

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

MARCIO ROBERTO FACANALI JUNIOR

**Seguimento de longo prazo de pacientes pediátricos
com doença de Crohn acometendo
intestino delgado proximal**

São Paulo

2023

MARCIO ROBERTO FACANALI JUNIOR

**Seguimento de longo prazo de pacientes pediátricos
com doença de Crohn acometendo
intestino delgado proximal**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle
Ribeiro

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Facanali Junior, Marcio Roberto
Seguimento de longo prazo de pacientes
pediátricos com doença de Crohn acometendo intestino
delgado proximal / Marcio Roberto Facanali Junior. -
- São Paulo, 2023.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientadora: Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Descritores: 1.Doença de Crohn 2.Doença
inflamatória intestinal 3.Intestino delgado 4.Jejuno
5.Enteroscopia de balão 6.Pediatria

USP/FM/DBD-202/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a cada paciente que passou pela minha vida
enquanto médico e estudante.

Jamais serei capaz de agradecê-los como merecem.

Obrigado!

AGRADECIMENTOS

A Deus, Autor da Vida, pela capacitação e oportunidade de conhecer, estudar e trabalhar em um centro de referência em saúde respeitado internacionalmente, que nem em meus maiores sonhos imaginei estar.

À Professora Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, por me aceitar como aluno, além do cuidado, dos conselhos e da paciência com que tem me ensinado. Obrigado pela oportunidade de tê-la como orientadora. "... Estimar, tanto quanto a meus pais, aquele que me ensinou esta arte..."

À minha esposa Carolina pelo incentivo, companheirismo, suporte e amor, que foram essenciais para que este sonho pudesse ser realizado. Te amo.

Ao professor Dr. Sérgio Carlos Nahas, por me receber nesta instituição e permitir com que este projeto fosse realizado. Obrigado pela oportunidade.

Ao Professor Dr. Carlos Walter Sobrado Junior, que antes mesmo que fizesse parte da instituição, já me acolhia em seu ambulatório, dando conselhos e encorajando-me a ingressar no meio acadêmico. Obrigado por acreditar em mim.

Aos amigos e colegas Dr. Afonso Henrique da Silva e Sousa Junior, Anelise Russo, Ariane Hardy, Isabella Nicácio de Freitas, Juliana Farias, Roger Coser por me acolherem de maneira tão especial. Sinto-me honrado em fazer parte deste time.

Aos funcionários do centro diagnóstico em gastroenterologia: Paula, Rosicleia, Silbene, Ana Paula, Maria Jose, Helen, Verilândia, Janete, Jaine, Miriam Madalena, Miriam Camilo, Edjane, Damiana, Vitor, Marcia, Gloria, Glaucia, Silvia, Adriana, Nelsi, Fatima, Tonilene, Ivone e tantos outros que direta ou indiretamente contribuíram para que este sonho pudesse ser realizado. Obrigado a todos.

A meus amados pais, Marcio e Rosângela, pelo amor com que me criaram e formação que me deram. Sem meus pais, nada disto seria possível. Amo vocês.

A meus queridos irmãos, Gustavo e Rafaela, por fazerem parte da minha história. Sou grato por tê-los como irmãos.

Aos meus sogros, Luiz Antonio e Etelca, por sempre contribuírem com palavras de incentivo e ânimo. Obrigado.

“It is nice to be important, but it is more important to be nice.”

John Templeton

RESUMO

Facanali MRF. *Seguimento de longo prazo de pacientes pediátricos com doença de Crohn acometendo intestino delgado proximal* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Aproximadamente 25% das doenças inflamatórias intestinais são diagnosticadas na infância, evoluindo cronicamente e podendo ter efeitos desfavoráveis com o tempo, associado à possibilidade de pior prognóstico quando há envolvimento do intestino delgado proximal. Assim, faz-se necessário uma melhor compreensão do curso desta afecção nesta população específica de pacientes. O objetivo deste estudo é descrever a atividade clínica e endoscópica de pacientes pediátricos com doença de Crohn com envolvimento do intestino delgado proximal em dois períodos, com intervalo de 10 anos entre eles. **Métodos:** Foi realizada uma coorte prospectiva em pacientes pediátricos com doença de Crohn e envolvimento do intestino delgado proximal confirmado por enteroscopia de duplo-balão, sendo estes pacientes avaliados clinicamente, pelo escore de Harvey-Bradshaw modificado e endoscopicamente pelo SES-CD, no momento da enteroscopia e após 10 anos de seguimento. **Resultados:** 20 pacientes pediátricos e adultos jovens com diagnóstico de doença de Crohn foram avaliados. Ao longo de 10 anos, 3 pacientes mudaram de diagnóstico. A idade média foi de 11 anos com maioria do sexo masculino e sendo o fenótipo inflamatório predominante. Houve melhora estatisticamente significativa nos índices globais de atividade inflamatória e endoscópica após 10 anos de seguimento, entretanto, 4 pacientes com diagnóstico de Crohn antes dos 10 anos de idade evoluíram para cirurgia. **Conclusão:** Houve melhora clínica e endoscópica dos pacientes ao longo de 10 anos, no entanto, em pacientes com diagnóstico antes dos 10 anos de idade, houve pior evolução e dificuldade em alcançar a remissão profunda a despeito da terapia biológica, sugerindo um fenótipo distinto, com maior agressividade da doença.

Descritores: Doença de Crohn; Doença inflamatória intestinal; Intestino delgado proximal; Pediatria.

ABSTRACT

Facanali MR. *Long-term follow-up of pediatric and young adult patients with Crohn's disease involving the proximal small bowel* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: Approximately 25% of inflammatory bowel diseases are diagnosed in childhood, progressing chronically and may have unfavorable effects over time, associated with the possibility of a worse prognosis when there is involvement of the proximal small bowel. Thus, a better understanding of the course of this pathology in this specific patient population is necessary. The aim of this study is to describe the clinical and endoscopic activity of pediatric patients with Crohn's disease with proximal small bowel involvement in two periods, with an interval of 10 years between them. **Methods:** A prospective cohort was performed in pediatric patients with Crohn's disease and involvement of the proximal small bowel, confirmed by double-balloon enteroscopy, and these patients were assessment clinically, by the modified Harvey-Bradshaw score and endoscopically, by the SES-CD, in the period in which the enteroscopy was performed and after 10 years of follow-up. **Results:** 20 pediatric and young adult patients diagnosed with Crohn's disease were assessment. Over 10 years, 3 patients changed their diagnosis. The mean age was 11 years, most were male and the inflammatory phenotype was the most prevalent. There was a statistically significant improvement in the global indices of inflammatory and endoscopic activity after 10 years of follow-up, however, 4 patients diagnosed with Crohn's before 10 years of age progressed to surgery. **Conclusion:** There was clinical and endoscopic improvement of patients over 10 years, however, in patients diagnosed before 10 years of age, there was worse evolution and difficulty in achieving deep remission despite biological therapy, suggesting a distinct phenotype, with greater disease aggressiveness.

Descriptor: Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Proximal small bowel; Pediatrics.

