



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Papel da Imagiologia no *Follow-up* da Doença de Crohn Pediátrica

Mariana Bazenga Baptista Jardim

Orientado por:

Dr.^a Sara Valério de Azevedo

Junho'2023

Resumo

Introdução: A Doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica e progressiva que afeta o trato gastrointestinal, tendo um impacto significativo no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes. Durante o diagnóstico e seguimento destes doentes são necessárias múltiplas avaliações. A avaliação imagiológica é um método não invasivo de avaliação da doença com impacto na decisão terapêutica.

Metodologia e objetivo: Estudo retrospectivo e longitudinal em doentes pediátricos diagnosticados com Doença de Crohn, seguidos num hospital terciário, num período de 10 anos. Realização de uma breve revisão da literatura sobre a DC pediátrica, com especial foco no papel da monitorização imagiológica. O estudo tem como objetivo a identificação das alterações imagiológicas da doença no momento do diagnóstico e um ano depois, bem como a avaliação a contribuição da imagiologia na abordagem terapêutica destes doentes.

Resultados: No momento do diagnóstico, a maioria dos doentes que realizaram exames imagiológicos apresentavam alterações sugestivas de doença ativa. Em 15,4% o exame de imagem contribuiu para a decisão terapêutica (doentes com doença estenosante e/ou fistulizante). Um ano após o diagnóstico, 61,5% dos doentes realizaram novos exames de imagem, e 1,9% repetiram os exames endoscópicos. Durante o primeiro ano de doença, 42,3% dos doentes sofreram pelo menos uma recaída e 36,5% necessitaram modificar a sua terapêutica. Dos doentes que fizeram modificações da terapêutica, os exames imagiológicos contribuíram para esta decisão em 31,6% dos casos. Nos doentes que tiveram de ser submetidos a intervenção cirúrgica, a imagiologia teve um impacto nessa decisão em 83,3%.

Conclusão: Este estudo demonstrou que os exames de imagem tiveram um papel significativo na abordagem das crianças com DC, com particular impacto na tomada de decisões relacionadas com a modificação da terapêutica e com a necessidade de intervenção cirúrgica.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Ressonância Magnética; Ecografia; Monitorização não invasiva; Pediatria

Abstract

Introduction: Crohn's disease is a chronic and progressive inflammatory condition that affects the gastrointestinal tract, with a significant impact on the growth and development of children and adolescents. Multiple assessments are required during the diagnosis and follow-up of these patients. Imaging evaluation is a non-invasive method for assessing the disease, with implications for therapeutic decision-making.

Methodology: Retrospective and longitudinal study in pediatric patients diagnosed with Crohn's disease, followed at a tertiary hospital over a period of 10 years. A brief literature review on pediatric Crohn's disease was preformed, with a special focus on the role of imaging monitoring. The aim of the study was to identify imaging changes of the disease at the time of diagnosis and one year later, as well as to assess the contribution of imaging in the therapeutic approach decision of these patients.

Results: At the time of diagnosis, the majority of patients who underwent imaging examinations presented changes compatible with active disease. In 15.4% of cases, the imaging study contributed to the therapeutic decision-making process (patients with stricturing and/or fistulizing disease). One year after diagnosis, 61.5% of patients underwent new imaging examinations, and 1.9% repeated endoscopic procedures. During the first year of the disease, 42.3% of patients experienced at least one relapse, and 36.5% required modifications in their therapy. Among patients who underwent therapy modifications, imaging contributed to these decisions in 31.6% of cases. In patients who required surgical intervention, imaging had an impact on this decision in 83.3% of cases.

Conclusion: This study demonstrated that imaging examinations played a significant role in the management of children with Crohn's disease, with a particular impact on decision-making regarding therapy modification and the need for surgical intervention.

Keywords: Crohn's Disease; Magnetic Resonance Imaging; Ultrasound; Non-invasive Monitoring; Pediatrics

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Índice de tabelas.....	5
Lista de abreviaturas	6
Agradecimentos.....	8
Introdução teórica	9
Epidemiologia	10
Fisiopatologia	11
Apresentação clínica	13
Abordagem diagnóstica	15
Classificação de Paris.....	15
<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)</i>	16
Avaliação analítica.....	16
Biomarcadores fecais	17
Exames endoscópicos.....	18
Exames imagiológicos	20
Abordagem terapêutica	27
Monitorização da resposta terapêutica	29
Seguimento	30
Materiais e métodos.....	32
Tipo de estudo	32
Objetivos	32
Critérios de inclusão e exclusão.....	32
Metodologia.....	32
Resultados	34
Características demográficas e apresentação clínica	34
Classificação de Paris	35
PCDAI	36
Tratamento	37
Terapêutica de indução.....	38
Terapêutica de manutenção	38
Avaliação analítica	39

Exames imagiológicos	40
Exames imagiológicos no diagnóstico.....	40
Exames imagiológicos um ano após o diagnóstico	43
Evolução da doença	45
Recaídas.....	45
Internamentos.....	46
Intervenção cirúrgica.....	46
Modificação da terapêutica	46
Discussão	48
Conclusão.....	53
Bibliografia.....	54
Anexos	62
Anexo 1 – Classificação de Paris – adaptado de Levine et al. (2011)	62
Anexo 2 – <i>Pediatric Crohn’s Disease Activity Index</i> – adaptado de J. S. Hyams et al. (1991).....	63
Anexo 3 – <i>Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease</i> – adaptado de Sipponen et al. (2010).....	65
Anexo 4 – Formulário de recolha de dados	66

Índice de tabelas

Tabela 1 - Características demográficas e apresentação clínica da doença (n=52) – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%).....	34
Tabela 2 - Classificação de Paris (n=52) – frequência (%)	35
Tabela 3 - PCDAI – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)	37
Tabela 4 - Terapêutica de indução e de manutenção (n=52) – frequência (%)	37
Tabela 5- Avaliação analítica – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)	39
Tabela 6 - Exames imagiológicos efetuados – frequência (valor absoluto)	40
Tabela 7 - Alterações imagiológicas no momento do diagnóstico – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)	41
Tabela 8 - Alterações imagiológicas um ano após o diagnóstico – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)	43
Tabela 9 - Evolução da doença no primeiro ano após o diagnóstico (n=52) – frequência (%).....	45
Tabela 10 - Motivo da modificação da terapêutica de manutenção (n=20) - frequência (%).....	47

Lista de abreviaturas

Anti-TNF – *Anti-tumor necrosis factor*

5- ASA – Ácidos aminosalicilatos

ASCA – anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*

CDAI – *Crohn Disease Activity Index*

CDEIS – *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*

CDMI – *Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index*

CF – Calprotectina Fecal

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DWI – *Diffusion-weighted imaging*

ECCO – *European Crohn's and Colitis Organisation*

Entero-RM – Enterografia por Ressonância Magnética

ESPGHAN – *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

HSM – Hospital Santa Maria

LT – Ligamento de Treitz

MaRIA – *Magnetic Resonance Index of Activity*

MaRIAs – *Simplified MaRIA*

NEE – Nutrição entérica exclusiva

PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*

PCR – Proteína C Reativa

Q1 – Primeiro quartil

Q3 – Terceiro quartil

RM – Ressonância Magnética

SES-CD – *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*

TC – Tomografia Computorizada

TGI – Trato gastrointestinal

TNF- α – *Tumor necrosis factor alpha*

VS – Velocidade de sedimentação

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.^a Sara Azevedo, por toda a disponibilidade, orientação e paciência durante todo este processo. A sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Não posso igualmente deixar de mencionar a minha família e amigos, que sempre me apoiaram ao longo destes anos.

Introdução teórica

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal (TGI) que engloba três entidades de acordo com as suas características: Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU) e, sempre que não é possível classificar claramente como DC ou CU, DII não classificada (Day et al., 2012; Rosen et al., 2015).

Esta patologia está associada a elevada morbimortalidade, traduzindo-se em custos substanciais para os sistemas de saúde (Ng et al., 2017).

Apesar dos conhecimentos relativos à fisiopatologia da DII, a sua etiologia ainda não é totalmente conhecida e não existem tratamentos curativos para a mesma (Day et al., 2012). Sabe-se contudo que a base fisiopatológica desta doença compreende interações complexas entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e alterações da microbiota intestinal, que provocam uma resposta imune desregulada (Ananthkrishnan, 2015; Torres et al., 2017).

A DC é uma doença progressiva, que alterna entre fases de remissão e de recaída, podendo afetar qualquer segmento do TGI, mas envolvendo mais frequentemente o íleo terminal e o cólon (D'amico et al., 2020; Torres et al., 2017).

Tipicamente, o envolvimento do TGI ocorre de forma segmentar, assimétrica e transmural, podendo os doentes apresentar um fenótipo inflamatório ou complicações como estenoses, fístulas e abscessos (Torres et al., 2017).

A inflamação crónica e reparação tecidual cíclicas associadas a esta patologia podem provocar fibrose dos tecidos e conseqüentemente levar a estenose e obstrução intestinal (Danese et al., 2017). Adicionalmente, lesões transmurais graves podem evoluir para fístulas e abscessos (Danese et al., 2017).

O curso clínico desta patologia é altamente variável (Kruis et al., 2013). No entanto, em idade pediátrica a DC apresenta, em regra, um curso de doença mais complicado, em comparação com os adultos (Ruemmele et al., 2014). Deste modo, o potencial impacto desta patologia no crescimento, desenvolvimento pubertário e emocional, torna necessário a definição de estratégias de abordagem terapêutica para os doentes em idade pediátrica (Ruemmele et al., 2014).

O objetivo do tratamento é o controlo sustentado da inflamação intestinal e a monitorização de potenciais complicações da doença e efeitos adversos da terapêutica (Oliveira & Monteiro, 2017). O início precoce do tratamento com fármacos modificadores da doença pode permitir um controlo adequado da sua atividade, prevenir a progressão, evitar lesões irreversíveis e permitir restaurar a qualidade de vida normal do doente (Danese et al., 2017).

Epidemiologia

A prevalência da DC tendo vindo a aumentar ao longo dos anos na maioria dos países (Ng et al., 2017) e, embora seja mais elevada em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento (Ananthakrishnan, 2015; Ng et al., 2017; Torres et al., 2017), a incidência desta patologia tem vindo a aumentar marcadamente nestes últimos países (Ng et al., 2017).

Cerca de 20% a 30% dos doentes com DII são diagnosticados na infância ou adolescência (Fuller, 2019; Oliveira & Monteiro, 2017).

O pico de incidência da DII pediátrica ocorre na adolescência, no entanto, em cerca de 4% o diagnóstico é feito antes dos cinco anos e em 18% antes dos 10 anos de idade (Rosen et al., 2015).

A prevalência e a incidência da DII com início na idade pediátrica, à semelhança da DII no adultos, é superior no norte da Europa e América do Norte e inferior no sul da Europa, Ásia e Médio Oriente, contudo, estudos relativos à epidemiologia da DII pediátrica são ainda escassos (Kuenzig et al., 2022).

A prevalência da DC pediátrica é de 2,5 a 11,4 por 100.000 (Krziesiek et al., 2020), sendo que a incidência nesta população tem vindo a aumentar (Dillman et al., 2016; Kuenzig et al., 2022). Adicionalmente, estudos recentes demonstram que países com elevada prevalência de DC apresentaram também um aumento marcado da incidência da doença com início em idades muito precoces (inferior a 6 anos) (Kuenzig et al., 2022).

A DC com início na idade pediátrica é geralmente mais extensa e associada a um curso da doença mais agressivo (Fuller, 2019; Oliveira & Monteiro, 2017; Rinawi et al., 2016;

Ruemmele et al., 2014). O risco cumulativo de progressão para doença complicada é similar ao dos adultos mas, devido ao início mais precoce, os doentes com DC com início em idade pediátrica são mais frequentemente submetidos a cirurgia mais cedo, na idade adulta (Ruemmele et al., 2014).

No momento do diagnóstico, aproximadamente 62% das crianças com DC apresentam doença com comportamento inflamatório, enquanto 15% apresentam doença estenosante e 23% penetrante. Os doentes com comportamento inflamatório aquando do diagnóstico têm uma probabilidade de 7,6%, 27,5% e 42% de desenvolver doença estenosante e/ou penetrante após um, cinco e dez anos, respetivamente (Lovasz et al., 2013).

Fisiopatologia

A DC resulta da interação entre diversos fatores (designadamente suscetibilidade genética, fatores ambientais e microflora intestinal), que provocam uma resposta imune anormal da mucosa do TGI e levam a compromisso da função de barreira epitelial (Torres et al., 2017).

Pensa-se que a inflamação intestinal é despoletada por uma resposta imune desregulada contra as bactérias comensais do intestino, devido a uma predisposição genética (Oliveira & Monteiro, 2017). Adicionalmente, a fisiopatologia desta doença parece ser influenciada também por fatores ambientais, nomeadamente pelo efeito da dieta e pelo uso de antibióticos na função de barreira epitelial e na biodiversidade da microbiota intestinal (Oliveira & Monteiro, 2017).

Fatores genéticos

Cerca de 12% dos doentes com DC têm história familiar desta patologia (Torres et al., 2017). Adicionalmente, estima-se que o risco relativo de desenvolver DII em familiares em primeiro grau de doentes com DC varie entre 5% a 8% (Ananthakrishnan, 2015).

Foram identificados vários alelos com associação a DII e específicos para DC, no entanto, apenas cerca de 13% da transmissibilidade da doença consegue ser explicada através de

variações genéticas, destacando-se assim o papel da epigenética e de fatores ambientais na fisiopatologia desta doença (Torres et al., 2017).

A DII pediátrica está mais frequentemente associada a história familiar positiva (Day et al., 2012), sendo que cerca de 19-41% das crianças com DII apresentam história familiar desta patologia (Oliveira & Monteiro, 2017). Em comparação, apenas cerca de 5-10 % dos doentes com doença com início na idade adulta apresentam história familiar (Oliveira & Monteiro, 2017).

