias exacerbações surgiram mudanças na terapêutica prescrita. Em julho de 2007, foi iniciada terapêutica com budesonido e mesalazina foi retirado o metronidazol e a alimentação entérica, mantendo apenas ciclo trimestral no período noturno, que se prolongou ao longo de toda a história da doença.

Em julho de 2008, devido a nova exacerbação, foi reiniciado o CE oral (prednisolona) durante dois meses e prescreveu-se AZA. Entre 2009 e 2013 manteve-se assintomática. Em abril de 2009 suspendeu-se budesonido e aumentou-se a dose de AZA. Em janeiro de 2010 foi suspensa a mesalazina.

Em abril de 2013 registou-se exacerbação clínica, corroborada pelas VS e pela enteroressonância. Em julho do mesmo ano, tendo em conta recaída, foi iniciada terapêutica com IFX (após rastreio negativo de tuberculose). Foi ainda aumentada novamente a dose de AZA.

Ao longo de 2014 manteve-se em remissão clínica e laboratorial. Em janeiro de 2015 teve recaída e foi dada indicação para realizar NEE durante 1 mês. Em fevereiro encontrava-se bem clínica e laboratorialmente. Em março o valor de CF aumentou novamente e foi pedido doseamento pré terapêutico de níveis séricos de IFX, cujo resultado foi zero, tendo-se por isso assumido a presença de anticorpos. Como tal, em abril de 2015 foi suspenso o biológico, tendo mantido AZA. Em maio teve nova recidiva. Em junho e julho manteve VS e CF aumentadas. Foi realizada colonoscopia total em julho de 2015, que confirmou a existência de doença ativa (tabela 4) e levou à substituição da AZA pelo MTX e à introdução de ADA. Em setembro encontrava-se assintomática e com o valor de CF a descer gradualmente.

Manteve-se em remissão clínica e laboratorial ao longo de 2016. Foi pedido doseamento de ADA em fevereiro cujo resultado foi 11,5 µg/ml (superior ao valor mínimo terapêutico de 6 µg/ml)

Permaneceu também assintomática ao longo de 2017, ano em que se registaram apenas aumentos pontuais de CF. O doseamento de ADA em abril revelou 14,27 µg/ml. Em dezembro suspendeu o MTX e manteve terapêutica com ADA.

Voltaram-se a registar sintomas GI em junho de 2018 associados a novo aumento de CF. Em agosto o agravamento laboratorial foi ainda mais notório com VS de 98mm/1ªhora, e CF de 429. Em setembro de 2018 encontrava-se assintomática, mas em outubro houve nova recaída com clínica mais incapacitante que nos últimos episódios e suportada por achados em ecografia abdominal (tabela 4), valores de VS de 120mm e doseamento de CF superior 6000ug/g. Optou-se por otimizar a terapêutica com ADA, passando este a ser administrado semanalmente e reiniciou AZA e budesonido. Em Novembro mantinha-se sintomática e tinha perdido peso. Laboratorialmente tinha VS de 116mm/1ªhora e CF de 2762 µg/g. Foi pedido doseamento de adalimumab em que o valor obtido foi de 5,9 µg/ml (infra terapêutico), mas o doseamento de anticorpos foi negativo.

Foi realizada colonoscopia em dezembro de 2018 que revelou doença ativa. Tendo isso em conta e manutenção de queixas GI, ainda em dezembro suspendeu budesonido e foi introduzida prednisolona oral durante 2 semanas.

Em janeiro e fevereiro de 2019 mantinha queixas gastrointestinais, encontrava-se cushingóide, mas registou-se melhoria dos parâmetros analíticos. A dose de AZA foi aumentada. Ente março e maio manteve-se assintomática. Fez-se novo doseamento de ADA em maio cujo resultado foi 10,9 µg/ml. Apesar dos níveis terapêuticos, em setembro teve nova recaída com sintomatologia incapacitante, o que levou a trocar o ADA pelo UST. Em outubro e novembro referiu melhoria clínica.

Para além das recaídas acima descritas, registaram-se vários episódios autolimitados de diarreia e dor abdominal em que não foi evidente se se trataram de períodos de exacerbação da doença de base, intercorrências infecciosas ou se eram sintomas relacionados com a componente psicológica. Importa destacar o diagnóstico, em junho de 2016, de uma infeção por *clostridium difficile* na sequência de queixas de anorexia, dor abdominal, diarreia com muco e febre com 4 semanas de evolução.