LISTAS

TABELAS

Tabela 1 - Descrição das características dos pacientes avaliados no estudo	41
Tabela 2 - HBI inicial e após 10 anos por grupo etário	46
Tabela 3 - Atividade endoscópica pelo SES-CD inicial e após 10 anos por grupo etário.....	47
Tabela 4 - Remissão clínica após 10 anos segundo características específicas e testes de associação	48
Tabela 5 - Remissão endoscópica após 10 anos segundo características específicas e testes de associação	49

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Descrição das classificações do escore clínico (HBI) nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo46
- Gráfico 2** - Descrição das classificações do escore endoscópico (SES-CD) nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo.....47
- Gráfico 3** - Descrição dos tratamentos nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo50
- Gráfico 4** - Tratamento atual com terapia biológica.....50
-

QUADROS

Quadro 1 - Classificação de Paris para doença de Crohn.....	20
Quadro 2 - Classificação conforme idade ao diagnóstico.....	20
Quadro 3 - <i>Pediatric Crohn's disease activity Index</i>	21
Quadro 4 - <i>Harvey-Bradshaw Index</i>	23
Quadro 5 - <i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>	24
Quadro 6 - <i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>	25
Quadro 7 - Medicações na doença de Crohn em pediatria	30
Quadro 8 - Classificação conforme idade, enteroscopia, acometimento ileocolônico e evolução cirúrgica.....	43
Quadro 9 - Enterografia do intestino delgado após 10 anos de seguimento	51

FIGURAS

- Figura 1 -** Desenho do Estudo.....35
- Figura 2 -** **A.** Enteroscópio de duplo-balão. **B.** Enteroscópio com overtube e balões insuflados. **C.** Bomba de insuflação dos balões da ponta do enteroscópio e do overtube.37
- Figura 3 -** Enteroscopia de duplo-balão evidenciando úlceras em jejuno (paciente 11). **A.** Úlceras rasas, ovaladas e desnudas por todo jejuno proximal. **B.** Úlcera profunda de jejuno, com margens elevadas e esbranquiçadas44
- Figura 4 -** **A** e **B** evidenciando úlceras profundas, serpiginosas, confluentes e recobertas por fibrina espessa (paciente 12)44
- Figura 5 -** Presença de retrações cicatriciais em jejuno proximal. **A.** Paciente 7. **B.** Paciente 17.....45
- Figura 6 -** **A.** Enantema e edema jejunal (paciente 18). **B.** Úlcera jejunal (paciente 17).....45
- Figura 7 -** Alças jejunais distendidas com áreas de espessamento, redução do calibre e linfonodos mesentéricos aumentados (Paciente 11). **A.** Enterografia em corte axial. **B.** Enterografia em corte sagital52
-

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
CDEIS	<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
CE	Cápsula Endoscópica
CEP	Colangite Esclerosante Primária
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DP	Desvio Padrão
EAD	Enteroscopia assistida por dispositivo
EDB	Endoscopia de Duplo Balão
ERM	Enterografia por Ressonância Magnética
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition</i>
ETC	Enterografia por Tomografia Computadorizada
HBI	Índice de Harvey-Bradshaw
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de Confiança
Máx	Máximo
mg	Miligrama
Min	Mínimo
PCDAI	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RCU	Retocolite Ulcerativa
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
SPSS	Pacote Estatístico de Ciências Sociais (<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
USI	Ultrassonografia intestinal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Doença inflamatória intestinal	17
1.2 Epidemiologia da doença de Crohn	17
1.3 Diagnóstico da doença de Crohn	18
1.4 Classificação fenotípica da doença inflamatória intestinal	19
1.5 Classificação de atividade clínica da doença de Crohn	21
1.6 Classificação de atividade endoscópica da doença de Crohn	24
1.7 Diagnóstico diferencial da doença de Crohn	25
1.8 Avaliação do intestino delgado na Doença de Crohn	26
1.8.1 Enterografia por Raio-X	26
1.8.2 Enterotomografia e Enteroressonância	27
1.8.3 Cápsula endoscópica	27
1.8.4 Enteroscopia assistida por dispositivo	28
1.9 Tratamento da doença de Crohn	29
1.10 Justificativa	30
2 OBJETIVO	32
3 MÉTODOS	34
3.1 Desenho do estudo	35
3.2 População	35
3.3 Avaliação clínica	38
3.4 Avaliação endoscópica	38
3.5 Análise estatística	38
3.6 Aspectos éticos	39
4 RESULTADOS	40
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO	59
7 ANEXOS	61
7.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	62
7.2 Aprovação do projeto pelo comitê de pesquisa (CAPPesq)	67
8 REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A doença inflamatória intestinal (DII) atualmente é definida como inflamação crônica idiopática do trato gastrointestinal, tendo dois subtipos principais: Retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) ^(1, 2).

A DC, descrita inicialmente como ileíte regional em uma série de 14 casos publicada em 1932 ⁽³⁾, pode afetar todos os segmentos do trato gastrointestinal e comprometer todas as camadas da parede intestinal (transmural), de caráter progressivo, tendo vários fenótipos e podendo evoluir com complicações como fístulas, abscessos ou estenoses ⁽⁴⁾.

Na população pediátrica, além de fístulas, abscessos e estenoses, há, também, a possibilidade de comprometimento do crescimento linear, desnutrição, diminuição na densidade mineral óssea e atraso da puberdade ⁽⁵⁻⁸⁾. Inicialmente, neste grupo específico de pacientes, a DC pode se apresentar com diarreia, enterorragia, dor abdominal, sintomas obstrutivos intestinais, náuseas, vômitos, febre intermitente e astenia ⁽⁹⁾.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN

A DC geralmente tem início entre a segunda e quarta décadas de vida, com um segundo pico na sexta e sétimas décadas, sendo mais prevalente em indivíduos brancos e judeus provenientes da Europa central e oriental denominados Ashkenazi, com discreta predominância feminina na população adulta. Sua prevalência e incidência vem aumentando em regiões em desenvolvimento, como as asiáticas e hispânicas ^(2, 10). No grupo

pediátrico, nota-se um predomínio da DC no sexo masculino em relação ao feminino na ordem de 1,5:1 ⁽¹¹⁾.

Aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos com DII apresentarão os primeiros sintomas antes de completarem 18 anos de idade ⁽¹²⁾. Parentes em primeiro grau têm risco relativo cinco vezes maior de desenvolver DII ⁽²⁾.

As maiores incidências anuais de DC são de 20,2 e 10,6 por 100.000 habitantes, que correspondem ao Canadá e América do Norte, respectivamente. As prevalências mais altas são de 322, 319 e 214 por 100.000 habitantes, referentes à Europa Ocidental, Canadá e EUA na devida ordem ⁽⁴⁾. O Brasil apresenta uma prevalência 24,1 por 100.000 habitantes ⁽¹³⁾, tendo o estado de São Paulo uma incidência de 6,14 casos por 100.000 e uma prevalência de 24,3 por 100.000 habitantes ⁽¹⁴⁾.

Na população pediátrica, o estudo espanhol SPIRIT ⁽¹⁵⁾ mostrou um aumento na incidência de DII, em 2100 pacientes pediátricos de 1996 a 2009, de 0,97 para 2,8 por 100.000 habitantes com menos de 18 anos, com aumento maior de DC em relação à RCUI. Outro estudo italiano ⁽¹⁶⁾ coletou dados de 1996 a 2003 entre indivíduos menores de 18 anos de idade e os autores relataram um aumento da incidência geral de DII de 0,89 para 1,39 por 100.000, porém, diferentemente do espanhol, observaram um maior aumento de RCUI em relação à DC. Outros países europeus mostraram taxas de incidência de 0,6 a 6,8 por 100.000 indivíduos para DC ⁽¹²⁾. Há falta de estudos neste aspecto na África e região sul americana, incluindo-se o Brasil.