Crianças com DII com início em idade muito precoce (antes dos seis anos) têm maior risco de doença provocada por alterações monogénicas (Fuller, 2019). Deste modo, é particularmente importante excluir doença monogénica em doentes com início dos sintomas em idade precoce, afeção de vários membros da família ou casos de consanguinidade, falência da terapêutica convencional, alterações endócrinas, infeções recorrentes ou febre inexplicável, doença perianal grave, síndrome de ativação macrofágica, linfocitose hemofagocítica, obstrução ou atresia do intestino, lesões ou alterações cutâneas, dentárias ou capilares ou que apresentem tumores (Fuller, 2019).

Fatores ambientais

Tem-se verificado um aumento acentuado da incidência da DC em países anteriormente classificados como de baixo risco, particularmente a partir do momento em que esses países adotaram estilos de vida semelhantes ao ocidental (Ananthkrishnan, 2015; Torres et al., 2017).

O consumo de tabaco está associado a uma duplicação do risco de desenvolvimento de DC e a cessação tabágica associa-se a menor número de recaídas em comparação com doentes que mantêm os hábitos tabágicos (Ananthkrishnan, 2015; Torres et al., 2017).

Certos medicamentos e fatores dietéticos poderão estar potencialmente associados a um aumento do risco de desenvolver DC (Ananthkrishnan, 2015; Torres et al., 2017). No entanto, apesar dos estudos realizados, ainda não está provada uma associação causal entre muitos dos fatores ambientais e a DC. Adicionalmente, a influência destes fatores ambientais não foi identificada de forma unânime nas diferentes populações (Torres et al., 2017).

Microbiota

Doentes com DII apresentam alterações na microbiota intestinal, nomeadamente uma redução da diversidade de organismos, quando comparados com indivíduos saudáveis (Ananthkrishnan, 2015; Rosen et al., 2015). Os doentes com DC apresentam geralmente uma diminuição das bactérias *Bacteroides* e *Firmicutes* e um aumento de *Gammaproteobacteria* e *Actinobacteria* (Kostic et al., 2014; Torres et al., 2017). Podem também apresentar um aumento de *Escherichia coli* aderente-invasiva associada à mucosa, que provoca a secreção de quantidades elevadas de *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (Torres et al., 2017). Tipicamente há também uma diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii*, uma bactéria comensal com propriedades anti-inflamatórias (Ananthkrishnan, 2015; Torres et al., 2017). No entanto, não há evidência que nenhum organismo específico cause DII (Oliveira & Monteiro, 2017).

Sistema imune intestinal

Defeitos da função barreira da parede intestinal, nomeadamente disrupções na “zona tampão”, podem levar a translocação bacteriana e aumento do risco de DII (Torres et al., 2017). Estas alterações podem ser causadas pela dieta ocidental ou por mutações genéticas (Torres et al., 2017).

Apresentação clínica

A DC pode ter apresentações clínicas muito heterogéneas, cujos sintomas dependem da localização da doença, do seu comportamento e da gravidade da inflamação (Day et al., 2012; Torres et al., 2017).

A apresentação da DII na idade pediátrica difere da sua apresentação na idade adulta, nomeadamente em termos de localização e progressão da doença (Day et al., 2012). Nas crianças, a DC afeta mais frequentemente o íleo terminal e o cólon (Dillman et al., 2016). No entanto, a localização e extensão da doença tende a variar de acordo com a idade de início da patologia, sendo que em idades muito precoces predomina a colite isolada e após os 10 anos de idade é mais frequente a doença ileal (Levine et al., 2011). Relativamente ao TGI superior, este está afetado em mais de metade dos doentes

pediátricos (Day et al., 2012). A região perianal está atingida em até 49% dos doentes pediátricos (Dillman et al., 2016).

Os sintomas mais típicos da DC pediátrica são dor abdominal, diarreia e perda de peso, no entanto, consoante a localização da doença, poderão apresentar sintomas gastrointestinais diversos (Day et al., 2012). A tríade clássica de dor abdominal, diarreia e perda de peso ocorre apenas em aproximadamente 25% dos doentes (Levine et al., 2014).

Adicionalmente a doença pode apresentar-se com sintomas menos típicos, como atraso no crescimento, atraso da puberdade ou apresentação inicial com manifestações extraintestinais, o que pode contribuir para um atraso no diagnóstico (Day et al., 2012). Em cerca de 22% dos doentes pediátricos, a DII apresenta como manifestação inicial predominante atraso de crescimento, anemia, doença perianal ou outras manifestações extraintestinais (Rosen et al., 2015), que estão presentes no diagnóstico em 6% a 23% das crianças e são mais frequentes em idades superiores a seis anos (Levine et al., 2014).

A DC apresenta-se com diferentes fenótipos, nomeadamente inflamatório, penetrante, estenosante ou um fenotipo combinado (Rosen et al., 2015). Pensa-se que a persistência de inflamação subclínica nos períodos de remissão clínica poderá ser responsável pelo desenvolvimento de complicações (como estenoses, fístulas e abscessos) e pelo dano intestinal progressivo (Torres et al., 2017).

Em muitos doentes, parece haver tendência para uma progressão da doença ao longo dos anos, nomeadamente de doença com comportamento não estenosante e não penetrante para doença com comportamento estenosante e/ou penetrante (Thia et al., 2010). Adicionalmente, na idade pediátrica, contrariamente ao que ocorre na idade adulta, parece haver tendência para extensão da localização da doença ao longo do tempo (Levine et al., 2011).

Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da DII deve ser baseado na história clínica, exame objetivo, exames laboratoriais, endoscópicos (esofagogastroduodenoscopia e ileocolonosopia com histologia) e imagiológicos (Levine et al., 2014; Mentzel et al., 2014).

Na suspeita de DII, em particular em idade pediátrica, é muito importante excluir infeções entéricas como causa da sintomatologia, preferencialmente antes da realização da endoscopia (Levine et al., 2014). No entanto, a identificação de um agente infeccioso não exclui obrigatoriamente o diagnóstico de DII, uma vez que o primeiro episódio ou uma agudização da doença podem ser provocados por uma infeção entérica (Levine et al., 2014).

O diagnóstico da DC pode ser mais difícil em casos de doença com início antes dos dois anos de idade e em casos de doença localizada predominantemente no cólon, uma vez que pode confundir-se com CU ou DII não classificada (Levine et al., 2014).

Após o diagnóstico de DC é essencial caracterizar a atividade, gravidade, extensão e comportamento da doença (Torres et al., 2017).

A atividade da doença (ligeira, moderada ou grave) depende da resposta à terapêutica, presença de malnutrição, desidratação, toxicidade sistémica, dor, massas ou obstruções abdominais, grau de perda de peso e grau de anemia (Torres et al., 2017).

A gravidade da doença baseia-se nos efeitos da doença, complicações, ressecções cirúrgicas cumulativas, incapacidade provocada pela doença, carga inflamatória e curso da doença (Torres et al., 2017).

Classificação de Paris

A Classificação Paris (Anexo 1) permite uma classificação fenotípica da DC em idade pediátrica, classificando-a segundo a idade aquando do diagnóstico, a localização da doença, o seu comportamento e a presença de atraso do crescimento (Levine et al., 2011).

Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

O *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) (Anexo 2) avalia a atividade da DC e é mais preciso na avaliação da doença pediátrica em comparação com o *Crohn Disease Activity Index* (CDAI), que é utilizado na avaliação da doença em adultos (J. Hyams et al., 2005).

Esta escala varia entre zero e 100 pontos (Anexo 2), sendo que pontuações mais elevadas indicam maior atividade da doença. Uma diminuição do PCDAI igual ou superior a 12,5 após intervenção terapêutica reflete uma resposta clínica significativa (J. Hyams et al., 2005).

Apesar da melhoria clínica ser um fator importante para a qualidade de vida, não é um marcador fidedigno da gravidade endoscópica da doença. Assim, o PCDAI é um mau marcador da gravidade da doença e um mau preditor do sucesso da terapêutica, não devendo, por isso, ser utilizado para decidir alterações da terapêutica nem como marcador de sucesso terapêutico (Zubin & Peter, 2015).

Avaliação analítica

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, marcadores inflamatórios, albumina, transaminases e gama glutamil transferase (Day et al., 2012; Fuller, 2019; Levine et al., 2014; Oliveira & Monteiro, 2017; Rosen et al., 2015). Adicionalmente, pode ainda ser necessário realizar estudo do ferro e doseamento dos níveis de vitamina B12, folato e vitamina D (Day et al., 2012). Os anticorpos estão presentes em cerca de 60-70% dos doentes com DC, sendo o mais prevalente o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (Levine et al., 2014; Torres et al., 2017).

No entanto, é de ressaltar que uma avaliação laboratorial normal não exclui DII (Day et al., 2012; Levine et al., 2014; Oliveira & Monteiro, 2017; Rosen et al., 2015), acontecendo em cerca de 10% a 20% dos doentes (Rosen et al., 2015), especialmente em casos de doença ligeira (Oliveira & Monteiro, 2017).

Relativamente às proteínas de fase aguda, a proteína C reativa (PCR) é um biomarcador utilizado para monitorizar a atividade da doença, no entanto, verifica-se uma má correlação desta com os achados endoscópicos (Torres et al., 2017).

Em doentes com diagnóstico estabelecido de DII, concentrações séricas de PCR iguais ou superiores a 5 mg/L (0,5 mg/dL), identificam recorrência endoscópica da doença, com elevada especificidade (Mosli et al., 2015). Porém, uma elevação das concentrações séricas de PCR não é específica de inflamação intestinal, podendo ser causada por outra doença inflamatória sistémica (Mosli et al., 2015).

A PCR é superior ao PCDAI como marcador não invasivo de inflamação intestinal, sendo a normalização desta um alvo terapêutico importante (Zubin & Peter, 2015). No entanto, uma descida deste parâmetro após o início da terapêutica é insuficiente para detetar remissão endoscópica da doença, verificando-se que muitas crianças com remissão clínica e normalização da PCR apresentam ainda lesões visualizáveis por endoscopia (Zubin & Peter, 2015).

É de salientar que as proteínas de fase aguda têm baixa sensibilidade para detetar inflamação intestinal ativa. Até um terço das crianças com DII apresentam níveis normais de PCR e de velocidade sedimentação (VS) apesar de terem evidência endoscópica de atividade inflamatória (Foster et al., 2019). Assim, concentrações séricas de PCR normais não permitem excluir presença de doença ativa (Mosli et al., 2015).

Biomarcadores fecais

Os biomarcadores fecais, nomeadamente a Calprotectina fecal (CF) e a Lactoferrina são cada vez mais utilizados como rastreio e para avaliar a atividade da DII (Menees et al., 2015; Torres et al., 2017).

A CF é um marcador mais preciso para inflamação intestinal do que marcadores inflamatórios séricos como a PCR e a VS (Crawford et al., 2021; Koninckx et al., 2021), sendo um bom preditor de recaídas clínicas da doença (Foster et al., 2019).

Na DC, a CF correlaciona-se com a atividade endoscópica da doença e é um biomarcador útil para monitorizar a atividade da doença, avaliar a resposta à terapêutica, prever recaídas clínicas e recaídas após cirurgia (Menees et al., 2015; Torres et al., 2017).

Apesar deste biomarcador se correlacionar com a atividade endoscópica da DII, os valores específicos de CF associados aos vários níveis de gravidade da doença ainda não são consensuais (Crawford et al., 2021).

No geral, doseamentos de CF inferiores a 250 µg/g são um marcador fidedigno de cicatrização endoscópica da mucosa do TGI e doseamentos iguais ou superiores a 250 µg/g associam-se a aumento do risco de recaída clínica da doença (Foster et al., 2019).

No entanto, o nível a partir do qual está associada inflamação da mucosa pode variar entre 50 e 250 µg/g e, num estadio pós-operatório, concentrações superiores a 100 µg/g associam-se a elevada probabilidade de recorrência endoscópica (Torres et al., 2017).

É ainda importante destacar que, habitualmente, os níveis de CF nas crianças são superiores aos dos adultos, especialmente em crianças com idade inferior a quatro anos (Koninckx et al., 2021). Assim, valores de CF inferiores a 200 µg/g são menos fidedignos na deteção de remissão endoscópica da doença em idade pediátrica, verificando-se frequentemente concentrações de CF superiores a 200 µg/g em doentes pediátricos com remissão clínica, bioquímica e endoscópica (Zubin & Peter, 2015). Assim, uma descida dos níveis de CF superior a 50% após a terapêutica de indução é mais fidedigna na deteção de remissão da doença (Zubin & Peter, 2015).

Os doseamentos da CF, na DC pediátrica devem ser realizados na remissão clínica por rotina de forma a prever recaídas da doença (Foster et al., 2019). Deve ainda ser avaliada a tendência dos níveis de CF e não apenas os seus valores isolados (Foster et al., 2019).

A elevação da CF ocorre até cerca de três meses antes da recaída sintomática, pelo que uma avaliação deste biomarcador a cada três meses permite efetuar ajustes atempados da terapêutica, reduzindo as recaídas, melhorando a qualidade de vida e diminuindo os custos relacionados com a doença (Foster et al., 2019).

Exames endoscópicos

O diagnóstico definitivo de DII é feito com recurso a exames endoscópicos com observação de alterações histológicas, geralmente em associação com exames imagiológicos (Day et al., 2012). Durante a realização dos exames endoscópicos, devem ser obtidas múltiplas biópsias de todas as secções visualizadas do trato gastrointestinal, mesmo na ausência de lesões macroscópicas (Levine et al., 2014; Oliva et al., 2018).

No entanto, é de ressaltar que a avaliação endoscópica convencional (esofagogastroduodenoscopia e ileocolonosopia) não permite a avaliação da maior parte do intestino delgado (Dillman et al., 2016).

Os exames endoscópicos são importantes para monitorização da atividade da doença (Torres et al., 2017). Está recomendada a avaliação endoscópica da mucosa intestinal antes de alterações major da terapêutica, em doentes sintomáticos em que não é claro se os sintomas estão relacionados com atividade inflamatória, e durante a remissão clínica da DC, para confirmar cicatrização da mucosa (Oliva et al., 2018).