Em termos de efeitos secundários relacionados com a terapêutica, destaca-se uma possível associação entre a imunossupressão e predisposição para infeções cutâneas localizadas.

Registaram-se outros sintomas ao longo das consultas, cuja relação com a doença de base não é linear. Destacam-se cefaleias constantes desde 2014, com necessidade de profilaxia com flunarizina e queixas menstruais (irregularidade nos ciclos e dismenorreia desde a menarca aos 13 anos) com necessidade de acompanhamento em Ginecologia. Foi ainda seguida pela pediatria do desenvolvimento e pela pedopsiquiatria, onde foi diagnosticada com hiperatividade e défice de atenção e medicada com risperidona, cloridrato de metilfenidato e quetiapina (esta última já em 2019). Apesar desta componente, transitou sempre de ano com aproveitamento razoável.

Discussão

Estamos perante um caso clínico de DC de diagnóstico muito precoce, associado a história familiar de DII. A apresentação foi típica com sintomas GI e perda ponderal, sem outras aparentes manifestações extra GI, para além de eventuais consequências psicossociais. Terá tido períodos de remissão clínica, mas também diversos episódios de exacerbações clínicas, laboratoriais, endoscópicas e imagiológicas. Já foi realizada toda a terapêutica atualmente aprovada para doentes em idade pediátrica, incluindo os dois agentes biológicos IFX e ADA. Enquanto que o primeiro terá cessado o seu efeito terapêutico devido à presença de anticorpos, em relação ao segundo não foram encontrados motivos para a sua ineficácia. Atualmente encontra-se medicada com Ustekinumab e, até à presente data, com melhoria clínica.

Segue-se uma revisão de literatura sobre a utilização de outros fármacos biológicos emergentes ou com potencial no tratamento da DII pediátrica. Para a realização do trabalho foi feita uma pesquisa no PubMed com o termo “Pediatrics Crohn’s Disease” e seguidamente foram feitas pesquisas referentes a cada um dos fármacos que constam da discussão. Foram selecionados os artigos mais recentes (desde 2014) e que, quando existentes, se focassem na idade pediátrica. Foram encontrados três artigos referentes ao UST, três referentes ao VED e um referente ao NAT. O número total de participantes em estudos para cada um dos fármacos foi de 49, 128 e 8, respetivamente.

O Ustekinumab (UST) é um anticorpo monoclonal dirigido à subunidade p40 da IL12 e da IL23, que desde 2016 foi aprovado para o tratamento da DC moderada a grave em adultos. Em crianças tem sido utilizado *off-label* em casos resistentes ou intolerantes aos agentes anti-TNF. [15]. No tratamento da DC em adultos os estudos demonstram uma eficácia até 35% ao fim de 6 semanas e 53% ao fim de 44 semanas de terapêutica. Encontra-se ainda aprovado, com eficácia e segurança comprovada, no tratamento de psoríase em crianças e adolescentes. [16] Em relação ao tratamento da DC em idade pediátrica, uma revisão de literatura começa por identificar um *case report* de 2016, referente a uma criança do sexo masculino, na altura com 7 anos e diagnosticado aos 4 meses, que para além de apresentar os típicos sintomas GI, tinha também artrite. A criança mostrou resistência à AZA, ao MTX, ao ADA (foram detetados anticorpos) e teve uma reação anafilática com a toma de IFX. Foi-lhe então administrado UST como terapêutica de indução, 3 doses de 22,5 mg, nos meses 0, 1 e 3. Ao fim de 2 meses tinha entrado em remissão clínica e laboratorial (PCR de 0,17 mg/dl e VS de 13mm) [17]. Uma outra