1.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN

O segmento ileocecal é o mais frequentemente afetado, ocorrendo em aproximadamente 50% dos casos e cerca de 30% apresentam envolvimento apenas do intestino delgado ⁽¹⁰⁾, sendo o trato gastrointestinal superior acometido em 5 a 15% ⁽¹⁷⁾.

Dentre os métodos de auxílio diagnóstico, pode-se citar os laboratoriais como hemograma completo, painel metabólico, perfil e função hepática, proteína C-reativa, albumina, dosagem sérica de vitaminas B12 e D e perfil do ferro ^(4, 10, 17).

Dentre os biomarcadores fecais, destaca-se a calprotectina fecal, sendo muito utilizada para triagem e atividade da DII.

A endoscopia digestiva continua como “padrão-ouro”, importante não só no diagnóstico, mas na avaliação da remissão, na vigilância das neoplasias colorretais, bem como no manejo de algumas complicações, como estenoses. ^(4, 10).

1.4 CLASSIFICAÇÃO FENOTÍPICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A DC constitui um espectro de inflamação crônica e complexa, podendo se apresentar clinicamente de várias formas.

Inicialmente, a Classificação de Montreal de DII foi desenvolvida com este intuito ⁽¹⁸⁾ e, em 2009, em Paris na França, um grupo internacional de especialistas em DII na população pediátrica, modificaram a classificação de Montreal e a nomearam classificação de Paris ⁽¹⁹⁾. O Quadro 1 mostra a classificação de Paris para a DC.

Quadro 1 - Classificação de Paris para Doença de Crohn

IDADE AO DIAGNÓSTICO (ANOS)	A1a: entre 0 e <10 A1b: entre 10 e < 17 A2: entre 17 e 40 A3: > 40
LOCALIZAÇÃO	L1: terço distal do íleo L2: colônica L3: ileocolônica L4a: comprometimento alto próximo ao ângulo de Treitz L4b: comprometimento alto distal ao ângulo de Treitz e próximo o terço distal do íleo
COMPORTAMENTO	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante e penetrante p: presença de doença perianal associada
CRESCIMENTO	G0: sem evidência de déficit de crescimento G1: com evidência de déficit de crescimento

Uhling e colaboradores ⁽²⁰⁾ reclassificaram a idade de início da DII baseada em vários indícios que pacientes pediátricos menores de 10 anos de idade estão propensos a desenvolverem um fenótipo de doença diferente quando comparados aos adolescentes e jovens (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação conforme idade ao diagnóstico

SUBGRUPOS	CLASSIFICAÇÃO	IDADE
DII pediátrica	Montreal A1	< 17 anos
DII de início precoce	Paris A1a	< 10 anos
DII de início muito precoce		< 6 anos
DII da infância		< 2 anos
DII neonatal		Até 28 dias de vida

DII Doença inflamatória intestinal

1.5 CLASSIFICAÇÃO DE ATIVIDADE CLÍNICA DA DOENÇA DE CROHN

A atividade clínica da DC pode ser avaliada por meio de dois índices de atividade: *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) ⁽²¹⁾ e o *Harvey-Bradshaw index* (HBI) ⁽²²⁾.

O PCDAI (Quadro 3) é calculado avaliando-se a história clínica, a antropometria, o exame físico e os exames laboratoriais.

Quadro 3 - *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*

	HISTÓRIA CLÍNICA (última semana)	PONTUAÇÃO
Dor abdominal	nenhuma	0
	leve: não interfere na atividade física	5
	moderada/grave: diária, longa duração, noturna e interfere na atividade física	10
Evacuações (diárias)	até 1: evacuação líquida, sem sangue	0
	até 2: semipastosas com pouco sangue ou 2 a 5 evacuações líquidas	5
	sangramento intenso ou 6 ou mais evacuações líquidas ou diarreia noturna	10
Estado geral	bom, sem limitações de atividade	0
	dificuldade ocasional em manter atividade apropriada para idade	5
	limitação frequente de atividade	10

continua

continuação

EXAME FÍSICO		PONTUAÇÃO	
Peso	ganho ponderal, peso estabilizado ou perdido voluntariamente	0	
	peso estabilizado involuntariamente ou perdas ponderais de 1% a 9%	5	
	perda ponderal maior ou igual a 10%	10	
Estatura	Ao diagnóstico	reduzida até 1 desvio padrão	0
		reduzida entre 1 e 2 desvios padrão	5
		reduzida mais que 2 desvios padrão	10
	No seguimento	velocidade de crescimento maior ou igual a -1 desvio padrão	0
		velocidade de crescimento menor que -1 e maior que -2 desvios padrão	5
		velocidade de crescimento inferior ou igual a -2 desvios padrão	10
Abdome	ausência de sensibilidade ou massa palpável	0	
	sensibilidade leve a palpação ou massa palpável	5	
	sensibilidade com defesa involuntária ou massa definida	10	
Doença perirretal	nenhuma	0	
	1 a 2 fístulas, drenagem escassa, ausência de sensibilidade	5	
	fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10	

MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais		PONTUAÇÃO
Febre maior ou igual a 38,5 °C por 3 dias		
Artrite definida	nenhuma	0
Uveíte	uma manifestação	5
Eritema Nodoso	duas ou mais manifestações	10
Pioderma gangrenoso		

	EXAMES LABORATORIAIS				PONTUAÇÃO
	< 10 anos de idade	Feminino	Masculino		
		11 - 19 anos de idade	11 -14 anos de idade	15-19 anos de idade	
Hematócrito (%)	> 33	≥ 34	≥ 35	≥ 37	0
	28 - 32	29 - 33	30 - 34	32 - 35	2,5
	< 28	< 29	< 30	< 32	5

EXAMES LABORATORIAIS		PONTUAÇÃO
Velocidade de Hemossedimentação - VHS (mm/h)	< 20	0
	20 - 50	2,5
	> 50	5
Albumina (g/dL)	≥ 3,5	0
	3,1 - 3,4	5
	≤ 3,0	10

A pontuação pode variar de 0 a 100 pontos e, de acordo com o resultado da soma dos pontos, os pacientes são classificados em:

- 0 a 10: ausência de atividade inflamatória clínica;
- 11 a 30: atividade inflamatória clínica leve;
- > 30: atividade inflamatória clínica moderada ou grave.

Já o HBI avalia as seguintes variáveis (Quadro 4): frequência de evacuação líquida diária; dor abdominal; estado geral; presença de complicações; presença de massa abdominal.

Quadro 4 - Harvey-Bradshaw Index

VARIÁVEL	PONTUAÇÃO
Número de evacuações líquidas por dia (n)	n= pontuação
Estado Geral	
Muito bom	0
Bom	1
Ruim	2
Muito ruim	3
Terrível	4
Dor abdominal (última semana)	
Ausência de dor	0
Leve	1
Moderada	2
Intensa	3
Massa abdominal	
Ausência	0
Dúbio	1
Definida	2
Definida e dolorida a palpação	3
Complicações	
Artrite	1
Pele- boca	1
Uveíte	1
Anal	1

De acordo com o resultado da soma destas variáveis, os pacientes são classificados em remissão clínica (<5), atividade leve (5 - 7), moderada (8 - 16) e grave (>16).