É recomendada a utilização de *scores* de classificação da doença, de modo a permitir comparação entre as várias avaliações do doente (Torres et al., 2017).

Os principais *scores* recomendados para a classificação endoscópica são o *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) ou o *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) (Oliva et al., 2018).

O CDEIS avalia cinco segmentos intestinais: o reto, o cólon esquerdo (incluindo o cólon sigmoide), o cólon transverso, o cólon direito e o íleo (Khanna et al., 2016). Para cada um dos segmentos intestinais, avalia a presença de úlceras superficiais, úlceras profundas, extensão da mucosa envolvida pela doença, extensão da mucosa ulcerada e presença de estenoses ulceradas ou não ulceradas (Sipponen et al., 2010).

Entre as desvantagens do CDEIS encontra-se o facto de a sua aplicação ser demorada, complicada e não adequada para utilização por rotina na prática clínica (Sipponen et al., 2010).

O SES-CD (Anexo 3) pontua quatro variáveis para cada um dos cinco segmentos intestinais avaliados, nomeadamente a presença e tamanho das úlceras, a extensão da superfície ulcerada, a extensão da mucosa afetada pela doença e a presença e tipos de estenoses (Sipponen et al., 2010).

O SES-CD correlaciona-se de forma significativa com o CDEIS, o mesmo acontecendo com as alterações de ambos ao longo do tratamento, pelo que, na prática clínica, o SES-CD pode substituir o CDEIS na classificação da atividade endoscópica da doença (Sipponen et al., 2010).

Adicionalmente, tanto o CDEIS como o SES-CD correlacionam-se com os biomarcadores fecais, nomeadamente com a CF e a lactoferrina (Sipponen et al., 2010).

Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos permitem detetar alterações subtis sugestivas de inflamação intestinal, bem como complicações extraintestinais como fístulas, abscessos intra-abdominais e pneumoperitoneu (Oliveira & Monteiro, 2017).

Uma vez que os exames imagiológicos são testes não invasivos, são uma ferramenta ideal para avaliar a atividade da doença e a resposta ao tratamento (Oliveira & Monteiro, 2017).

Cerca de 70% dos doentes apresentam lesões no intestino delgado e cerca de 15% das crianças apresentam doença exclusivamente localizada neste órgão (Krziesiek et al., 2020). Deste modo, é recomendado o estudo de todo o TGI na abordagem da DC (Krziesiek et al., 2020).

Enterografia por Ressonância Magnética (Entero-RM)

A Enterografia por Ressonância Magnética (Entero-RM) é atualmente o exame imagiológico preferido para o diagnóstico da DII pediátrica (Dillman et al., 2016; Levine et al., 2014; Oliveira & Monteiro, 2017). Este exame tem capacidade de detetar envolvimento do intestino delgado, alterações inflamatórias da parede intestinal e complicações da doença (Levine et al., 2014; Oliveira & Monteiro, 2017), possibilitando a deteção de alterações patológicas que não são acessíveis pela endoscopia (Krziesiek et al., 2020).

Na fase aguda da doença, a Entero-RM permite visualizar possíveis espessamentos, edema e alterações da estratificação da parede intestinal, ulcerações, aumento da captação de contraste endovenoso, hipervascularização mesentérica e presença de adenopatias (Krziesiek et al., 2020). Na fase crónica, permite detetar a presença de fibrose, estenoses e proliferação da gordura mesentérica (Krziesiek et al., 2020). Adicionalmente, possibilita a identificação de complicações extraintestinais como abscessos e fístulas (Krziesiek et al., 2020).

A Entero-RM tem também um papel importante no planeamento da abordagem terapêutica e no seguimento do doente, permitindo a determinação da extensão e atividade da doença e correlacioná-las com *scores* de atividade clínica (como o PCDAI) e endoscópica (como o SES-CD) (Krziesiek et al., 2020).

A inflamação da mucosa pode ser detetada através de espessamentos da parede intestinal, aumento do realce da parede intestinal com a injeção de contraste, ingurgitamento dos vasos mesentéricos (“sinal do pente”), presença de adenopatias e/ou infiltração da gordura mesentérica (Levine et al., 2014), alterações que se associam à presença de lesões endoscópicas (Ordás et al., 2019).

Na presença de uma adequada distensão das ansas intestinais, uma redução do diâmetro do lúmen intestinal deve levantar a suspeita de estenose, provocada pela afeção crónica de segmentos intestinais pela DC (Mentzel et al., 2014). Adicionalmente, as fístulas podem ser identificadas pela sua apresentação como trajetos contendo fluído e com realce periférico associado (Levine et al., 2014).

A Ressonância Magnética (RM) é o *gold standard* para avaliação das complicações perineais da doença (Mentzel et al., 2014). Doentes com fístulas e/ou abscessos perianais devem ser avaliados por RM pélvica, de modo a avaliar e delinear corretamente os tratos fistulosos (Torres et al., 2017). Assim, é recomendada a realização de RM pélvica em todos os doentes com DC e suspeita ou envolvimento perianal comprovado (Levine et al., 2014).

Entre as vantagens da RM encontram-se a ausência de radiação ionizante, uma melhor resolução dos tecidos moles e a capacidade de obtenção de imagens multiplanares (Mentzel et al., 2014), assim como uma baixa incidência de efeitos adversos relacionados com o contraste endovenoso utilizado (Rimola et al., 2011). A RM apresenta também uma elevada sensibilidade (67-84%) e especificidade (76-90%) na avaliação desta patologia (Krziesiek et al., 2020).

No entanto, existem algumas dificuldades na utilização desta técnica na idade pediátrica, nomeadamente em crianças em idade pré-escolar, devido a colaboração

reduzida (Mentzel et al., 2014). Adicionalmente, podem ocorrer artefactos nas imagens resultantes de movimentos intestinais, respiratórios ou do doente (Mentzel et al., 2014).

Existem diversos *scores* para classificar a DC através de RM, no entanto, ainda nenhum deles é globalmente aceite (D'amico et al., 2020). Entre os mais utilizados encontram-se o *Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA)*, o *Simplified MaRIA (MaRIAs)*, o *London Score*, o *Nancy Score* e o *Clermont Score* (D'amico et al., 2020). Salienta-se que atualmente nenhum *score* está validado e aprovado para monitorização da doença em doentes pediátricos (Herman et al., 2022).

O *MaRIA Score* avalia a espessura, a intensidade do sinal após administração de contraste e o aumento relativo do realce da parede intestinal com contraste, a presença de edema, úlceras, pseudopólipos e aumento dos gânglios linfáticos (D'amico et al., 2020).

Este *score* permite aferir a inflamação de seis segmentos: íleo terminal, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide e reto) (Rimola et al., 2011). Para calcular o *score* de inflamação de cada segmento é utilizada a seguinte fórmula: $(1,5 * \text{espessamento máximo da parede intestinal}) + (0,02 * \text{aumento relativo do contraste da parede intestinal}) + (5 * \text{edema da parede intestinal em ponderação T2}) + (10 * \text{presença de ulceração})$ (Dillman et al., 2016; Herman et al., 2022; Rimola et al., 2011).

Um *score* segmentar igual ou superior a sete identifica segmentos intestinais com doença ativa e um *score* segmentar igual ou superior a 11 identifica segmentos intestinais com doença grave, nomeadamente lesões ulcerativas (Rimola et al., 2011).

A soma do *MaRIA score* desses seis segmentos intestinais corresponde ao *score* global e correlaciona-se com o CDEIS (Dillman et al., 2016; Rimola et al., 2011) e com o SES-CD (D'amico et al., 2020; Herman et al., 2022). Correlaciona-se ainda de forma fraca a moderada com o PCDAI (Herman et al., 2022).

O *MaRIA Score* é fidedigno na avaliação da resposta à terapêutica em doentes com DC (Dillman et al., 2016; Ordás et al., 2019). No entanto, a sua aplicação é trabalhosa e

demorada (D'amico et al., 2020; Ordás et al., 2019), não avalia o comprimento do TGI afetado pela doença (D'amico et al., 2020) e não tem em conta complicações extraintestinais (Herman et al., 2022).

É de destacar que, uma vez que os segmentos normais são contabilizados no *score* global, este é subestimado em doentes que foram submetidos a resseção de segmentos intestinais (Herman et al., 2022; Ordás et al., 2019).

Na população pediátrica destaca-se ainda uma menor correlação entre o *MaRIA Score* segmentar e o SES-CD, uma vez que nos estudos pediátricos não foi administrado o enema retal tipicamente administrado para a aplicação deste *score* (Herman et al., 2022).

O *MaRIAs Score* avalia o espessamento da parede intestinal, o edema mural e as ulcerações da mucosa, tal como o *score* original, e avalia também a densificação da gordura (D'amico et al., 2020).

Para calcular o *MaRIAs Score* é utilizada a seguinte fórmula para cada um dos segmentos intestinais mencionados anteriormente: (1*espessura da parede intestinal superior a 3 mm) + (1*edema) + (1*realce da gordura mesentérica) + (2*úlceras) (Herman et al., 2022; Ordás et al., 2019). *Scores* iguais ou superiores a um identificam segmentos com DC ativa com 90% de sensibilidade e 81% de especificidade e *scores* iguais ou superiores a dois identificam lesões graves (úlceras) com 85% de sensibilidade e 92% de especificidade (Ordás et al., 2019).

Não foram encontradas diferenças na precisão diagnóstica entre o *MaRIAs Score* e o *MaRIA Score* original (Ordás et al., 2019). O *MaRIAs Score* correlaciona-se fortemente com o CDEIS e com o *score* original (D'amico et al., 2020; Ordás et al., 2019). Tal como o *score* original, o *MaRIAs Score* deteta com precisão as alterações das lesões em resposta à terapêutica instituída e é tão fidedigno como a endoscopia para avaliar a cicatrização da mucosa (Ordás et al., 2019). Após intervenção terapêutica, uma redução do *MaRIAs Score* global igual ou superior a 50% associa-se a resposta endoscópica com uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 80% (Ordás et al., 2019).

Entre as vantagens do *MaRIAs Score* encontra-se o facto de o *score* global não ser subestimado em doentes submetidos a ressecção intestinal pois, contrariamente ao *score* original, os segmentos normais são pontuados com zero (Ordás et al., 2019). Adicionalmente, a aplicação deste *score* não necessita da administração de contraste paramagnético (Ordás et al., 2019) e o tempo necessário para a sua aplicação é significativamente menor que o tempo necessário para a aplicação do *score* original (D'amico et al., 2020; Ordás et al., 2019).

No que toca ao *Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index* (CDMI), também conhecido como *London Score*, baseia-se na correlação entre os achados da Entero-RM e a histologia, para avaliação da DC não perfurante do intestino delgado (D'amico et al., 2020).

A principal limitação do CDMI é que apenas avalia alterações no íleo terminal e não no intestino delgado completo (Herman et al., 2022). Adicionalmente, não avalia a extensão da doença (D'amico et al., 2020) nem eventuais manifestações extraintestinais (Herman et al., 2022).

Relativamente ao *Nancy Score*, este avalia seis variáveis, nomeadamente a hiperintensidade em ponderações DWI (*Diffusion-weighted imaging*), o realce rápido com a administração de gadolínio, a diferenciação entre o complexo mucosa-submucosa e *muscularis propria*, o espessamento da parede intestinal, o edema e a presença de ulcerações em seis segmentos intestinais (reto, cólon sigmoide, cólon esquerdo, cólon transversal, cólon direito, íleo) (D'amico et al., 2020). Este *score* correlaciona-se com o SES-CD e CDEIS, e consegue prever de forma precisa a cicatrização da mucosa e o risco de cirurgia (D'amico et al., 2020).

Por último, O *Clermont Score* relaciona-se fortemente com o *MaRIA Score* na DC localizada no íleo mas não na doença localizada no cólon (D'amico et al., 2020; Ordás et al., 2019). Adicionalmente, a sua aplicação é demorada e é de difícil reprodução (D'amico et al., 2020).

Deste modo, entre os *scores* disponíveis para avaliação da DC por RM, é recomendado que, na prática clínica, seja dada preferência ao *MaRIAs Score* e ao *Nancy Score* (D'amico et al., 2020).

Tomografia computadorizada (TC)

A utilização da Tomografia Computorizada (TC) deve ser cautelosa, devendo ser balanceados os benefícios deste exame com os riscos de exposição a radiação (Fuller, 2019). Quando necessária, deve ser realizada utilizando o mínimo de radiação possível, uma vez que estes doentes estão em risco de exposição repetida a radiação ionizante, principalmente quando diagnosticados em idades precoces (Fuller, 2019).

É de ressaltar, no entanto, que a avaliação do intestino delgado por estudo convencional com bário ou enteróclise por TC não estão recomendados na idade pediátrica devido à utilização de radiação ionizante (Krziesiek et al., 2020).

Ecografia

A avaliação ecográfica permite uma boa visualização da região ileocecal, cólon sigmoide, ascendente e descendente e de grande parte do intestino delgado (Krziesiek et al., 2020). Permite detetar espessamento e dilatação das ansas intestinais, estenoses, presença de fístulas, abscessos e alterações inflamatórias do mesentério (Oliveira & Monteiro, 2017). No entanto, a visualização do jejuno proximal é difícil por este método (Krziesiek et al., 2020) e esta técnica pode ainda ser insuficiente para detetar casos de DII ligeira ou na presença de artefactos como gás intestinal (Mentzel et al., 2014).

Assim, a ecografia é uma ferramenta de rastreio útil na abordagem diagnóstica preliminar das crianças com suspeita de DII, mas deve ser complementada com um exame de imagem mais sensível do intestino delgado (Levine et al., 2014).