publicação de 2016 descreve a administração de UST em quatro adolescentes de 12, 13, 16 e 17 anos, resistentes ou com reações de hipersensibilidade a todas as terapêuticas atualmente aprovadas e com uma média de 4,2 anos de doença. Dois tinham doença perianal e um deles psoríase enquanto comorbilidade. Foram administradas 90mg por via subcutânea a todos os intervenientes nas semanas 0 e 4 para indução e seguidamente de 8 em 8 semanas enquanto terapêutica de manutenção, durante uma média de 11 meses. Dois dos doentes apresentaram remissão clínica e laboratorial parcial, no entanto num deles foi necessário encurtar o intervalo entre tomas para 7 semanas ao fim de 14 meses devido ao ressurgimento de sintomas e no outro não e registou diminuição do nível de PCR e mantinha-se com diarreia. Nos outros dois doentes a terapêutica foi descontinuada ao fim de 6 e 7 meses, por agravamento do estado clínico (infecção por *clostridium difficile*, surgimento de abscesso perianal num e múltiplas intercorrências infecciosas, exacerbação da DC e perda contínua de peso no outro). Contudo, os autores deste artigo não realizaram endoscopias para controlo da mucosa [18]. Um estudo coorte multicêntrico, de 2018, incluiu 44 doentes, com menos de 18 anos, que já tinham demonstrado resistência prévia a pelo menos um fármaco biológico. A resposta ao UST foi avaliada com base em descidas no score PCDAI, após 3 e 12 meses do início da terapêutica. O protocolo seguido foi a injeção de 90 mg por semana, durante 3 semanas na fase de indução, e seguidamente 90 mg a cada 8 semanas na fase de manutenção. Ao fim de 3 meses 36,4% dos doentes encontrava-se em remissão clínica ($p=0,006$) e ao fim de 12 meses 38,6% ($p=0,006$). De realçar ainda que 47,8% responderam à terapêutica (aos 3 e aos 12 meses) e que a probabilidade de manterem UST ao fim de 12 meses era de 76,9% (95%CI:65,3-90,6). A remissão clínica foi acompanhada por valores normais de PCR ao fim de 12 meses em dez dos doentes. O valor médio de albumina também subiu em média 5,3g/L ao fim de 12 meses. Registaram ainda aumento da altura média estatisticamente significativo nas crianças com atraso de crescimento. Em relação aos efeitos secundários, constataram o desenvolvimento de um abscesso perianal numa das crianças e agravamento de osteomielite recorrente multifocal e de psoríase numa outra, sem, no entanto, ser possível provar nexos de causalidade com a administração do fármaco. Cefaleias, parestesias, rinite foram outros dos sintomas relatados. Este estudo não identificou causas para a falência terapêutica e também não utilizou controlo endoscópico ou com recurso a CF [16].

O Brazikumab e o Risankizumab são fármacos dirigidos exclusivamente à IL-23 (bloqueia a subunidade p19), que se encontram em ensaios clínicos de fase II em adultos. Num ensaio com 59 doentes com DC, o primeiro mostrou eficácia em 49,2% dos intervenientes ao fim de 8 semanas (contra 26,7% dos doentes no grupo a quem foi dado placebo, $p=0,001$), enquanto que com o segundo, 37% dos doentes que receberam o fármaco (600mg), mostraram resposta ao fim de 12 semanas ($p=0,025$). Nenhum deles se associou a efeitos adversos graves [19].

O Vedolizumab (VED), uma outra alternativa, é um anticorpo monoclonal contra a integrina $\alpha4\beta7$ na superfície dos linfócitos, que permite bloquear a migração destes para o tubo digestivo, impede a adesão ao endotélio e a entrada nos tecidos. O seu uso encontra-se aprovado para o tratamento de CU e DC moderada a grave em adultos desde 2014. Também tem vindo a ser utilizado *off-label* em doentes pediátricos. Parece ser mais eficaz no tratamento da CU do que na DC (eficácia de 50% vs 30%, após 6 semanas de tratamento), e mais demorado a surtir efeitos na DC. Em crianças as taxas de resposta variam entre os 42% e os 76%. Doentes com exposição prévia a agentes anti TNF tem menos probabilidade de responder. A maioria dos doentes nos estudos encontrava-se com doença refratária e a realizar CE. O facto de este ser um fármaco com ação mais localizada ao nível do tubo digestivo leva a que, teoricamente, os efeitos secundários sistémicos sejam reduzidos [19]. Um estudo de 2016, com 52 doentes com DII, 58% dos quais com DC, entre os 7 e os 17 anos, registou, após 14 semanas de tratamento taxas de remissão clínica (avaliada com os respetivos scores) de 76% e 42% (CU e DC respetivamente). A terapêutica com pelo menos um fármaco anti TNF já tinha falhado em 90% dos doentes deste estudo. A administração do VED foi endovenosa, nas semanas 0, 2 e 6 e seguidamente a cada 8 semanas (encurtada em alguns casos para 4). A dose foi variada, num máximo de 300mg. 77% dos doentes mantinham a toma de VED ao fim de 22 semanas. A percentagem de doentes a realizar CE às 0, 6 e 14 semanas foi de 56%, 35% e 24%. O estudo concluiu ainda que doentes com doença localizada ao cólon tinham maior probabilidade de responder ao fármaco e que doentes que não tinham tido contacto com o um fármaco anti TNF mais provavelmente respondiam ao VED (100% vs 45%, $p=0,004$). Não se registaram efeitos adversos [20]. Um outro estudo retrospectivo multicêntrico com 64 crianças (23 das quais com DC) com uma idade média de 14,5 anos, avaliou a percentagem de doentes em remissão sem CE ao fim de 14 semanas após a administração de VED, doses entre as 150 e as 300mg, terapêutica de manutenção