1.6 CLASSIFICAÇÃO DE ATIVIDADE ENDOSCÓPICA NA DOENÇA DE CROHN

Para avaliação de remissão endoscópica em paciente com DC, existem dois escores endoscópicos: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) e o Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).

O CDEIS ⁽²³⁾ avalia as variáveis descritas no Quadro 5, pontuadas separadamente em 5 segmentos: íleo, cólon direito, cólon transverso, cólon esquerdo e reto.

Quadro 5 - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

Variáveis	Pontuação
Úlceras profundas	12
Úlceras superficiais	6
Estenose ulcerada	3
Estenose não ulcerada	3
Superfície envolvida por doença (0-10 cm)	0 - 10
Superfície envolvida por úlceras (0- 10 cm)	0 - 10

Ao final, a pontuação de todos os segmentos é somada e classificada conforme o resultado obtido: remissão endoscópica (<3), atividade endoscópica leve (3 - 8), atividade endoscópica moderada (9 - 12) e atividade endoscópica intensa (>12).

O SES-CD ⁽²⁴⁾ avalia a presença de úlceras, estenoses, superfície recoberta por úlceras e doença em cada um dos 5 segmentos igualmente ao CDEIS (íleo, cólon direito, cólon transverso, cólon esquerdo e reto) e pontua conforme o Quadro 6. A soma do resultado dos segmentos é classificada em remissão endoscópica (<3), atividade endoscópica leve (3 – 6), atividade endoscópica moderada (7 – 15) e atividade endoscópica intensa (>15).

Quadro 6 - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Variáveis	Pontuação			
	0	1	2	3
Úlceras	Não	0,1 – 0,5 cm	0,5 – 2 cm	0,5 – 2 cm
Superfície ulcerada	Não	< 10%	10 - 30%	> 30%
Superfície afetada por doença	Não	< 50%	50 – 75%	> 75%
Estenose	Não	Única e transponível	Múltiplas e transponíveis	Não transponível

Em 2018, a European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN) recomendou que, para a população pediátrica, fossem utilizados os mesmos escores endoscópicos da população adulta para atividade endoscópica da DII ⁽²⁵⁾.

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA DE CROHN

Várias doenças podem mimetizar DC, sendo o principal diagnóstico diferencial a RCU.

Neoplasias primárias podem simular DC, como adenocarcinoma, linfoma e o tumor neuroendócrino, assim como algumas lesões metastáticas do ceco e apêndice, além das lesões primárias à distância como as gástricas, ósseas, esofágicas, pulmonares e melanoma.

Dentre outros diagnósticos diferenciais, há, ainda, a possibilidade de infecções do trato gastrointestinal, como, por exemplo: tuberculose, ileíte por *Yersinia enterocolítica*, apendicite aguda, doença de Behçet entre outras.

Doenças vasculares, doenças infiltrativas como endometriose e, também, injúria induzida por drogas como anti-inflamatórios não hormonais, são também entidades que devem ser aventadas nos possíveis diagnósticos diferenciais da DC ^(4, 26, 27).

1.8 AVALIAÇÃO DO INTESTINO DELGADO NA DOENÇA DE CROHN

Para avaliação do intestino delgado, os métodos empregados são: enterografia por raio-x, enterografia por tomografia computadorizada (ETC), enterografia por ressonância magnética (ERM), cápsula endoscópica (CE), enteroscopia assistida por dispositivo (EAD) e, mais recentemente, a ultrassonografia intestinal (USI) ^(4, 10).

1.8.1 Enterografia por Raio-X

A enterografia por raio-x é realizada após jejum de 8 horas, com ou sem a ingestão de um laxante no dia anterior ao procedimento. Geralmente administra-se agente procinético trinta minutos antes do exame, além de uma solução com bário de baixa densidade por via oral. Após, agente efervescente também pode ser administrado, produzindo assim um efeito de duplo contraste. As imagens radiológicas são realizadas até que o contraste alcance o ceco. Em seguida, as imagens são analisadas para definir as alças intestinais sobrepostas e visualizar as variações da mucosa. O estudo é examinador dependente e é limitado pela falta de distensibilidade e fixação do intestino. Além do mais, as lesões parcialmente obstrutivas podem passar despercebidas devido à fluoroscopia intermitente, que não detecta as dilatações pré-estenóticas transitórias. O exame está se tornando pouco utilizado devido à disponibilidade de outros estudos mais sensíveis ⁽²⁸⁾.

1.8.2 Enterotomografia e Enteroressonância

A ETC e a ERM são métodos de imagem que permitem detectar alterações na mucosa, parede intestinal, além de complicações extraintestinais ⁽¹⁰⁾. Não há diferença na acurácia diagnóstica entre os dois métodos de imagem ⁽²⁹⁾. Porém, alguns autores sugerem ETC na sepse, na suspeita de doença penetrante intra-abdominal com possibilidade de cirurgia, em pacientes com mais de 35 anos como primeiro exame de imagem ou em paciente com sintomas agudos, no diagnóstico diferencial de outras doenças, principalmente as que cursam com diarreia, e quando há alergia ao gadolínio e histórico de claustrofobia em ERM's anteriores ⁽³⁰⁾.

1.8.3 Cápsula Endoscópica

A cápsula endoscópica (CE) desenvolvida e difundida a partir de 2000 ⁽³¹⁾, proporcionou a possibilidade da avaliação do intestino delgado em toda sua extensão e de maneira não invasiva, sendo aceita como método complementar na investigação de pacientes com suspeita de DII ⁽³²⁾.

A CE, com o passar do tempo, foi adquirindo melhorias, tanto no dispositivo de captura de imagem com óticas mais modernas, ângulo de visão mais amplo e controle automático da luz, quanto no dispositivo externo com baterias mais eficientes e duradouras.

Recentemente, foi desenvolvida uma nova CE panentérica, a PillCam Crohn's (Medtronic, Dublin, Irlanda), desenvolvida para avaliação da atividade da DC no intestino delgado e no cólon, possui um ângulo de visão de 344 graus e o software inclui uma ferramenta de pontuação de gravidade, que pontua e compara exames sucessivos para avaliação do tratamento. Um estudo com 99 pacientes ⁽³³⁾, em 21 centros diferentes, comparou a PillCam Crohn's, a colonoscopia convencional e a RME, e demonstrou que a PillCam Crohn's é mais sensível na detecção de inflamação do intestino delgado quando comparado à RME e que não há inferioridade aos outros métodos na avaliação de inflamação do cólon.

O principal fator que limita uma utilização mais ampla da CE na DC é a possibilidade de sua retenção no trato gastrointestinal, que em alguns pacientes pode resultar em obstrução intestinal ou perfuração, sendo necessária intervenção endoscópica ou cirúrgica para recuperação da mesma ^(34, 35).

1.8.4 Enteroscopia assistida por Dispositivo

A enteroscopia é realizada por meio de um enteroscópio específico ou de um colonoscópio, com ou sem overtube, por meio de diversas técnicas, como *push*-enteroscopia, enteroscopia intraoperatória, enteroscopia assistida por dispositivo (EAD), seja por balões, duplo ou único, ou por espiral, manual ou motorizada ^(31, 36–41).

O exame pode ser realizado sob sedação intravenosa consciente, que se aplica a procedimentos curtos e sem intenção terapêutica, sob sedação profunda ou sob anestesia geral, sendo este último indicado em crianças, idosos ou em pacientes com comorbidade ^(42–44).