Estudos recentes suportam a utilização da ecografia intestinal como um método preciso para avaliar a atividade e complicações da DII, demonstrando ter um impacto significativo nas decisões clínicas durante o seguimento dos doentes (Allocca et al., 2021). Assim, a ecografia “à cabeceira do doente” permite avaliar a atividade da doença no momento do diagnóstico e monitorizar a inflamação intestinal ao longo do

seguimento (Chavannes et al., 2023), com precisão semelhante à ileocolonosopia e à Entero-RM (Allocca et al., 2021).

Deste modo, recomendações pediátricas recentes sugerem a realização de ecografia aquando da ileocolonosopia diagnóstica, repetição durante ou imediatamente após a terapêutica de indução e, em seguida, a cada três a seis meses até a realização de nova colonosopia (Kellar et al., 2023). Após a colonosopia, pode ser utilizada nas consultas de seguimento para confirmar a remissão da doença (Kellar et al., 2023).

Endoscopia por cápsula

A endoscopia por cápsula é uma alternativa útil para detetar lesões na mucosa do intestino delgado em crianças com suspeita de DC em que a endoscopia convencional e os exames imagiológicos realizados foram insuficientes para o diagnóstico ou quando não é possível a realização de Entero-RM (Levine et al., 2014; Rosen et al., 2015). Pode ser utilizada em crianças a partir dos dois anos de idade desde que tenham capacidade de engolir a cápsula. Se necessário, pode ser realizado o posicionamento da cápsula através de endoscopia, em crianças com peso superior a 8 kg (Oliva et al., 2018).

Este exame complementa a Entero-RM na avaliação da inflamação do intestino delgado, estando recomendada a realização de pelo menos um destes exames na suspeita de DC (Oliva et al., 2018). Não obstante, a Entero-RM deve ser preferida ou preceder a endoscopia por cápsula, especialmente na presença de risco de estenose intestinal. Assim, atendendo ao risco de retenção da cápsula, previamente à realização deste exame, devem ser excluídas estenoses intestinais por Entero-RM e/ou por cápsula de patência (Oliva et al., 2018).

Na presença de elevada suspeita clínica de DC e ausência de estenose intestinal, a endoscopia por cápsula deve ser considerada mesmo após uma Entero-RM negativa, uma vez que apresenta sensibilidade superior para detetar lesões da mucosa (Oliva et al., 2018).

Abordagem terapêutica

A abordagem da DII pediátrica deve ser efetuada por uma equipa multidisciplinar e ter como objetivo controlar a inflamação do TGI, otimizar a nutrição, crescimento e qualidade de vida da criança/adolescente, bem como prevenir complicações relacionadas com a doença ou com o tratamento (Day et al., 2012; Oliveira & Monteiro, 2017).

O tratamento com o objetivo de controlar os sintomas parece ser insuficiente para alterar a história natural da doença, sendo importante resolver também as lesões endoscópicas com vista a prevenir dano estrutural intestinal e incapacidade resultante da doença (Peyrin-Biroulet et al., 2015).

A inflamação crónica não tratada, mesmo que assintomática, leva a piores *outcomes* da doença, sendo importante uma intervenção precoce e monitorização apropriada para prevenir complicações (Torres et al., 2020).

A cicatrização da mucosa parece estar associada a redução do risco de recaída, menor necessidade de intervenção cirúrgica, de hospitalização e de corticoterapia (Peyrin-Biroulet et al., 2015). Adicionalmente, a remissão endoscópica parece estar associada a alteração da história natural da doença (Crawford et al., 2021).

A remissão da doença refere-se à resolução dos sintomas e à resolução da inflamação intestinal com cicatrização da mucosa (Peyrin-Biroulet et al., 2015).

A normalização dos biomarcadores, como a PCR e a CF, não deve ser considerada um objetivo terapêutico, no entanto, estes biomarcadores são úteis para a monitorização dos doentes (Peyrin-Biroulet et al., 2015). A não normalização dos biomarcadores deve motivar a realização de avaliação endoscópica ou imagiológica, visto que pode refletir inflamação intestinal residual, mesmo na ausência de sintomas (Peyrin-Biroulet et al., 2015).

O plano de tratamento do doente pediátrico com DC deve ser individualizado, tendo em consideração a idade do doente, localização e comportamento da doença, presença de

atraso do crescimento, potenciais efeitos adversos da medicação e o impacto na qualidade de vida (Van Rheenen et al., 2021).

É essencial identificar os doentes com elevado risco de desenvolver doença complicada, de modo a obter rápido controlo da inflamação para reduzir o dano intestinal a longo prazo (Van Rheenen et al., 2021).

Os fatores preditores de *outcome* adverso devem ser considerados na escolha da terapêutica de indução adequada (Van Rheenen et al., 2021). Destes, destacam-se o comportamento da doença, nomeadamente doença do tipo estenosante, penetrante e envolvimento perianal, bem como a ausência de resposta a terapêutica de indução adequada (Van Rheenen et al., 2021). Em idade pediátrica, são também considerados fatores preditores de pior *outcome*, atraso pubertário e atraso de crescimento ao diagnóstico (Day et al., 2012).

Assim, um controlo rápido e precoce da doença pode prevenir a progressão da mesma e possibilitar uma redução da dose dos medicamentos utilizados (Danese et al., 2017). Deste modo, reduzem-se os efeitos adversos dos tratamentos, os custos financeiros e contribui-se para a melhoria da qualidade de vida do doente (Danese et al., 2017).

Existem vários fármacos disponíveis para o tratamento médico da DC, quer na indução quer na manutenção de remissão, nomeadamente a dieta entérica exclusiva, corticosteroides, Tiopurinas (Azatioprina e 6-mercaptopurina), Metotrexato e terapêuticas biológicas (Anti-*tumor necrosis factor* (anti-TNF), anti-integrinas e anti-interleucina 12/23) (Torres et al., 2020).

A escolha da terapêutica médica adequada depende de diversos fatores como a localização, atividade e gravidade da doença, resposta prévia aos tratamentos, presença de complicações, fatores de risco individuais para progressão e complicações da doença, características individuais do doente e custo/benefício das diferentes terapêuticas (Torres et al., 2020).

Monitorização da resposta terapêutica

Uma vez que é frequente a dissociação entre os sintomas clínicos e a inflamação intestinal, é essencial monitorizar regularmente a atividade da doença e a resposta terapêutica através de marcadores objetivos, como a endoscopia, PCR, CF e/ou exames imagiológicos (Torres et al., 2020).

Não há consenso sobre qual o melhor método para avaliar a atividade da doença após a terapêutica de indução, no entanto, há cada vez mais necessidade de substituir os procedimentos invasivos por marcadores não invasivos (Van Rheenen et al., 2021).

Apesar de a endoscopia permanecer o *gold standard*, trata-se de um exame de elevado custo, cuja disponibilidade pode ser limitada e com risco de complicações (Mosli et al., 2015).

Neste contexto, a medição da CF é útil para deteção de inflamação na doença localizada a nível do cólon e do intestino delgado (Van Rheenen et al., 2021). Os estudos sugerem que baixos níveis de CF (inferiores a 150-250 µg/g) associam-se a remissão endoscópica e que a incapacidade de atingir estes níveis se associa a inflamação intestinal mantida (Van Rheenen et al., 2021). Apesar de não haver uma correlação linear entre os valores de CF e a gravidade ou extensão da inflamação da mucosa, a descida dos níveis deste marcador em combinação com a redução dos sintomas são um indicador de sucesso terapêutico (Van Rheenen et al., 2021).

O aumento dos níveis de CF e/ou PCR associam-se frequentemente a uma recorrência da doença e, regra geral, precedem os sintomas clínicos. Assim, durante o seguimento de doentes com DC em remissão, é recomendada a realização de medições frequentes dos níveis destes biomarcadores. Um aumento significativo destes deve motivar uma investigação e eventual escalada da terapêutica (Van Rheenen et al., 2021).

De acordo com as *guidelines* pediátricas da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e da *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), os *scores* baseados apenas em sintomas clínicos, como o PDAI, não avaliam adequadamente a inflamação da mucosa (Van Rheenen et al., 2021). Assim, uma

avaliação composta pela CF, PCR e um *score* de atividade clínica da doença é atualmente considerado o melhor método não invasivo para avaliar a cicatrização da mucosa na DC pediátrica (Van Rheenen et al., 2021).

Os exames imagiológicos como a Entero-RM e a ecografia são também úteis para avaliar a resposta à terapêutica, sendo a Entero-RM o método preferido na população pediátrica para avaliar o envolvimento do intestino delgado, por apresentar uma sensibilidade e especificidade elevadas na detecção de DC ativa (Van Rheenen et al., 2021).

Seguimento

A reavaliação clínica dos doentes ao longo do tratamento deve ser individualizada de acordo com os sintomas. Estudos que incluíram doentes em idade adulta e pediátrica recomendam que seja realizada no mínimo a cada três meses até resolução da sintomatologia e, após a sua resolução, a cada seis a 12 meses (Peyrin-Biroulet et al., 2015).

No seguimento da DC, os exames de imagem são utilizados para avaliar a atividade da doença, possíveis complicações e resposta à terapêutica (Torres et al., 2017). Sempre que possível, deve ser preferida a Entero-RM, de modo a diminuir a exposição do doente a radiação ionizante (Torres et al., 2017).

Após uma alteração importante da terapêutica, a reavaliação pode ser realizada entre seis a 12 meses depois (Oliva et al., 2018). Em doentes com DC de alto risco (idade precoce ao diagnóstico, doença extensa e/ou severa, ausência de resposta a terapêuticas prévias e presença de complicações estenosantes ou penetrantes), a reavaliação deve ser efetuada ao fim de seis meses (Oliva et al., 2018).

A decisão de realizar reavaliações endoscópicas deve ser individualizada tendo em consideração o tipo de doença, a sua gravidade, o risco de recaída e o risco de progressão da doença (Oliva et al., 2018). Adicionalmente, a realização de endoscopia deve também ser considerada quando estão a ser ponderadas alterações na terapêutica (Oliva et al., 2018).

No seguimento da DII pediátrica deve também ser considerada vigilância do estado nutricional, crescimento estatura-ponderal e desenvolvimento pubertário, sendo um marcador de sucesso do tratamento desta patologia um crescimento adequado (Day et al., 2012).

É igualmente essencial vigiar os aspetos psicossociais, uma vez que esta doença pode ter um impacto significativo na qualidade de vida das crianças e adolescentes, provocando disrupções na sua atividade escolar e nas suas atividades sociais (Day et al., 2012).

A transição dos cuidados pediátricos para os cuidados em adultos deve ser cuidadosamente planeada, idealmente em fase de estabilidade da doença, uma vez que uma transição adequada promove uma boa adesão à terapêutica e melhor capacidade de gestão da própria doença por parte dos doentes (Fuller, 2019).

Materiais e métodos

Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e longitudinal envolvendo doentes pediátricos com o diagnóstico de DC seguidos na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Santa Maria (HSM), num período de 10 anos. Foram recolhidos dados relativos a características demográficas, clínicas, alterações analíticas e imagiológicas.

Objetivos

Este estudo tem como objetivo a caracterização das alterações imagiológicas da DC no momento do diagnóstico e ao final de um ano de seguimento, bem como a avaliação a contribuição da imagiologia na abordagem terapêutica destes doentes.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os doentes em idade pediátrica com DC seguidos na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HSM e que foram diagnosticadas entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2021. Os doentes diagnosticados com CU ou DII não classificada foram excluídos deste estudo.

Metodologia

Os doentes pediátricos diagnosticados com DC foram identificados através de um registo clínico de DII pediátrica da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HSM, tendo sido identificados um total de 52 doentes.

Foram consultados os processos clínicos e obtiveram-se dados demográficos e clínicos, incluindo avaliações laboratoriais e imagiológicas, referentes ao momento do diagnóstico e durante o ano subsequente (Anexo 4).

Para a avaliação laboratorial no momento do diagnóstico, foram consideradas análises realizadas até dois meses após o diagnóstico e, para avaliação analítica de seguimento, foram consideradas análises realizadas entre 10 a 14 meses após o diagnóstico.

Em relação à avaliação imagiológica no momento do diagnóstico, foram considerados exames realizados até quatro meses após o diagnóstico e, para a avaliação imagiológica de seguimento, foram considerados os exames realizados entre oito a 16 meses após o diagnóstico.

Foram aplicados a escala PCDAI e o *MaRIAs Score* global.

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados e a análise estatística foi realizada utilizando o *Microsoft Excel*[®] e o *IBM SPSS Statistics*[®].

A análise estatística constituiu numa análise descritiva dos dados. As variáveis discretas foram apresentadas como percentagem e número absoluto e as variáveis contínuas como mediana, primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3).

A comparação entre medianas de diferentes subgrupos foi realizada utilizando o Teste da Mediana de Mood, sendo que significância estatística foi definida como *p-value* inferior a 0,05.

Para a elaboração da revisão da literatura foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos na plataforma *PubMed* utilizando os termos “Crohn”, “*Magnetic Resonance*”, “*ultrasound*”, “*bedside ultrasound*”, “*follow-up*”, “*pediatrics*”, isoladamente ou em combinação.

Resultados

No período compreendido entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2021, foram diagnosticados 52 doentes pediátricos com DC, na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HSM.

Características demográficas e apresentação clínica

As características demográficas dos doentes e a apresentação clínica inicial da doença estão especificadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e apresentação clínica da doença (n=52) – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)

Sexo	Feminino	36.5%
	Masculino	63.5%
Idade aquando do diagnóstico (anos)	14 (12 – 16)	
Duração dos sintomas previamente ao diagnóstico (meses)	3,6 (2,3 – 8)	
Apresentação clínica inicial		
Tríade clássica de sintomas (diarreia, dor abdominal e perda ponderal)		
	De forma isolada	46,2%
	Em combinação com outros sintomas	25,0%
Dor abdominal		
	De forma isolada	9,6%
	Em combinação com outros sintomas	80,8%
	Anemia refratária isolada	1,9%
	Doença perianal isolada	1,9%
	Anemia refratária associada a doença perianal	1,9%
	Diarreia e retorragias (sem dor abdominal)	3,8%

Nenhum dos doentes deste estudo foi diagnosticado antes dos cinco anos de idade e apenas 11,5% (n=6) foram diagnosticadas antes dos 10 anos.