administrada a cada 8 semanas (em 4 casos reduzida para intervalos de 4 semanas, tendo resultado em remissão clínica num deles). A terapêutica com fármacos anti TNF já tinha falhado em todos os intervenientes. A percentagem de doentes com DC e CU em remissão clínica ao fim de 14 semanas foi 14% e 34%, respetivamente ($p=0,06$). Ao longo do *follow-up* (média de 24 semanas), 14 descontinuaram o tratamento, 13 devido à falta de eficácia e 1 devido a efeito adverso (prurido que cessou com a paragem do fármaco). No fim do *follow up* 24% dos doentes com DC e 39% com CU encontravam-se em remissão. O uso concomitante de imunomoduladores não levou a diferenças de eficácia estatisticamente significativas (37% vs 33%, $p=0,52$). A idade de diagnóstico, o sexo do doente, o tempo de duração da doença, o valor de PCR, a presença de doença perianal, localização da doença, ou o motivo da falência de terapêutica com fármaco anti TNF não influenciaram a resposta com o VED. Não se registaram recuperações de atrasos no crescimento, ou ganhos de peso estatisticamente significativas. Seis dos doentes realizaram controlo endoscópico da doença, num deles foi alcançada a recuperação da mucosa. Registou-se ainda uma diminuição significativa dos níveis de CF (medida em 25 das crianças com DC). 17% dos doentes com DC necessitaram de cirurgia durante o *follow up*. Concluiu-se ainda, que tal como nos estudos em adultos, o VED tem uma eficácia mais tardia nos casos de DC do que nos de CU. Em relação aos efeitos adversos, para além de prurido, registou-se um caso de otite e edema da órbita e um outro de dispneia (que acabou por resolver após optar-se por uma velocidade de administração mais lenta) [21]. Uma outra série de doze casos, sete dos quais com DC, seguidos durante 38 semanas, a quem foi administrado 6 mg/kg de VED, às 0, 2 e 6 semanas, para indução e depois a cada 4 ou 8 semanas para manutenção, registou um caso de reação de hipersensibilidade sistémica aquando da segunda toma, que levou a que abandonasse a terapêutica. Dos restantes seis, um deles estava em remissão completa ao fim de 14 semanas, e outros dois em remissão parcial. Nos restantes três a terapêutica foi descontinuada por falta de resposta. Nos doentes com CU registou-se remissão total ou parcial em todos, para além de uma resposta mais rápida, no entanto, um deles teve nova recaída ao fim de 38 semanas e com necessidade de cirurgia. Registou-se ainda, no grupo de doentes com DC, um aumento do peso, albumina sérica e hemoglobina. Alterações na altura dos doentes, ou nos valores de PCR não foram clinicamente significativos. De referir ainda a existência de dados recentes que defendem a eficácia e segurança da utilização de ciclosporinas ou tacrolimus como ponte para o tratamento com VED. [19]

O Natalizumab (NAT) é um fármaco com mecanismo de ação semelhante ao VED, mas de ação sistémica pois antagoniza também a integrina $\alpha 4\beta 1$, expressa no sistema nervoso central, tendo, por isso, maior risco de efeitos adversos, incluindo o risco de infeção pelo vírus JC, responsável pela leucoencefalopatia multifocal. Este, associado à falta de estudos que comprovem a segurança, leva a que seja um fármaco evitado no tratamento da DC, optando-se pelo VED. Foi encontrado apenas um estudo com oito intervenientes em idade pediátrica, dos quais quatro entraram em remissão ao fim de 10 semanas. O mesmo estudo não registou efeitos adversos, mesmo tendo em conta que quatro dos intervenientes tinham anticorpos positivos para o referido vírus [23].