O intestino delgado pode ser examinado pelo trato gastrointestinal superior (via anterógrada), sendo necessário apenas jejum oral de 8 a 12 horas antes do procedimento ou pelo trato gastrointestinal inferior (via retrógrada). Neste último caso, faz-se necessário o preparo intestinal com manitol ou polietilenoglicol e, assim como na colonoscopia, quanto melhor o preparo, maior a probabilidade de sucesso no procedimento ⁽⁴⁴⁾.

A escolha do método, seja por enteroscopia de duplo-balão, de balão único, ou mesmo espiral, depende da experiência pessoal do endoscopista e da disponibilidade das plataformas ⁽⁴⁵⁾.

A EAD permite realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Países como Japão e Alemanha, demonstraram que o procedimento de enteroscopia de duplo-balão (EDB) pode ser diagnóstico em até 80% dos casos, destacando-se, também, a possibilidade de realização de biópsias e vários procedimentos terapêuticos, como por

exemplo, ressecção de lesões (polipectomia ou mucosectomia), dilatação de estenoses, coagulação com plasma de argônio ou cateter bipolar, retirada de corpo estranho, entre outros ^(44, 46).

Como complicações, cita-se o sangramento, perfuração e a pancreatite, que são raras, cerca de 0,8%, ocorrendo um aumento, de até 4,3%, quando se utiliza o método para terapêutica ⁽⁴⁷⁾. Em estudo envolvendo mais de 29 mil pacientes no Japão, submetidos à enteroscopia assistida por duplo balão ou balão único, demonstrou-se ocorrência de perfuração em 0,11%, sendo que os pacientes portadores de DII e em uso de esteroides apresentam um maior risco de perfuração ⁽⁴⁸⁾.

1.9 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

O tratamento da DC visa a remissão profunda e prolongada objetivando-se interromper o curso natural desta patologia ⁽⁴⁾. Dentre as possibilidades terapêuticas na população pediátrica, têm-se a nutrição enteral exclusiva, o tratamento medicamentoso conforme exemplificado no Quadro 7 e o tratamento cirúrgico ⁽⁴⁹⁾.

Quadro 7 - Medicções na Doença de Crohn em Pediatria

Aminossalicilatos	- Sulfassalazina - Mesalazina
Corticoides	- Prednisona - Prednisolona - Hidrocortisona
Imunossuppressores	- Azatioprina - 6-mercaptopurina - Metotrexato - Ciclosporina - Tacrolimo
Terapia Biológica	- Infliximabe - Adalimumabe

1.10 JUSTIFICATIVA

Há poucos trabalhos com DC envolvendo jejuno, e este tema vem ganhando interesse da comunidade científica, como mostra um estudo francês com 108 pacientes com DC submetidos à CE, em que mais de 50% destes apresentaram lesões jejunais, principalmente com envolvimento do íleo terminal ⁽⁵⁰⁾. Autores levantam a hipótese de maior prevalência de doença jejunal em determinadas populações, como no estudo coreano com 1.403 pacientes, onde se detectaram maiores taxas de envolvimento jejunal comparado a populações ocidentais ^(51, 52). O envolvimento do jejuno na DC também foi associado a um aumento significativo no número de cirurgias e hospitalizações, sugerindo um pior prognóstico a longo prazo ⁽⁵²⁾.

Considerando-se o fato de que aproximadamente 25% de todas as DII diagnosticadas ocorrem na idade pediátrica, associado à falta de estudos envolvendo o intestino delgado proximal nesta faixa etária e, também, considerando os possíveis efeitos desfavoráveis de uma doença crônica e,

as vezes, incapacitante no estado de saúde atual e futuro destes pacientes pediátricos e adolescentes, a compreensão do curso desta patologia é de grande importância, isto tanto para os pacientes quanto para os médicos que os assistem ⁽⁵³⁾.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Descrever a atividade clínica e endoscópica em pacientes pediátricos com DC com envolvimento do intestino delgado proximal, em dois períodos, com intervalo de 10 anos entre eles.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo observacional analítico unicêntrico em pacientes com diagnóstico de DC acompanhados no ambulatório de DII do Instituto da Criança, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

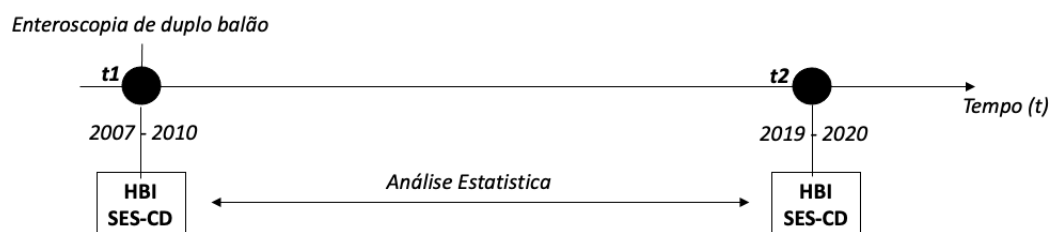


Figura 1 - Desenho do estudo

3.2 POPULAÇÃO

Há 10 anos foram selecionados consecutivamente um grupo de 20 pacientes pediátricos, com diagnóstico estabelecido de DC e suspeita de alteração do intestino delgado proximal (intestino delgado proximal e distal ao ângulo de Treitz, estendendo-se até região próxima ao terço distal do íleo) em radiografia contrastada de trânsito intestinal, que acompanhavam no Instituto da Criança do HCFMUSP, no ambulatório de DII.

3.2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes com idade inferior a 21 anos de idade;
- Diagnóstico de doença de Crohn;
- Diagnóstico de comprometimento do intestino delgado proximal pela enterografia contrastada de intestino delgado (Raio-X de trânsito intestinal);
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável legal ou paciente que apresente maioridade legal.

Foram excluídos do estudo pacientes que modificaram diagnóstico ao longo do período acompanhado ou que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2.2 Avaliação do intestino delgado proximal

Inicialmente foram submetidas à enteroscopia assistida por dispositivo no ambulatório de endoscopia do HCFMUSP (2010), por um único especialista experiente.

A plataforma de enteroscopia assistida por dispositivo utilizada foi a de duplo-balão, com enteroscópio da FujiFilm (Fujinon, Tokio, Japão) EN-450P5, junto a processadora EPX-4400 também da FujiFilm (Figura 2).



Figura 2 - **A.** Enteroscópio de duplo-balão. **B.** Enteroscópio com *overtube* e balões insuflados. **C.** Bomba de insuflação dos balões da ponta do enteroscópio e do *overtube*

A sedação foi realizada pela equipe de anestesiologia, onde foi determinada anestesia geral para pacientes menores de 12 anos e sedação profunda com propofol para pacientes com 13 anos ou mais. Os achados enteroscópicos foram classificados como “normal” quando não encontradas alterações endoscópicas; como “leve” quando achados enantema e edema; e “intensa” quando achados lesões de contiguidade como úlceras ou erosões ou estenoses inflamatórias, transponíveis ao aparelho ou não e como “remissão” quando encontradas cicatrizes e ausência de enantema e ulcerações.