Em relação à apresentação clínica da doença, a dor abdominal em associação com outros sintomas foi a manifestação mais comum, ocorrendo em 80,8% (n= 42); seguida da tríade clássica de sintomas, que estava presente em 46,2% (n=24) (Tabela 1).

Classificação de Paris

A caracterização dos doentes de acordo com a Classificação de Paris está representada na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação de Paris (n=52) – frequência (%)

Idade aquando do diagnóstico	
A1a: 0 a <10 anos	11,5%
A1b: 10 a <17 anos	73,1%
A2: 17 a 40 anos	15,4%
Localização da doença	
L1: terço distal do íleo +/- doença limitada ao cego	28,8%
L2: cólica	15,4%
L3: ileocólica	32,7%
L4a: TGI superior proximal ao ligamento de Treitz (LT)	1,9%
L4b: TGI superior distal LT e proximal ao terço distal do íleo	1,9%
L3+L4a: ileocólica + TGI superior proximal ao LT	13,5%
L2+L4a: cólica + TGI superior proximal ao LT	5,8%

Comportamento da doença	
B1: não estenosante e não penetrante	84,6%
B2: estenosante	1,9%
B3: penetrante	9,6%
B2B3: penetrante + estenosante	3,8%
p: doença perianal	17,3%
não estenosante e não penetrante	66,7%
penetrante	33,3%
Atraso do crescimento	
G0: sem atraso do crescimento	90,4%
G1: com atraso do crescimento	9,6%

É de destacar que, em qualquer grupo etário da Classificação de Paris, os doentes apresentavam, na sua maioria, envolvimento do íleo terminal e/ou do cólon.

Relativamente ao comportamento da doença, a maioria dos doentes – 84,6% (n=44) – apresentavam doença não estenosante e não penetrante (comportamento puramente inflamatório), em qualquer grupo etário da Classificação de Paris.

Um número reduzido de doentes, 17,3% (n=9), apresentavam envolvimento perianal da doença, sendo a faixa etária com idades iguais ou superiores a 17 anos (A2) o grupo mais atingido na amostra – 37,5% (n=3).

No que diz respeito ao crescimento, apenas 9,6% (n=5) dos doentes apresentavam atraso do mesmo, em oposição aos restantes 90,4% (n=47), que não apresentavam repercussões da doença neste parâmetro.

PCDAI

No momento do diagnóstico, foi possível calcular o PCDAI em 84,6% (n=44) dos doentes, sendo a sua mediana 31,3. De acordo com este *score*, dos 44 doentes, 11,4% (n=5) apresentavam doença inativa/com muito baixa atividade, 34,1% (n=15) doença ligeira e 54,5% (n=24) atividade da doença moderada a severa (Tabela 3).

Cerca de um ano após o diagnóstico de DC, apenas foi possível obter o PCDAI em 40,4% (n=21) dos doentes, sendo a sua mediana 2,5. Destes doentes, 66,6% (n=14) apresentavam doença em remissão, 33,3% (n=7) doença ligeira, não existindo nenhum doente com doença moderada a severa (Tabela 3).

Tabela 3 - PCDAI – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)

PCDAI no diagnóstico (n=44)	31,3 (15 – 43,1)
Doença inativa/com muito baixa atividade (PCDAI <10)	11,4%
Doença ligeira (PCDAI ≥10 e <30)	34,1%
Doença moderada a severa (PCDAI ≥30)	54,5%
PCDAI um ano após o diagnóstico (n=21)	2,5 (0 – 10)
Doença em remissão (PCDAI <10)	66,6%
Doença ligeira (PCDAI ≥10 e <30)	33,3%
Doença moderada a severa (PCDAI ≥30)	0%

Tratamento

A terapêutica utilizada para indução e manutenção da remissão da doença está representadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Terapêutica de indução e de manutenção (n=52) – frequência (%)

Terapêutica de indução	
NEE	46,2% (n=24)
Corticoide sistémico	30,8% (n=16)
NEE + Corticoide sistémico	7,7% (n=4)
Anti-TNF	9,6% (n=5)
Não realizaram terapêutica de indução	5,8% (n=3)
Terapêutica de manutenção	
Nutrição entérica parcial +/- 5-ASA	1,9% (n=1)
Imunomodulador	26,9% (n=14)
Imunomodulador + 5-ASA	51,9% (n=27)
Anti-TNF	11,5% (n=6)

Anti-TNF + 5-ASA	1,9% (n=1)
Anti-TNF + Imunomodulador	1,9% (n=1)
Anti-TNF + Imunomodulador + 5-ASA	1,9% (n=1)
Não realizaram terapêutica de manutenção*	1,9% (n=1)

* Diagnóstico concomitante de DC e tumor neuroendócrino

Terapêutica de indução

A nutrição entérica exclusiva (NEE) foi utilizada na maioria dos doentes para indução da remissão (46,2% (n=24)). A terapêutica de indução com anti-TNF foi efetuada na doença não penetrante e não estenosante grave que não respondeu a NEE e/ou Corticoide sistémico (4,5% (n=2)), na doença penetrante (em 60% (n=3)) e nos doentes com envolvimento perianal (em 55,6% (n=5)).

Terapêutica de manutenção

Para manutenção inicial da remissão da doença, 78,8% (n=41) realizaram terapêutica com imunomodulador associado ou não a 5-ASA e 17,3% (n=9) com anti-TNF associado ou não a imunomodulador e/ou a 5-ASA.

Os doentes com doença com comportamento não penetrante e não estenosante realizaram essencialmente terapêutica de manutenção com imunomodulador (em associação ou não com 5-ASA) – 86,4% (n=38). A totalidade dos doentes com doença estenosante ao diagnóstico (n=1) realizou terapêutica de manutenção com imunomodulador (em associação ou não com 5-ASA). Já os com doença penetrante fizeram principalmente terapêutica de manutenção com agentes anti-TNF associado ou não a imunomodulador – 80% (n=4). Metade (n=1) dos doentes com doença estenosante e penetrante efetuaram terapêutica de manutenção com imunomodulador (em associação ou não a 5-ASA) e os restantes (n=1) não efetuaram qualquer terapêutica de manutenção.

Os doentes com envolvimento perianal da doença efetuaram maioritariamente terapêutica de manutenção com agentes anti-TNF – 66,7% (n=6).

Avaliação analítica

A avaliação analítica realizada no momento do diagnóstico e um ano após o diagnóstico está representada na Tabela 5.

Foram comparadas as avaliações analíticas realizadas no momento do diagnóstico com as realizadas um ano após o diagnóstico (Tabela 5). Em 87,8% (n=43/49) houve normalização da hemoglobina e em 95,5% (n=42/44) houve normalização da albumina. Apenas 14,3% (n=7/49) apresentaram normalização da PCR (PCR <0,05 mg/dl), no entanto, outros 63,3% (n=31/49) apresentaram melhoria parcial deste parâmetro. Verificou-se normalização da VS em 57,4% (n=27/47) e melhoria parcial em 31,9% (n=15/47). No que diz respeito à CF, 71,9% (n=23/32) apresentaram melhoria significativa deste biomarcador, ou seja, uma redução superior a 50%.

Tabela 5- Avaliação analítica – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)

No diagnóstico		
Hemoglobina (n=51)	11,5 g/dl (9,9 g/dl – 12,7 g/dl)	
PCR (n=51)	2,74 mg/dl (0,89 mg/dl – 5,42 mg/dl)	
VS (n=50)	44 mm (29 mm – 73 mm)	
Albumina (n=51)	3,9 g/dl (3,3 g/dl – 4,3 g/dl)	
CF (n=40)	1832 µg/g (1114 µg/g – 3713 µg/g)	
Um ano após o diagnóstico		
Hemoglobina (n=49)	13,0 g/dl (12,0 g/dl – 14,5 g/dl)	
PCR (n=49)	0,25 mg/dl (0,07 mg/dl – 1,44 mg/dl)	
VS (n=48)	18 mm (7 mm – 33 mm)	
Albumina (n=44)	4,5 g/dl (4,2 g/dl – 4,6 g/dl)	
CF (n=39)	363 µg/g (107 µg/g – 1129 µg/g)	
Comparação da avaliação analítica		
Hemoglobina (n=49)		
Normalização		87,8%
Manutenção ou agravamento da anemia		12,2%

PCR (n=49)	
Normalização	14,3%
Melhoria parcial	63,3%
Agravamento	22,4%
VS (n=47)	
Normalização	57,4%
Melhoria parcial	31,9%
Agravamento	10,6%
Albumina (n=44)	
Normalização	95,5%
Melhoria parcial	2,3%
Agravamento	2,3%
CF (n=32)	
Melhoria significativa (redução >50%)	71,9%
Agravamento ou melhoria não significativa	28,1%

Exames imagiológicos

Exames imagiológicos no diagnóstico

Em termos de exames imagiológicos, 25% (n=13) dos doentes realizaram apenas ecografia abdominal no momento do diagnóstico, 25% (n=13) apenas Entero-RM e 44,2% (n=23) ecografia abdominal e Entero-RM. Os restantes 5,8% (n=3) dos doentes não realizaram nenhum destes exames neste momento (Tabela 6).

Tabela 6 - Exames imagiológicos efetuados – frequência (valor absoluto)

No diagnóstico (n=52)	
Apenas Ecografia abdominal	25% (n=13)
Apenas Entero-RM	25% (n=13)
Ecografia abdominal + Entero-RM	44,2% (n=23)
Nenhum exame imagiológico	5,8% (n=3)

Um ano após o diagnóstico (n=52)	
Apenas Ecografia abdominal	28,8% (n=15)
Apenas Entero-RM	25% (n=13)
Ecografia abdominal + Entero-RM	7,7% (n=4)
Nenhum exame imagiológico	38,5% (n=20)

Dos 36 doentes que realizaram ecografia abdominal no momento do diagnóstico, 58,3% (n=21) apresentavam alterações do mesentério (espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério), 75% (n=27) alterações da parede intestinal e 11,1% (n=4) aumento do sinal Doppler-cor. Não se verificou em nenhum doente redução da peristalse intestinal (Tabela 7).

Tabela 7 - Alterações imagiológicas no momento do diagnóstico – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)

Ecografia no diagnóstico (n=36)	
Espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério	58,3%
Alterações da parede intestinal	75%
Aumento do sinal Doppler-cor	11,1%
Redução da peristalse intestinal	0%
Entero-RM no diagnóstico (n=36)	
Inflamação ativa	66,7%
Espessamento da parede do TGI	66,7%
Estenose	16,7%
Fístula	16,7%
Abcesso	8,3%
<i>MaRIAs Score</i> global (n=35)	2 (0 – 3)

Dos 36 doentes que realizaram ecografia no momento do diagnóstico, 88,9% (n=32) fizeram também doseamento da CF. Nestes 32 doentes, 78,1% (n=25) apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa, sendo a mediana da CF 1978 µg/g. Os restantes 21,9% (n=7) não apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa

e, nestes, a mediana da CF era 1863 µg/g. É de destacar que a diferença entre as medianas da CF não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=1,000$).

Dos 36 doentes que realizaram ecografia no momento do diagnóstico, foi possível determinar o PCDAI em 80,6% (n=29). Nestes 29 doentes, 72,4% (n=21) apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa, sendo a mediana do PCDAI 37,5. Os restantes 27,6% (n=8) não apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa e, nestes, a mediana do PCDAI era 21. Contudo, a diferença entre as medianas do PCDAI não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,215$).

Dos 36 doentes que realizaram Entero-RM aquando do diagnóstico, 66,7% (n=24) apresentavam inflamação ativa, detetável por Entero-RM, 66,7% (n=24) espessamento da parede do TGI, 16,7% (n=6) pelo menos uma estenose, 16,7% (n=6) pelo menos uma fístula e 8,3% (n=3) pelo menos um abcesso (Tabela 7). Destes 36 doentes, 27,8% (n=10) apresentavam pelo menos uma das complicações da doença (estenose, fístula ou abcesso) no momento do diagnóstico.

Dos doentes que realizaram Entero-RM no diagnóstico, apenas foi possível averiguar o comprimento de íleo afetado pela doença em 61,1% (n=22), sendo a mediana de 7 cm. Em relação ao comprimento de cólon afetado, apenas foi possível averiguar em 30,6% (n=11) dos doentes que realizaram o exame, apresentando uma mediana de 0 cm de cólon afetado.

No que diz respeito ao *MaRIAs Score* global aquando do diagnóstico, foi possível calcular em 97,2% (n=35) dos doentes que realizaram Entero-RM. O valor mediano foi 2, correspondendo a doença ativa.

Dos 36 doentes que realizaram RM no momento do diagnóstico, 69,4% (n=25) fizeram também doseamento da CF. Nestes 25 doentes, 72% (n=18) apresentavam alterações na RM sugestivas de DC em atividade, sendo a mediana da CF 1219 µg/g. Os restantes 28% (n=7) não apresentavam alterações imagiológicas sugestivas de DC ativa, situando-se a mediana da CF em 2095 µg/g. No entanto, a diferença entre as medianas da CF não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,202$).

Dos 36 doentes que realizaram Entero-RM no momento do diagnóstico, foi possível determinar o PCDAI em 86,1% (n=31). Nestes 31 doentes, 77,4% (n=24) apresentavam

alterações na Entero-RM sugestivas de DC ativa, sendo a mediana do PCDAI 31,3. Os restantes 22,6% (n=7) não apresentavam alterações na Entero-RM sugestivas de DC ativa e, nestes, a mediana do PCDAI era 32,5. Porém, a diferença entre as medianas do PCDAI não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,853$).

Exames imagiológicos um ano após o diagnóstico

Um ano após o diagnóstico, 61,5% (n=32) da totalidade da amostra repetiram exames de imagem. Destes, 46,9% (n=15) realizaram ecografia abdominal, 40,6% (n=13) Entero-RM e 12,5% (n=4) realizaram ecografia abdominal e Entero-RM.