O Abrilumab é um fármaco com o mesmo alvo terapêutico que o VED, que se encontra em ensaios clínicos de fase II em adultos. Mostrou eficácia e segurança para dosagens de 210mg, mas ainda sem resultados estatisticamente significativos. O Etrolizumab tem, também, a mesma integrina como alvo, mas há apenas ensaios de fase II para o tratamento de CU (com resultados que comprovam eficácia). Um estudo coorte mostrou que, ao fim de 14 semanas, doses de 105 mg semanais ou 210 mg nas semanas 0,2,4,8 e 12, levaram a remissões clínicas e endoscópicas de 20,8% e 24,8%. [19,24]

Existem ainda alguns fármacos de administração oral e com alvos específicos avaliados em ensaios clínicos. O Tofacitinib é um inibidor da via JK, bloqueando a sinalização de vias inflamatórias dependentes da IL2, IL4, IL6, IL7, IL9, IL15 e IL21. Resultados de fase IIb não foram encorajadores relativamente à doença de Crohn (ao contrário do sucedido com a CU). O Filgotinib é também um inibidor das JAK que demonstrou eficácia num ensaio clínico com 128 doentes adultos com DC (47% dos doentes encontravam-se em remissão ao fim de 10 semanas vs 23% dos doentes do grupo com placebo, $p=0,008$). O Mongersen é um fármaco (oligonucleotídeo) que bloqueia a proteína SMAD7, aumentada na DII e responsável por inibir vias que ativam o TGF- β . Apesar de mostrar eficácia em ensaios de fase II, o ensaio de fase III foi descontinuado. O Etrasimod e o Ozanimod são moduladores da esfingosina 1 fosfato, que impedem a diferenciação, maturação e migração de linfócitos e que se encontram atualmente em ensaios clínicos de fase III [15,19,24]

Conclusão

A DC em idade pediátrica adquire especial importância, não só pelas especificidades que possui como pelas implicações que estas terão ao longo da vida da criança ou adolescente. Como foi exemplificado pelo caso clínico apresentado, a resistência à terapêutica é uma realidade para a qual estão a ser tomadas medidas. O Ustekinumab e o Vedolizumab apresentam resultados limitados, mas promissores (apesar de o segundo parecer mais eficaz no tratamento da CU). É importante a realização de ensaios clínicos aleatorizados com um grande número de participantes pediátricos para garantir a eficácia e segurança dos fármacos nesta faixa etária, sem ser necessário basear as decisões clínicas apenas em dados extrapolados de estudos com adultos, casos clínicos isolados ou estudos retrospectivos. Simultaneamente, o crescente conhecimento da genética e fisiopatologia subjacente à DC permite desenvolver novos fármacos, com alvos terapêuticos específicos e menos efeitos secundários sistémicos. Além disso, é importante o desenvolvimento de meios complementares de diagnóstico que permitam fazer o seguimento da doença com técnicas o menos invasivas possíveis. Todas estas medidas visariam promover a redução das consequências da DC e permitir um normal desenvolvimento físico e psicossocial do maior número de crianças e adolescentes.

Agradecimentos

Ao Dr. José da Cunha por tão prontamente ter aceitado ser meu orientador, por me ter disponibilizado todos os dados e por ter acompanhado de forma tão presente a realização do trabalho final de mestrado.

A toda a estrutura da Clínica Universitária de Pediatria, nomeadamente à Paula Belmonte por agilizar de forma tão eficiente toda a componente burocrática e à Professora Ana Isabel Lopes por encorajar a realização de trabalhos nesta área disciplinar.

Agradeço ainda, tendo em conta as circunstâncias excecionais em que vivemos, a todos os elementos que autorizam e aos que tornam possível a defesa do trabalho por videoconferência.

Por último, à minha família, amigos e colegas pela paciência e pelo apoio demonstrado, não só ao longo da realização do trabalho, mas de todo o curso.