O presente projeto avaliou os pacientes submetidos à EDB há 10 anos atrás com diagnóstico de doença de Crohn em intestino delgado proximal e descreveu os achados clínicos com base HBI e endoscópicos conforme SES-CD obtido após ileocolonosopia, em dois momentos: quando realizada a EDB e na atualidade, após 10 anos.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram avaliados clinicamente da atividade da doença por meio do *Harvey-Bradshaw Index* (HBI), que consiste na avaliação de cinco itens: bem-estar geral, dor abdominal, números de fezes líquidas por dia, massa abdominal e presença de complicações. Escores com índices menores que 5 são observados em pacientes que estão em remissão clínica, enquanto índices maiores ou igual a 5 são observados em pacientes com atividade clínica ⁽²²⁾.

3.4 AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA

Na avaliação endoscópica de atividade da doença, foi utilizado o *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD), onde os parâmetros avaliados são: tamanho da úlcera, superfícies afetadas e ulceradas, e as estenoses, que recebem uma pontuação de 0 a 3 em cada segmento avaliado. São pontuados e avaliados os seguintes segmentos: íleo, cólon direito, cólon transversal, cólon esquerdo e reto. Para os escores de 0 a 2 considera-se remissão endoscópica, enquanto que escores maiores ou igual a 3 são considerados atividade endoscópica ⁽²⁴⁾.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram descritas características qualitativas dos pacientes com uso de frequências absolutas e relativas e as características quantitativas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo). Os tipos de tratamento, escores clínicos e endoscópicos foram descritos no início e em 10 anos e comparados entre os momentos com uso de teste Wilcoxon pareado.

Foram avaliadas as associações das características de interesse com a remissão clínica e endoscópica após 10 anos com uso de testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças.

As análises foram realizadas com uso do software *IBM-SPSS for Windows* versão 22.0 e construídos os gráficos de barras e tabulados os resultados com uso do software *Microsoft-Excel* 2010. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de acordo com o número de certificado 35880720.3.0000.0068 e registrado na Plataforma Brasil. Todos os participantes foram esclarecidos quanto os objetivos da pesquisa e atestaram a concordância assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Em 2010, foram submetidos a EDB 20 pacientes pediátricos com diagnóstico de DC, com média de idade no início do estudo de 11 anos, sendo a maioria do sexo masculino, com comportamento não penetrante/não estenosante predominante e sem acometimento perianal na maioria dos casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição das características dos pacientes avaliados no início do estudo (2010)

Variável	Descrição (N= 17)
Idade (anos)	
Média ± DP	11,4 ± 5.4
mediana (mín; máx.)	12 (3;20)
Sexo, n (%)	
Masculino	11 (64,7)
Feminino	6 (35,3)
Comportamento da doença, n (%)	
Não penetrante / não estenosante	9 (52,9)
Estenosante	4 (23,5)
Fitulizante	4 (23,5)
Acometimento perianal, n (%)	
Não	11(64,7)
Sim	6 (235,3)

Após 10 anos de seguimento, 3 pacientes mudaram de diagnóstico conforme mostra o Quadro 8: o paciente 1 mudou o diagnóstico para doença monogênica, mutação do gene da Interleucina 10 / receptor da interleucina 10; o paciente 19 mudou o diagnóstico para artrite idiopática juvenil; o paciente 20 mudou o diagnóstico para RCUI.

Na casuística atual, 7/17 apresentavam, concomitantemente a doença em intestino delgado proximal, acometimento ileocecal, 7/17 apresentavam

acometimento de cólon, 1/17 acometimento de íleo distal e 2/17 não apresentavam doença ileocolônica.

Quadro 8 - Classificação conforme idade, enteroscopia, acometimento ileocolônico, evolução cirúrgica e tratamento

PACIENTE	CLASSIFICAÇÃO PARIS	ENTEROSCOPIA (2010)	MONTREAL	HBI T0	HBI T1	SES-CD T0	SES-CD T1	TRATAMENTO T0	TRATAMENTO T1
1 *	Infância (< 2 anos)	Atividade leve em delgado proximal	A1 L2+L4 B3p						
2 +	Infância (< 2 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L2 B1p	Remissão	Remissão	Atividade	Remissão	6-Mercaptopurina e mesalazina	6-mercaptopurina
3	Muito precoce (< 6 anos)	Atividade leve em delgado proximal	A1 L2 B2+3p	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	6-Mercaptopurina, Sulfasalazina e Prednisona	Sem tratamento atual
4 +	Muito precoce (< 6 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L2 B3p	Atividade	Remissão	Atividade	Atividade	Infliximabe, 6-Mercaptopurina e Mesalazina	Tacrolimo
5	Muito precoce (< 6 anos)	Atividade intensa em delgado proximal	A1 L2 B1	Atividade	Remissão	Atividade	Remissão	Infliximabe, 6 Mercaptopurina e Mesalazina	Adalimumabe
6	Muito precoce (< 6 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L3 B2	Atividade	Remissão	Remissão	Atividade	6-Mercaptopurina e Prednisona	Infliximabe e 6-Mercaptopurina
7	Muito precoce (< 6 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L3 B1	Atividade	Remissão	Atividade	Atividade	6- Mercaptopurina, Mesalazina e Prednisona	Adalimumabe e Metrotrexato
8	Precoce (< 10 anos)	Atividade leve em delgado proximal	A1 L2 B3p	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Infliximabe	Ustekinumabe
9 +	Precoce (< 10 anos)	Atividade intensa em delgado proximal	A1 L3+L4 B2+3p	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	6- Mercaptopurina, Mesalazina e Prednisona	Infliximabe
10 +	Precoce (< 10 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L3+L4 B2	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Mesalazina	Azatioprina
11	Pediátrico (< 17 anos)	Atividade intensa em delgado proximal	A1 L4 B1p	Atividade	Atividade	Remissão	Remissão	6- Mercaptopurina, Mesalazina e Prednisona	Sem tratamento atual
12	Pediátrico (< 17 anos)	Atividade intensa em delgado proximal	A1 L4 B1	Atividade	Remissão	Remissão	Remissão	Infliximabe e 6-Mercaptopurina	Adalimumabe
13	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L1 B1	Atividade	Remissão	Remissão	Remissão	6- Mercaptopurina	6- Mercaptopurina
14	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A2 L3 B3p	Atividade	Remissão	Atividade	Remissão	Infliximabe, Azatioprina e Mesalazina	Adalimumabe
15	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L3+L4 B1	Atividade	Remissão	Remissão	Remissão	Azatioprina e Prednisona	Sem tratamento atual
16	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L2 B1	Atividade	Remissão	Atividade	Remissão	Prednisona	Azatioprina
17	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L3 B1	Atividade	Remissão	Atividade	Remissão	Infliximabe e Azatioprina	Sem tratamento atual
18	Pediátrico (< 17 anos)	Atividade leve em delgado proximal	A1 L1 B3p	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	6- Mercaptopurina, Mesalazina e Prednisona	Infliximabe e Azatioprina
19 *	Pediátrico (< 17 anos)	Remissão em delgado proximal	A1 L1+L4 B1						
20 *	Pediátrico (< 17 anos)	Normal	A1 L2 B1						

* Pacientes que mudaram diagnóstico após 10 anos de seguimento.

+ Pacientes que evoluíram para tratamento cirúrgico.

Dos 17 pacientes, 4 apresentavam úlceras no intestino delgado proximal, 3 apresentavam enantema e edema e 10 pacientes apresentavam áreas de retração cicatricial à EDB (Figuras 3 a 6).