Dos 19 doentes que realizaram ecografia abdominal um ano após o diagnóstico, 68,4% (n=13) apresentavam sinais ecográficos de atividade caracterizada por: alterações do mesentério (espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério) em 36,8% (n=7), alterações da parede intestinal em 63,2% (n=12) e aumento do sinal Doppler-cor em 5,3% (n=1). Nenhum doente apresentava redução da peristalse intestinal (Tabela 8).

Tabela 8 - Alterações imagiológicas um ano após o diagnóstico – valor mediano (quartil 1 – quartil 3) ou frequência (%)

Ecografia um ano após o diagnóstico (n=19)	
Espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério	36,8%
Alterações da parede intestinal	63,2%
Aumento do sinal Doppler-cor	5,3%
Redução da peristalse intestinal	0%
Entero-RM um ano após o diagnóstico (n=17)	
Inflamação ativa	76,5%
Espessamento da parede do TGI	70,6%
Estenose	23,5%
Fístula	29,4%
Abscesso	17,6%
MaRIAs Score global (n=17)	2 (1 – 2)

Foi possível obter o valor da CF em 13 (68,4%) dos 19 doentes que realizaram ecografia um ano após o diagnóstico. Nestes 13 doentes, 61,5% (n=8) apresentavam alterações

ecográficas sugestivas de DC ativa, sendo a mediana da CF 924 µg/g. Os restantes 38,5% (n=5) não apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa e, nestes, a mediana da CF era 1209 µg/g. É de destacar que a diferença entre as medianas da CF não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,592$).

Dos 19 doentes que realizaram ecografia um ano após o diagnóstico, foi possível determinar o PCDAI em 63,2% (n=12). Nestes 12 doentes, 58,3% (n=7) apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa, sendo a mediana do PCDAI 5. Os restantes 41,7% (n=5) não apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa e, nestes, a mediana do PCDAI era 2,5. No entanto, a diferença entre as medianas do PCDAI não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,293$).

Dos 17 doentes que realizaram Entero-RM um ano após o diagnóstico, 41,2% (n=7) realizaram este exame por noção clínica de agravamento da doença, 5,9% (n=1) devido a necessidade de mudança da terapêutica e 52,9% (n=9) para seguimento da doença apesar de se encontrarem assintomáticos. Nas Entero-RM realizadas um ano após o diagnóstico, 35,3% (n=6) dos doentes apresentavam um fenótipo de doença puramente inflamatório, 5,9% (n=1) inflamatório agravado, 5,9% (n=1) um esboço de estenose, 5,9% (n=1) um fenótipo estenosante, 17,6% (n=3) penetrante, 11,8% (n=2) estenosante e penetrante e 17,6% (n=3) não apresentavam inflamação significativa.

Nas Entero-RM realizadas nesta fase, 76,5% (n=13) dos doentes apresentavam inflamação ativa, 70,6% (n=12) espessamento da parede do TGI, 23,5% (n=4) pelo menos uma estenose, 29,4% (n=5) pelo menos uma fístula e 17,6% (n=3) pelo menos um abscesso. Foi possível calcular o *MaRIAs Score global* em todos os doentes que realizaram Entero-RM, sendo o seu valor mediano 2, o que corresponde a doença ativa (Tabela 8).

Em 14 dos 17 doentes que realizaram Entero-RM um ano após o diagnóstico, foi possível obter o valor da CF. Nestes 14 doentes, 78,6% (n=11) apresentavam alterações na Entero-RM sugestivas de DC em atividade, sendo a mediana da CF 433 µg/g. Os restantes 21,4% (n=3) não apresentavam alterações imagiológicas sugestivas de DC em atividade e, nestes, a mediana da CF era 80 µg/g. Contudo, a diferença entre as medianas da CF não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=1,000$).

Dos 17 doentes que realizaram Entero-RM um ano após o diagnóstico, foi possível determinar o PCDAI em 64,7% (n=11). Nestes 11 doentes, 81,8% (n=9) apresentavam alterações na Entero-RM sugestivas de DC ativa, sendo a mediana do PCDAI 10. Os restantes 18,2% (n=2) não apresentavam alterações na Entero-RM sugestivas de DC ativa e, nestes, a mediana do PCDAI era 1,3. No entanto, a diferença entre as medianas do PCDAI não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,491$).

Dos 10 doentes que realizaram Entero-RM no momento do diagnóstico e um ano após o diagnóstico, 50% (n=5) apresentaram uma redução do *MaRIAs Score* global, 30% (n=3) um aumento deste *score* e 20% (n=2) não apresentaram alterações do mesmo.

É de notar que apenas um doente (1,9%) realizou exames endoscópicos motivado por alterações presentes num dos exames de imagem realizados um ano após o diagnóstico.

Evolução da doença

Tabela 9 - Evolução da doença no primeiro ano após o diagnóstico (n=52) – frequência (%)

Recaídas da doença	42,3%
Internamentos	
Um internamento	7,7%
Múltiplos internamentos	7,7%
Intervenção cirúrgica	11,5%
Modificação da terapêutica	36,5%

Recaídas

Durante o primeiro ano de doença, 42,3% (n=22) dos doentes sofreram pelo menos uma recaída da doença (Tabela 9) e, desses, 90,9% (n=20) apresentaram manifestações clínicas, ou seja, recaída clínica da doença. Dos 22 doentes que sofreram recaída, apenas 27,3% (n=6) necessitaram de internamento hospitalar. Dos 22 doentes que apresentaram recaída, 72,7% (n=16) realizaram algum exame de imagem.

Dos 41 doentes sob terapêutica de manutenção com imunomodulador (em associação ou não com 5-ASA), 48,8% (n=20) apresentaram recaída da doença. Dos nove doentes sob terapêutica de manutenção com Anti-TNF (em associação ou não com imunomodulador e/ou 5-ASA), apenas 22,2% (n= 2) sofreram recaída. Nem o doente sob terapêutica de manutenção com NEP (em associação ou não com 5-ASA) nem o doente que não realizou qualquer terapêutica de manutenção sofreram recaída da doença durante o primeiro ano de diagnóstico.

Internamentos

Após apresentação inicial da doença, ao longo do primeiro ano de seguimento, foram internados oito doentes (15,4%). Destes, metade foram internados uma vez e os restantes precisaram de múltiplos internamentos (Tabela 9).

Dos oito doentes que foram internados, apenas foi possível aferir o número total de dias de internamento em sete doentes, sendo a sua mediana de 26 dias (Q1 14; Q3 37).

Intervenção cirúrgica

Durante o primeiro ano de DC, apenas 11,5% (n=6) dos doentes necessitaram ser submetidos a intervenção cirúrgica (Tabela 9). Destes, 16,7% (n=1) foram sujeitos a cirurgia devido a alterações imagiológicas, 16,7% (n=1) por manifestações clínicas e 66,7% (n=4) por alterações imagiológicas associadas a manifestações clínicas.

Nestes seis doentes, o tempo mediano entre o diagnóstico e a cirurgia foi de 1,8 meses (Q1 0; Q3 5,8).

Modificação da terapêutica

Durante o primeiro ano após o diagnóstico de DC, 36,5% (n=19) dos doentes necessitaram modificar a sua terapêutica (Tabela 9).

A modificação terapêutica foi motivada em 10,5% (n=2) dos doentes por alterações em exame imagiológico sugestivas de doença ativa, em 63,2% (n=12) por clínica sugestiva, em 21,1% (n=4) por alterações em exame imagiológico associadas a clínica sugestiva e em 5,3% (n=1) por intolerância à terapêutica previamente instituída (Tabela 10).

Tabela 10 - Motivo da modificação da terapêutica de manutenção (n=19) - frequência (%)

Imagiologia sugestiva de DC ativa	10,5%
Clínica sugestiva de DC ativa	63,2%
Imagiologia + clínica sugestiva de DC ativa	21,1%
Intolerância à terapêutica prévia	5,3%

O doente sob terapêutica de manutenção com NEP (em associação ou não com 5-ASA) não necessitou de modificar a terapêutica de manutenção durante o primeiro ano de seguimento da doença.

Dos 41 doentes que realizaram terapêutica de manutenção com imunomodulador, em 4,9% (n=2) foi iniciada NEE para atingir novamente a remissão, em 17,1% (n=7) corticosteroides, 19,5% (n=8) escalaram a terapêutica para agentes anti-TNF e 2,4% (n=1) necessitaram de alterar para 6-Mercaptopurina por a intolerância ao fármaco previamente instituído.

Dos nove doentes que realizaram terapêutica de manutenção com anti-TNF associado ou não a imunomodulador, apenas um doente (11,1%) necessitou de associar corticosteroides, como terapêutica de ponte para atingir novamente a remissão.

Discussão

A DC pediátrica é uma patologia que tem um impacto significativo no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes.

Durante o diagnóstico e seguimento destes doentes há necessidade de realizar múltiplas avaliações. Apesar dos exames endoscópicos continuarem a ser considerados o *gold standard*, métodos menos invasivos, como biomarcadores, ecografia intestinal e Entero-RM, têm vindo a desempenhar um papel cada vez mais importante na abordagem destes doentes.

Este trabalho pretende identificar as alterações imagiológicas da DC presentes no diagnóstico, analisar a sua evolução ao longo de um ano e avaliar a contribuição da imagiologia na abordagem destes doentes.

Dos 52 doentes da amostra estudada, a sua maioria apresentava doença com envolvimento do íleo terminal e/ou do cólon, o que é concordante com a literatura disponível (Day et al., 2012).

Os estudos publicados estimam que a DC pode afetar a região perianal em até 49% das crianças (Dillman et al., 2016). No entanto, nesta amostra, a afeção da região perianal apenas ocorreu em 17,3% dos doentes. Esta diferença poderá ser explicada pelas reduzidas dimensões da amostra, por esta não ser representativa da população e/ou por apenas terem sido obtidos dados referentes ao primeiro de doença.

Foi calculado o PCDAI no momento do diagnóstico e após um ano. É de destacar uma redução importante da mediana desta escala (de 31,3 para 2,5), o que traduz uma resposta clínica significativa numa percentagem relevante da amostra. Contudo, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível obter os dados necessários para o cálculo do PCDAI em alguns doentes (em especial um ano após o diagnóstico), o que poderá ter influenciado os resultados obtidos.

Comparou-se ainda a mediana do PCDAI entre doentes que apresentavam alterações sugestivas de doença ativa, em cada um dos exames de imagem realizados no diagnóstico e um ano após o diagnóstico, e os que não apresentavam alterações. Nas ecografias realizadas no diagnóstico e após um ano e nas Entero-RM realizadas um ano

após o diagnóstico, a mediana do PCDAI era superior nos doentes que apresentavam alterações sugestivas de atividade da doença, em concordância com o reportado na literatura. No entanto, as diferenças entre as medianas não foram estatisticamente significativas. A não ocorrência deste resultado nas Entero-RM realizadas no momento do diagnóstico poderá ser explicada pela ausência de significância estatística na diferença entre medianas e pelo tamanho reduzido da amostra.

Em relação ao tratamento utilizado para manutenção inicial da remissão da doença, a maioria dos doentes realizaram terapêutica com imunomodulador (78,8%). Esta tendência pode ser explicada pela amostra apresentar uma elevada prevalência de crianças com doença com comportamento não estenosante e não penetrante (84,6%), sendo que, na doença com este fenótipo, os imunomoduladores são geralmente a terapêutica de primeira linha.

Em doentes com doença complicada, nomeadamente com fenótipo estenosante, penetrante ou envolvimento perianal, as *guidelines* recomendam a utilização de agentes anti-TNF (Van Rheenen et al., 2021). Constatou-se que o tratamento da maioria dos doentes com doença penetrante (80%) e com envolvimento perianal (66,7%) seguia estas recomendações. No entanto, tal não se verificou no doente que apresentava doença estenosante (realizou imunomodulador) nem nos que apresentavam doença estenosante e penetrante (em que metade realizou tratamento com imunomodulador e os restantes não efetuaram qualquer terapêutica de manutenção). Apesar desta disparidade inicial na escolha da terapêutica de manutenção, o doente com doença estenosante e um dos com doença estenosante e penetrante necessitaram de alterar a sua terapêutica para agentes anti-TNF durante o primeiro ano de seguimento. O outro doente que apresentava doença com comportamento estenosante e penetrante não realizou terapêutica de manutenção uma vez que foi diagnosticado concomitantemente com um tumor neuroendócrino, pelo que foi submetido apenas a cirurgia de ressecção intestinal. As disparidades na escolha da terapêutica de manutenção podem ainda refletir a evolução da estratégia terapêutica ao longo dos anos.

Da avaliação analítica realizada, é de destacar uma melhoria da mediana de todas as análises realizadas um ano após o diagnóstico quando comparadas com as realizadas

aquando do diagnóstico, sugerindo uma redução da atividade da doença na maioria da amostra.

No que diz respeito aos exames imagiológicos, como era esperado, a quase totalidade dos doentes (94,2%) realizou Entero-RM e/ou ecografia abdominal no diagnóstico.

Durante o primeiro ano de seguimento da doença, foi realizada nova avaliação imagiológica em 61,5% dos doentes. No entanto, apenas 1,9% foram submetidos a novo exame endoscópico, o que corrobora o papel crescente da imagiologia no seguimento dos doentes, em prol de exames mais invasivos, como as endoscopias.

Apesar da mediana do *MaRIAs Score* global nas Entero-RM realizadas aquando no diagnóstico ser igual à das realizadas após um ano, constatou-se que, nos doentes que foram submetidos a ambos os exames, 50% apresentaram uma redução deste *score*. Esta discrepância poderá ser explicada pelo número reduzido de doentes que realizaram Entero-RM, especialmente um ano após o diagnóstico.