Bibliografia

- [1] - Conrad, M. A., & Rosh, J. R. (2017). Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatric Clinics*, 64(3), 577-591.
- [2] - Ashton, J. J., Ennis, S., & Beattie, R. M. (2017). Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 1(2), 147-158.
- [3] - Kelsen, J. R., & Baldassano, R. N. (2017). The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease. *Current opinion in pediatrics*, 29(5), 566-571.
- [4] - Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA pediatrics*, 169(11), 1053-1060.
- [5] - Almana, Y., & Mohammed, R. (2019). Current concepts in pediatric inflammatory bowel disease; IL10/IL10R colitis as a model disease. *International journal of pediatrics & adolescent medicine*, 6(1), 1.
- [6] - Malham, M., Jakobsen, C., Paerregaard, A., Virta, L. J., Kolho, K. L., & Wewer, V. (2019). The incidence of cancer and mortality in paediatric onset inflammatory bowel disease in Denmark and Finland during a 23-year period: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(1), 33-39.
- [7] - Nasiri, S., Kuenzig, M. E., & Benchimol, E. I. (2017). Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 26, No. 6, pp. 398-404). WB Saunders.
- [8] - Eloi, C., Foulon, G., Bridoux-Henno, L., Breton, E., Pelatan, C., Chaillou, E., ... & Tourtelier, Y. (2019). Inflammatory bowel diseases and school absenteeism. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 68(4), 541-546.
- [9] - Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., De Ridder, L., ... & Buderus, S. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795-806.
- [10]- Oliva, S., Thomson, M., de Ridder, L., Martín-de-Carpi, J., Van Biervliet, S., Braegger, C., ... & Bronsky, J. (2018). Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the porto IBD Group of the European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 67(3), 414-430.
- [11] - Chandrakumar, A., Georgy, M., Agarwal, P., W 't Jong, G., & El-Matary, W. (2019). Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 69(1), 82-87.
- [12] - Heida, A., Van de Vijver, E., van Ravenzwaaij, D., Van Biervliet, S., Hummel, T. Z., Yuksel, Z., ... & van Rheeunen, P. F. (2018). Predicting inflammatory bowel disease in

children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Archives of disease in childhood*, 103(6), 565-571.

[13] - Levine, A., Griffiths, A., Markowitz, J., Wilson, D. C., Turner, D., Russell, R. K., ... & Dubinsky, M. (2011). Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*, 17(6), 1314-1321.

[14] - Ruemmele, F. M., Veres, G., Kolho, K. L., Griffiths, A., Levine, A., Escher, J. C., ... & Buderus, S. (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(10), 1179-1207.

[15] - Baldwin, K. R., & Kaplan, J. L. (2017, December). Medical management of pediatric inflammatory bowel disease. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 26, No. 6, pp. 360-366). WB Saunders.

[16] - Chavannes, M., Martinez-Vinson, C., Hart, L., Kaniki, N., Chao, C. Y., Lawrence, S., ... & Jantchou, P. (2018). Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(5), 578-584.

[17] - Rinawi, F., Rosenbach, Y., Assa, A., & Shamir, R. (2016). Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(4), e34-e35.

[18] - Bishop, C., Simon, H., Suskind, D., Lee, D., & Wahbeh, G. (2016). Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(3), 348-351.

[19] - Weisshof, R., El Jurdi, K., Zmeter, N., & Rubin, D. T. (2018). Emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Advances in therapy*, 35(11), 1746-1762.

[20] - Singh, N., Rabizadeh, S., Jossen, J., Pittman, N., Check, M., Hashemi, G., ... & Dubinsky, M. C. (2016). Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 22(9), 2121-2126.

[21] - Ledder, O., Assa, A., Levine, A., Escher, J. C., De Ridder, L., Ruemmele, F., ... & Uhlig, H. H. (2017). Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(10), 1230-1237.

[22] - Schneider, A. M., Weghuber, D., Hetzer, B., Entenmann, A., Müller, T., Zimmermann, G., ... & Pichler, J. (2018). Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC gastroenterology*, 18(1), 140.

[23] - Singh, N., Deshpande, R., Rabizadeh, S., & Dubinsky, M. (2016). Real world experience with Natalizumab at a tertiary care pediatric IBD center. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(6), 863-866.

[24] - Biswas, S., Bryant, R. V., & Travis, S. (2019). Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's Disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.