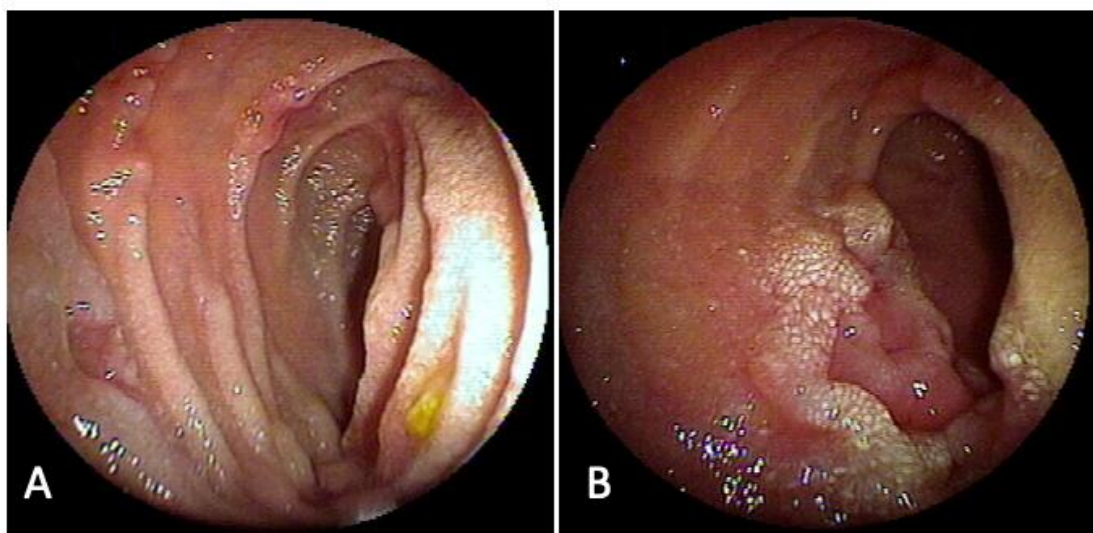


Figura 3 - Enteroscopia de duplo-balão evidenciando úlceras em jejuno (paciente 11). **A.** Úlceras rasas, ovaladas e desnudas por todo jejuno proximal. **B.** Úlcera profunda de jejuno, com margens elevadas e esbranquiçadas

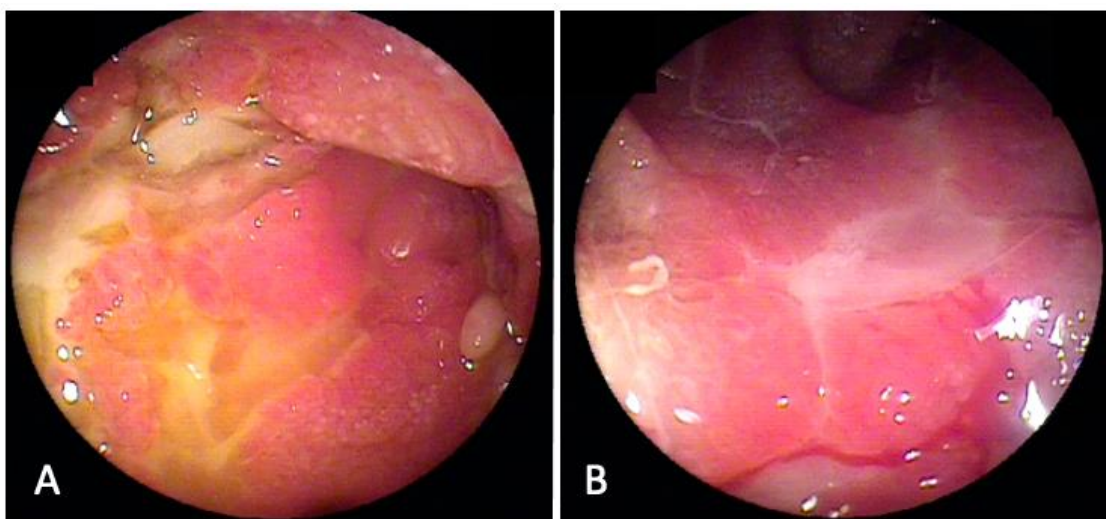


Figura 4 - **A e B** evidenciando úlceras profundas, serpiginosas, confluentes e recobertas por fibrina espessa (paciente 12)

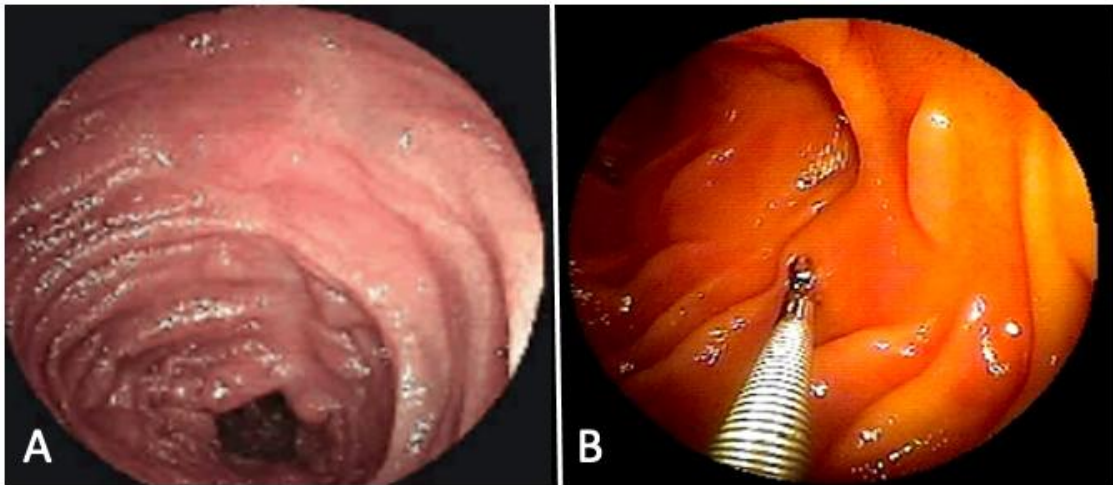


Figura 5 - Presença de retrações cicatriciais em jejuno proximal. **A.** Paciente 7. **B.** Paciente 17

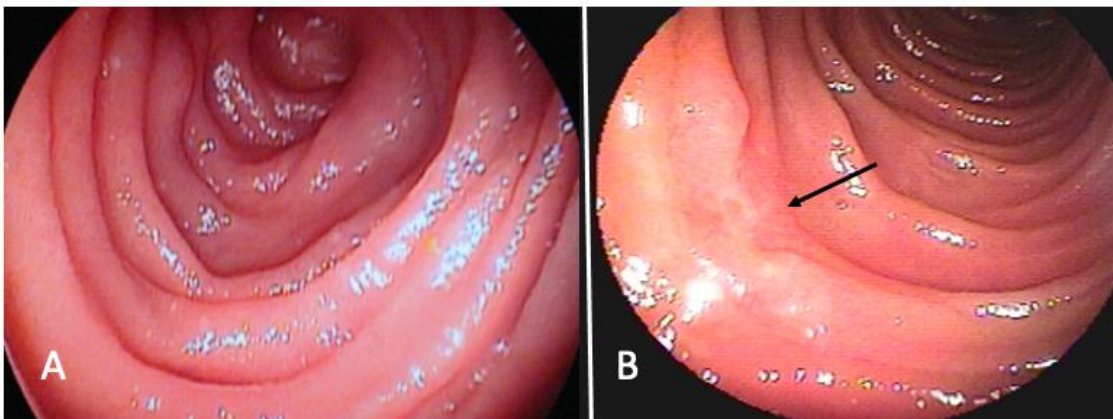


Figura 6 - **A.** Enantema e edema jejunal (paciente 18). **B.** Úlcera jejunal (paciente 17)

Houve melhora nos índices de atividade da DC, com diferença estatisticamente significativa nos escores clínicos (Gráfico 1) e endoscópicos (Gráfico 2), quando comparados no início e após 10 anos de seguimento (Tabelas 2 e 3).