Dos doentes que realizaram ecografia no diagnóstico, os que apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa tinham uma CF mediana (1978 $\mu\text{g/g}$) superior aos que não apresentavam alterações ecográficas (1863 $\mu\text{g/g}$), apesar da diferença entre as medianas não ser estatisticamente significativa. Em relação aos que realizaram Entero-RM, os que apresentavam alterações sugestivas de DC ativa tinham uma CF mediana (1219 $\mu\text{g/g}$) inferior aos que não apresentavam alterações (2095 $\mu\text{g/g}$). Esta aparente contradição poderá ser explicada pela ausência de significância estatística da diferença entre medianas e pelo tamanho reduzido da amostra.

A mediana da CF também foi comparada nos doentes que realizaram exames imagiológicos um ano após o diagnóstico. Esta foi inferior nos doentes que apresentavam alterações ecográficas sugestivas de DC ativa (924 $\mu\text{g/g}$) em comparação com os que não apresentavam alterações ecográficas (1209 $\mu\text{g/g}$). Novamente, este resultado poderá ser explicado pela ausência de significância estatística da diferença entre medianas e pelo tamanho reduzido da amostra. Já nos doentes que realizaram Entero-RM um ano após o diagnóstico, volta-se a verificar que a mediana da CF dos que apresentavam alterações sugestivas de doença ativa (433 $\mu\text{g/g}$) era superior à dos que não apresentavam alterações na Entero-RM (80 $\mu\text{g/g}$). Embora a diferença entre as

medianas não seja estatisticamente significativa, em provável relação com a dimensão da amostra, reflete uma tendência que está de acordo com a evidência publicada, na qual é referida uma associação entre o valor de CF e remissão imagiológica (Somwaru et al., 2019).

Durante o primeiro ano de seguimento da doença, 42,3% dos doentes sofreram pelo menos uma recaída da doença, valor semelhante ao reportado por Ivković et al. (2020) e por Ziv-Baran et al. (2018).

A percentagem de recaídas foi superior nos doentes sob terapêutica de manutenção inicial com imunomodulador (48,8%), quando comparada com os doentes sob terapêutica de manutenção com anti-TNF (em associação ou não com imunomodulador) (22,2%).

Durante o primeiro ano após o diagnóstico, 36,5% dos doentes necessitaram de modificar a terapêutica de manutenção que estavam a realizar. Esta modificação foi maioritariamente motivada por presença de manifestações clínicas sugestivas de DC ativa. No entanto, os exames imagiológicos contribuíram para a decisão de alterar a terapêutica numa percentagem relevante de doentes (31,6%) e, em 10,5%, a alteração na estratégia de tratamento foi motivada apenas pela presença de alterações imagiológicas sugestivas de atividade da doença. Estes resultados corroboram a importância da imagiologia na abordagem da DC pediátrica.

A necessidade de escalar a terapêutica foi superior no grupo de doentes que estava a realizar terapêutica de manutenção com imunomodulador (43,9%) quando comparado com os doentes sob terapêutica com anti-TNF (11,1%).

Ainda em relação à abordagem terapêutica, é importante salientar que, tratando-se de um estudo retrospectivo, a abordagem terapêutica segue as recomendações da época em que os doentes foram diagnosticados, não estando sempre em concordância com a abordagem atual.

De acordo com os achados de Vernier-Massouille et al. (2008), o risco cumulativo de cirurgia durante o primeiro ano de seguimento é de 7%. Nesta amostra, observou-se um valor semelhante, com 11,5% dos doentes necessitando de intervenção cirúrgica durante o primeiro ano de doença. Em 83,3% destes doentes, a imagiologia teve um

impacto na decisão pela abordagem cirúrgica e, em 16,7%, a intervenção cirúrgica foi motivada exclusivamente pela presença de alterações imagiológicas. Estes resultados corroboram, mais uma vez, a importância da imagiologia na abordagem da DC pediátrica.

Por fim, é importante salientar que este estudo apresenta várias limitações. Tratando-se de um estudo retrospectivo, houve limitação na robustez dos resultados e dificuldade em obter algumas das variáveis estudadas em alguns dos doentes. Além disso, o tamanho da amostra é bastante reduzido e esta não é representativa da população. Os dados do seguimento dos doentes foram obtidos apenas durante o primeiro ano após o diagnóstico, o que não permitiu um estudo completo da história natural da doença.

Conclusão

Em suma, este estudo demonstrou que os exames imagiológicos desempenharam um papel significativo na abordagem dos doentes pediátricos com DC, com particular impacto na tomada de decisões relacionadas com a modificação da terapêutica e com a necessidade de intervenção cirúrgica.

Bibliografia

- Allocca, M., Furfaro, F., Fiorino, G., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2021). Point-of-care ultrasound in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(1), 143–151. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa151>
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 12, Issue 4, pp. 205–217). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Chavannes, M., Hart, L., Hayati Rezvan, P., Dillman, J. R., & Polk, D. B. (2023). Bedside Intestinal Ultrasound Predicts Disease Severity and the Disease Distribution of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Cross-sectional Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad083>
- Crawford, E., Gestrich, C., Malay, S., Young, D., Perry, S., Splawski, J., Sferra, T. J., Saab, S., & Moses, J. (2021). Association of Fecal Calprotectin With Endoscopic and Histologic Activity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN Reports*, 2(4), e129. <https://doi.org/10.1097/pg9.0000000000000129>
- D'amico, F., Chateau, T., Laurent, V., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Which MRI score and technique should be used for assessing crohn's disease activity? *Journal of Clinical Medicine*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061691>
- Danese, S., Fiorino, G., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Early intervention in Crohn's disease: Towards disease modification trials. *Gut*, 66(12), 2179–2187. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314519>
- Day, A. S., Ledder, O., Leach, S. T., & Lemberg, D. A. (2012). Crohn's and colitis in children and adolescents. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 18, Issue 41, pp. 5862–5869). <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5862>
- Dillman, J. R., Trout, A. T., & Smith, E. A. (2016). MR enterography: how to deliver added value. *Pediatric Radiology*, 46(6), 829–837. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3555-5>
- Foster, A. J., Smyth, M., Lakhani, A., Jung, B., Brant, R. F., & Jacobson, K. (2019).

- Consecutive fecal calprotectin measurements for predicting relapse in pediatric Crohn's disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 25(10), 1266–1277. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1266>
- Fuller, M. K. (2019). Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surgical Clinics of North America*, 99(6), 1177–1183. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
- Herman, R. B., Dumnicka, P., & Fyderek, K. (2022). A review of magnetic resonance enterography based Crohn's disease activity indices in paediatric patients. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 17(3), 190–195. <https://doi.org/10.5114/pg.2022.114753>
- Hyams, J., Markowitz, J., Otley, A., Rosh, J., Mack, D., Bousvaros, A., Kugathasan, S., Pfefferkorn, M., Tolia, V., Evans, J., Treem, W., Wyllie, R., Rothbaum, R., Del Rosario, J., Katz, A., Mezoff, A., Oliva-Hemker, M., Lerer, T., & Griffiths, A. (2005). Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: A prospective multicenter experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41(4), 416–421. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000183350.46795.42>
- Hyams, J. S., Ferry, G. D., Mandel, F. S., Gryboski, J. D., Kibort, P. M., Kirschner, B. S., Griffiths, A. M., Katz, A. J., Grand, R. J., Boyle, J. T., Michener, W. M., Levy, J. S., & Lesser, M. L. (1991). Development and validation of a pediatric crohn's disease activity index. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 12(4), 439–447. <https://doi.org/10.1097/00005176-199105000-00005>
- Ivković, L., Hojsak, I., Trivić, I., Sila, S., Hrabač, P., Konjik, V., Senečić-Čala, I., Palčevski, G., Despot, R., Žaja, O., & Kolaček, S. (2020). IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. *Pediatric Research*, 88(6), 950–956. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0853-2>
- Kellar, A., Dolinger, M., Novak, K. L., Chavannes, M., Dubinsky, M., & Huynh, H. (2023). Intestinal Ultrasound for the Pediatric Gastroenterologist: A Guide for Inflammatory Bowel Disease Monitoring in Children: Expert Consensus on Behalf of the International Bowel Ultrasound Group (IBUS) Pediatric Committee. *Journal*

of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 76(2), 142–148.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003649>

Khanna, R., Nelson, S. A., Feagan, B. G., D’Haens, G., Sandborn, W. J., Zou, G. Y., Macdonald, J. K., Parker, C. E., Jairath, V., & Levesque, B. G. (2016). Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(8).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010642.pub2>

Koninckx, C. R., Donat, E., Benninga, M. A., Broekaert, I. J., Gottrand, F., Kolho, K. L., Lionetti, P., Miele, E., Orel, R., Papadopoulou, A., Pienar, C., Schäppi, M. G., Wilschanski, M., & Thapar, N. (2021). The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(4), 617–640.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046>

Kostic, A. D., Xavier, R. J., & Gevers, D. (2014). The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146(6), 1489–1499. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>

Kruis, W., Katalinic, A., Klugmann, T., Franke, G. R., Weismüller, J., Leifeld, L., Cepelis-Kastner, S., Reimers, B., & Bokemeyer, B. (2013). Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn’s disease: A retrospective analysis. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 7(7), e263–e270.

<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.012>

Krzesiek, E., Nienartowicz, E., & Iwańczak, B. (2020). Value of magnetic resonance enterography in diagnosis and treatment follow up in Crohn’s disease in children. *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 214–222.

<https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.01.005>

Kuenzig, M. E., Fung, S. G., Marderfeld, L., Mak, J. W. Y., Kaplan, G. G., Ng, S. C., Wilson, D. C., Cameron, F., Henderson, P., Kotze, P. G., Bhatti, J., Fang, V., Gerber, S., Guay, E., Kotteduwa Jayawarden, S., Kadota, L., Maldonado D., F., Osei, J. A., Sandarage, R., ... Benchimol, E. I. (2022). Twenty-first Century Trends in the Global

Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review.

Gastroenterology, 162(4), 1147-1159.e4.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>

- Levine, A., Griffiths, A., Markowitz, J., Wilson, D. C., Turner, D., Russell, R. K., Fell, J., Ruemmele, F. M., Walters, T., Sherlock, M., Dubinsky, M., & Hyams, J. S. (2011). Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(6), 1314–1321. <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>
- Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., De Ridder, L., Kolho, K. L., Veres, G., Russell, R. K., Paerregaard, A., Buderus, S., Greer, M. L. C., Dias, J. A., Veereman-Wauters, G., Lionetti, P., Sladek, M., Martin De Carpi, J., Staiano, A., Ruemmele, F. M., & Wilson, D. C. (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. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- Lovasz, B. D., Lakatos, L., Horvath, A., Szita, I., Pandur, T., Mandel, M., Vegh, Z., Golovics, P. A., Mester, G., Balogh, M., Molnar, C., Komaromi, E., Kiss, L. S., & Lakatos, P. L. (2013). Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World Journal of Gastroenterology*, 19(14), 2217–2226. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i14.2217>
- Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 444–454. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
- Mentzel, H. J., Reinsch, S., Kurzai, M., & Stenzel, M. (2014). Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(5), 1180–1191. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1180>
- Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn,

- W. J., & Feagan, B. G. (2015). C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, *110*(6), 802–819. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, *390*(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Oliva, S., Thomson, M., De Ridder, L., Martín-De-Carpi, J., Van Biervliet, S., Braegger, C., Dias, J. A., Kolacek, S., Miele, E., Buderus, S., Bronsky, J., Winter, H., Navas-López, V. M., Assa, A., Chong, S. K. F., Afzal, N. A., Smets, F., Shaoul, R., Hussey, S., ... Cucchiara, S. (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. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002092>
- Oliveira, S. B., & Monteiro, I. M. (2017). Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ (Online)*, *357*, 1–15. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>
- Ordás, I., Rimola, J., Alfaro, I., Rodríguez, S., Castro-Poceiro, J., Ramírez-Morros, A., Gallego, M., Giner, À., Barastegui, R., Fernández-Clotet, A., Masamunt, M., Ricart, E., & Panés, J. (2019). Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease. *Gastroenterology*, *157*(2), 432-439.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.051>
- Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., Reinisch, W., Bemelman, W., Bryant, R. V., D'Haens, G., Dotan, I., Dubinsky, M., Feagan, B., Fiorino, G., Geary, R., Krishnareddy, S., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Marteau, P., Munkholm, P., Murdoch, T. B., Ordás, I., ... Colombel, J. F. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-

to-Target. *American Journal of Gastroenterology*, 110(9), 1324–1338.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>

Rimola, J., Ordás, I., Rodríguez, S., García-Bosch, O., Aceituno, M., Llach, J., Ayuso, C., Ricart, E., & Panés, J. (2011). Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(8), 1759–1768.

<https://doi.org/10.1002/ibd.21551>

Rinawi, F., Assa, A., Hartman, C., Mozer Glassberg, Y., Nachmias Friedler, V., Rosenbach, Y., Silbermintz, A., Zevit, N., & Shamir, R. (2016). Evolution of disease phenotype in pediatric-onset Crohn's disease after more than 10 years follow up—Cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 48(12), 1444–1450.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.118>

Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*, 169(11), 1053–1060.

<https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.1982>

Ruemmele, F. M., Veres, G., Kolho, K. L., Griffiths, A., Levine, A., Escher, J. C., Amil Dias, J., Barabino, A., Braegger, C. P., Bronsky, J., Buderus, S., Martín-de-Carpi, J., De Ridder, L., Fagerberg, U. L., Hugot, J. P., Kierkus, J., Kolacek, S., Koletzko, S., Lionetti, P., ... Phillips, A. (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. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>

Sipponen, T., Nuutinen, H., Turunen, U., & Färkkilä, M. (2010). Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD.

Inflammatory Bowel Diseases, 16(12), 2131–2136.

<https://doi.org/10.1002/IBD.21300>

Somwaru, A. S., Khanijow, V., & Katabathina, V. S. (2019). Magnetic resonance enterography, colonoscopy, and fecal calprotectin correlate in colonic Crohn's disease. *BMC Gastroenterology*, 19(1). [https://doi.org/10.1186/s12876-019-1125-](https://doi.org/10.1186/s12876-019-1125-7)

- Thia, K. T., Sandborn, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus, E. V. (2010). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, *139*(4), 1147–1155. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.070>
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, *14*(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. In *The Lancet* (Vol. 389, Issue 10080, pp. 1741–1755). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Van Rheenen, P. F., Aloï, M., Assa, A., Bronsky, J., Escher, J. C., Fagerberg, U. L., Gasparetto, M., Gerasimidis, K., Griffiths, A., Henderson, P., Koletzko, S., Kolho, K. L., Levine, A., Van Limbergen, J., Martin De Carpi, F. J., Navas-López, V. M., Oliva, S., De Ridder, L., Russell, R. K., ... Ruemmele, F. M. (2021). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*, *15*(2), 171–194. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
- Vernier-Massouille, G., Balde, M., Salleron, J., Turck, D., Dupas, J. L., Mouterde, O., Merle, V., Salomez, J. L., Branche, J., Marti, R., Lerebours, É., Cortot, A., Gower-Rousseau, C., & Colombel, J. F. (2008). Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*, *135*(4), 1106–1113. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.079>
- Ziv-Baran, T., Hussey, S., Sladek, M., Amil Dias, J., Martin de Carpi, J., Miele, E., Veres, G., Lionetti, P., Koletzko, S., Nuti, F., Paerregaard, A., Kolho, K. L., Russell, R. K., Shaoul, R., Weiner, D., Sigall Boneh, R., Escher, J., Finnby, L., Turner, D., & Levine, A. (2018). Response to treatment is more important than disease severity at diagnosis for prediction of early relapse in new-onset paediatric Crohn's disease.

Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 48(11–12), 1242–1250.

<https://doi.org/10.1111/apt.15016>

Zubin, G., & Peter, L. (2015). Predicting endoscopic Crohn's disease activity before and after induction therapy in children: A comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(6), 1386–1391.

<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000388>

Anexos

Anexo 1 – Classificação de Paris – adaptado de Levine et al. (2011)

Idade aquando do diagnóstico	A1a: 0 a <10 anos A1b: 10 a <17 anos A2: 17 a 40 anos A3: >40 anos
Localização	L1: 1/3 distal do íleo +/- doença limitada ao cego L2: doença cólica L3: doença ileocólica L4a: doença no TGI superior proximal ao LT L4b: doença no TGI superior distal ao LT mas proximal ao terço distal do íleo
Comportamento	B1: doença não estenosante e não penetrante B2: doença estenosante B3: doença penetrante B2B3: doença penetrante e estenosante em simultâneo ou em alturas diferentes p: modificador de doença perianal
Crescimento	G ₀ : sem atraso do crescimento G ₁ : atraso do crescimento

Anexo 2 – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index – adaptado de J. S. Hyams et al. (1991)

História (considerar a semana anterior)	Dor abdominal	Sem dor		0
		Dor ligeira sem interferência na atividade de vida diária		5
		Dor moderada/severa, diária, noturna, interfere nas atividades de vida diária		10
	Dejeções por dia	0-1 líquidas sem sangue		0
		Até 2 semi-formadas com sangue em pequena quantidade ou 2-5 líquidas		5
		Com sangue abundante ou ≥ 6 líquidas ou diarreia noturna		10
	Estado geral/função geral	Bem, sem limitação das atividades diárias		0
		Ocasionalmente com limitação das atividades diárias		5
		Mau estar geral, com limitação frequente das atividades diárias		10
Alterações laboratoriais	Hematócrito (%)	< 10 anos	> 33	0
			28-32	2,5
			< 28	5
		Sexo masculino 11-14 anos	≥ 35	0
			30-34	2,5
			< 30	5
		Sexo masculino 15-19 anos	≥ 37	0
			32-36	2,5
			< 32	5
	Sexo feminino 11-19 anos	≥ 34	0	
		29-33	2,5	
		< 29	5	
	Velocidade de sedimentação (mm)	< 20		0
		20-50		2,5
		> 50		5
Albumina (g/dl)	> 3,5		0	
	3,1-3,4		5	
	< 3,1		10	

Exame objetivo	Peso	Ganho ponderal ou estável/perda voluntária de peso	0
		Perda ponderal 1-9% ou involuntariamente estável	5
		Perda ponderal $\geq 10\%$	10
	Altura no diagnóstico ou ou Velocidade de crescimento	Diminuição < 1 canal de percentil	0
		Diminuição ≥ 1 e < 2 canais de percentil	5
		Diminuição > 2 canais de percentil	10
		≥ -1 desvios-padrão	0
		< -1 e > -2 desvios-padrão	5
		≤ -2 desvios-padrão	10
	Palpação abdominal	Sem empastamento ou massa	0
		Empastamento ou massa sem dor	5
		Dor, defesa involuntária, massa definitiva	10
	Doença peri-retal	Sem doença peri-retal, pregas assintomáticas	0
		1-2 fístulas indolentes, drenagem escassa, sem dor	5
		Fístulas com drenagem ativa, abscesso ou dor	10
	Manifestações extra-intestinais (febre $>38,5^{\circ}\text{C}$ > 3 dias, artrite, uveíte, pioderma gangrenoso, eritema nodoso)	Sem manifestações	0
		1 manifestação	5
		≥ 2 manifestações	10

Um PCDAI inferior a 10 corresponde a remissão da doença, igual ou superior a 10 e inferior a 30 corresponde a doença ligeira e igual ou superior a 30 indica atividade da doença moderada a severa (J. Hyams et al., 2005).

Anexo 3 – Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease – adaptado de Sipponen et al. (2010)

Presença e tamanho das úlceras	Ausência de úlceras – 0 pontos
	Úlceras pequenas (diâmetro entre 0,1 e 0,5 cm) – 1 ponto
	Úlceras médias (diâmetro entre 0,5 e 2 cm) – 2 pontos
	Úlceras grandes (diâmetro superior a 2 cm) – 3 pontos
Extensão da superfície ulcerada	Ausência de úlceras – 0 pontos
	Superfície ulcerada inferior a 10% – 1 ponto
	Superfície ulcerada entre 10% e 30% – 2 pontos
	Superfície ulcerada superior a 30% – 3 pontos
Extensão da mucosa afetada pela doença	Ausência de mucosa afetada – 0 pontos
	< 50% da mucosa – 1 ponto
	50%-75% da mucosa – 2 pontos
	> 75% da mucosa – 3 pontos
Presença e tipos de estenoses	Ausência de estenoses – 0 pontos
	Uma única estenose transponível – 1 ponto
	Múltiplas estenoses transponíveis – 2 pontos
	Estenose não transponível – 3 pontos

Anexo 4 – Formulário de recolha de dados

- Data de nascimento
- Sexo
 - Feminino
 - Masculino
- Manifestações iniciais
 - Dor abdominal
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Aftas
 - Diarreia + Retorragias
 - Dor abdominal + Retorragias + Perda ponderal
 - Dor abdominal + Retorragias + Perda ponderal + Diarreia + Envolvimento perianal
 - Dor abdominal + Aftas + Vômitos
 - Diarreia + Dor abdominal + Retorragias
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Anemia refratária
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Retorragias
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Aftas + Vômitos
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Aftas + Retorragias
 - Diarreia + Dor abdominal + Perda ponderal + Envolvimento perianal
 - Anemia refratária + Envolvimento perianal
 - Anemia refratária
 - Envolvimento perianal
- Data do diagnóstico
- CF no diagnóstico ($\mu\text{g/g}$)
- CF um ano após o diagnóstico ($\mu\text{g/g}$)
- Hemoglobina no diagnóstico (g/dl)
- Hemoglobina um ano após o diagnóstico (g/dl)
- PCR no diagnóstico (mg/dl)
- PCR um ano após o diagnóstico (mg/dl)

- VS no diagnóstico (mm)
- VS um ano após o diagnóstico (mm)
- Albumina no diagnóstico (g/dl)
- Albumina um ano após o diagnóstico (g/dl)
- Classificação Paris - Idade do diagnóstico
 - 0 a <10 anos
 - 10 a <17 anos
 - 17 a 40 anos
- Classificação Paris - Localização da doença
 - Terço distal do íleo +/- doença limitada ao cego
 - Cólica
 - Ileocólica
 - TGI superior proximal ao LT
 - TGI superior distal ao LT e proximal ao terço distal do íleo
 - Ileocólica + TGI superior proximal ao LT
 - Cólica + TGI superior proximal ao LT
 - Ileocólica + TGI superior distal ao LT e proximal ao terço distal do íleo
 - Cólica + TGI superior distal ao LT e proximal ao terço distal do íleo
- Classificação Paris - Comportamento da doença
 - Não estenosante e não penetrante
 - Estenosante
 - Penetrante
 - Penetrante + estenosante
- Classificação de Paris - Modificador de doença perianal
 - Sim
 - Não
- Classificação Paris - Atraso do crescimento
 - Sem atraso do crescimento
 - Com atraso do crescimento
- PCDAI no diagnóstico
- Terapêutica de indução

- NEE
- Corticosteróides
- Anti-TNF
- NEE + Corticosteróides
- Sem terapêutica de indução
- Terapêutica de manutenção
 - Nutrição entérica parcial +/- 5-ASA
 - Imunomodulador
 - Anti-TNF
 - Anti-TNF + imunomodulador
 - Imunomodulador + 5-ASA
 - Anti-TNF + 5-ASA
 - Anti-TNF + imunomodulador + 5-ASA
 - Sem terapêutica de manutenção
- Realização de ecografia no diagnóstico
 - Sim
 - Não
- Data da ecografia no diagnóstico
- Ecografia no diagnóstico apresentava espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério
 - Sim
 - Não
- Ecografia no diagnóstico apresentava alterações da parede intestinal
 - Sim
 - Não
- Ecografia no diagnóstico apresentava aumento do sinal doppler-cor
 - Sim
 - Não
- Ecografia no diagnóstico apresentava redução da peristalse
 - Sim
 - Não

- Realização de ecografia um ano após o diagnóstico
 - Sim
 - Não
- Data da ecografia um ano após o diagnóstico
- Ecografia um ano após o diagnóstico apresentava espessamento ou hiperecogenicidade do mesentério
 - Sim
 - Não
- Ecografia um ano após o diagnóstico apresentava alterações da parede intestinal
 - Sim
 - Não
- Ecografia um ano após o diagnóstico apresentava aumento do sinal doppler-cor
 - Sim
 - Não
- Ecografia um ano após o diagnóstico apresentava redução da peristalse
 - Sim
 - Não
- Realização de Entero-RM no diagnóstico
 - Sim
 - Não
- Data da Entero-RM no diagnóstico
- Entero-RM no diagnóstico apresentava inflamação ativa
 - Sim
 - Não
- Entero-RM no diagnóstico apresentava espessamento
 - Sim
 - Não
- Entero-RM no diagnóstico apresentava estenose
 - Sim
 - Não
- Entero-RM no diagnóstico apresentava fístula

- Sim
- Não
- Entero-RM no diagnóstico apresentava abscesso
 - Sim
 - Não
- Cm de íleo afetado na Entero-RM aquando do diagnóstico
- Cm de cólon afetado na Entero-RM aquando do diagnóstico
- *MaRIAs Score* global na Entero-RM aquando do diagnóstico
- Realização de Entero-RM um ano após diagnóstico
 - Sim
 - Não
- Motivo do pedido de Entero-RM um ano após diagnóstico
 - Noção de agravamento
 - Mudança terapêutica
 - Seguimento da doença em doente assintomático
- Data da Entero-RM um ano após diagnóstico
- Entero-RM um ano após diagnóstico apresentava inflamação ativa
 - Sim
 - Não
- Entero-RM um ano após diagnóstico apresentava espessamento
 - Sim
 - Não
- Entero-RM um ano após diagnóstico apresentava estenose
 - Sim
 - Não
- Entero-RM um ano após diagnóstico apresentava fístula
 - Sim
 - Não
- Entero-RM um ano após diagnóstico apresentava abscesso
 - Sim
 - Não

- *MaRIAs Score* global na Entero-RM realizada um ano após diagnóstico
- Fenótipo da doença na Entero-RM um ano após diagnóstico
 - Inflamatório (não estenosante e não penetrante)
 - Inflamatório agravado
 - Esboço de estenose
 - Estenosante
 - Penetrante
 - Estenosante + Penetrante
 - Sem inflamação significativa
- Realização de exame endoscópico após exame de imagem
 - Sim
 - Não
- PCDAI aquando do exame de imagem realizado um ano após diagnóstico
- Cirurgia por agudização da Doença de Crohn (até um ano após diagnóstico)
 - Sim
 - Não
- Data da cirurgia
- Motivo da cirurgia
 - Alterações imagiológicas
 - Alterações clínicas
 - Alterações imagiológicas + Alterações clínicas
- Internamentos por agravamento da doença (até um ano após diagnóstico)
 - Um internamento
 - Múltiplos internamentos
 - Nenhum internamento
- Data do internamento
- Duração dos internamentos (dias)
- Recaídas da doença (até um ano após diagnóstico)
 - Sim
 - Não
- Doença clínica nas recaídas

- Sim
 - Não
- Modificação da terapêutica (até um ano após diagnóstico)
 - Sim
 - Não
- Causa da modificação da terapêutica
 - Alterações em exame imagiológico sugestivas de doença ativa
 - Clínica sugestiva de doença ativa
 - Alterações em exame imagiológico + clínica sugestivas de doença ativa
 - Elevação dos parâmetros inflamatórios em doente assintomático
 - Intolerância à terapêutica
- Terapêutica utilizada após modificação
 - Corticosteróides
 - Anti-TNF
 - Corticosteróides + Azatioprina + 5-ASA
 - Nutrição entérica exclusiva + Azatioprina + 5-ASA
 - Anti-TNF + Azatioprina + 5-ASA
 - Azatioprina + 5-ASA
 - 6-Mercaptopurina + 5-ASA
 - Corticosteróides + Anti-TNF + Azatioprina