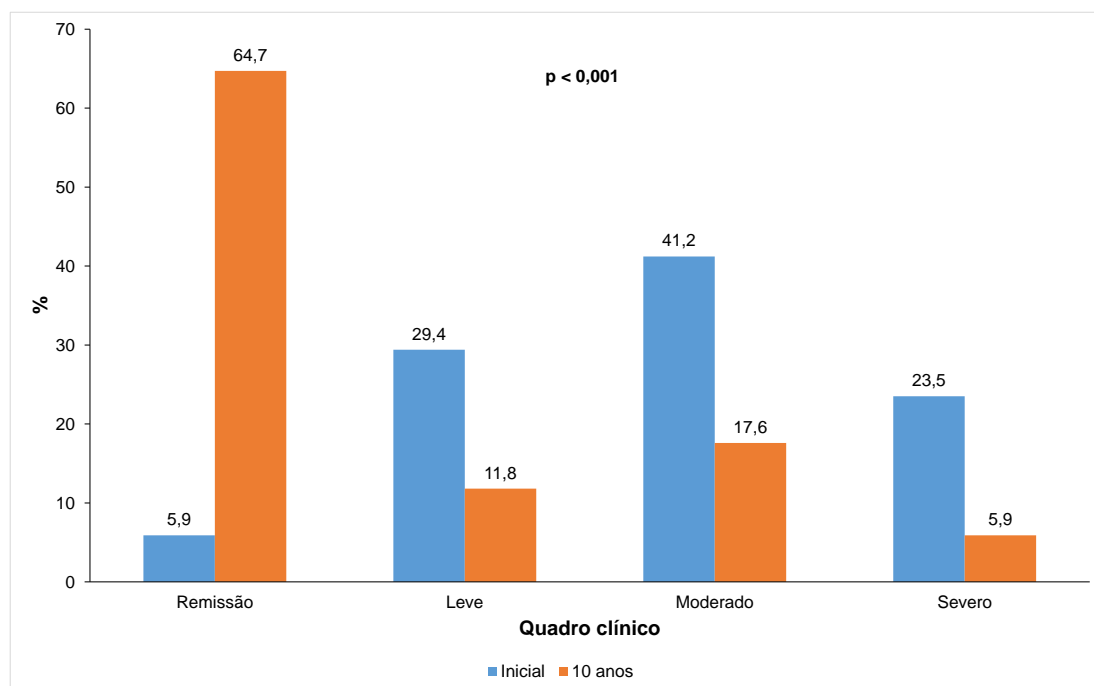


Gráfico 1 - Descrição das classificações do escore clínico (HBI) nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo

Tabela 2 - HBI inicial e após 10 anos por grupo etário

	Pacientes n = 17			
	HBI inicial		HBI atual	
	Remissão	Atividade	Remissão	Atividade
Infância	1	0	1	0
Muito precoce	0	5	4	1
Precoce	0	3	0	3
Pediátrico	0	8	6	2
TOTAL	1	16	11	6

Infância: < 2 anos; Muito precoce: < 6 anos; Precoce: < 10 anos; Pediátrico < 17 anos.

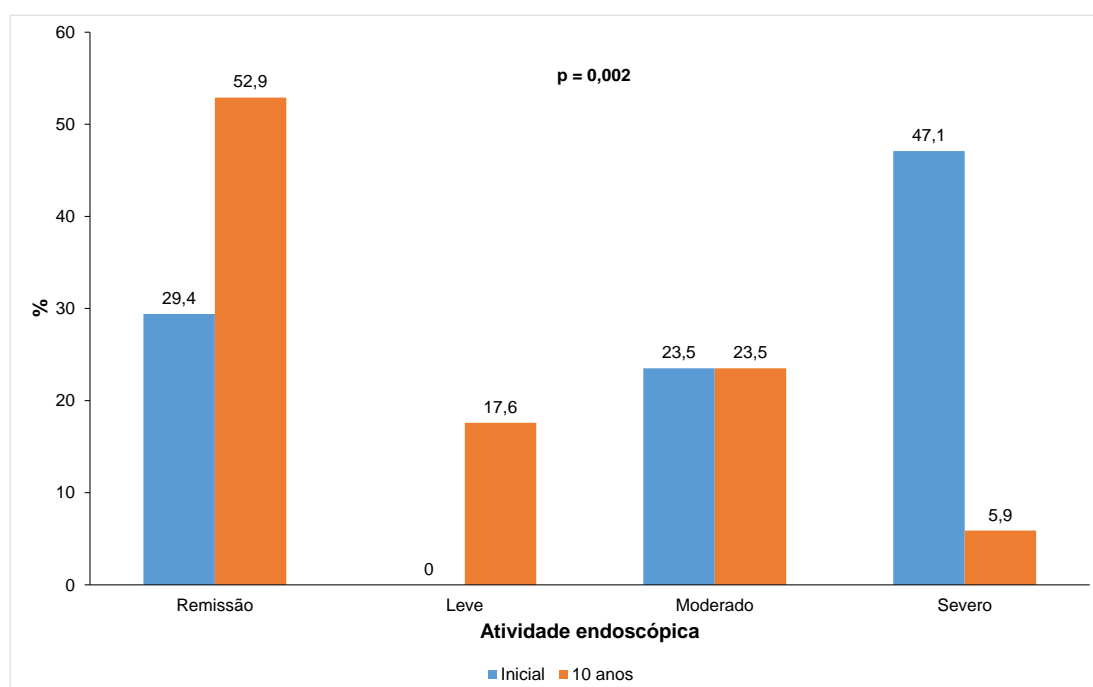


Gráfico 2 - Descrição das classificações do escore endoscópico (SES-CD) nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo

Tabela 3 - Atividade endoscópica pelo SES-CD, inicial e após 10 anos por grupo etário

	Pacientes n = 17			
	SES-CD inicial		SES-CD atual	
	Remissão	Atividade	Remissão	Atividade
Infância	0	1	1	0
Muito precoce	1	4	1	4
Precoce	0	3	0	3
Pediátrico	4	4	7	1
TOTAL	5	12	9	8

Infância: < 2 anos; Muito precoce: < 6 anos; Precoce: < 10 anos; Pediátrico < 17 anos.

Pacientes com DC em atividade no intestino delgado proximal, visualizada pela EDB no início do estudo, apresentaram menor frequência de remissão clínica após 10 anos (Tabela 4), enquanto que comportamento não inflamatório e acometimento perianal apresentaram menor frequência de remissão endoscópica (Tabela 5).

Tabela 4 - Atividade clínica após 10 anos segundo características específicas em 2010 avaliadas pelo HBI e testes de associação

Variável	Atividade Clínica após 10 anos		p
	Remissão	Atividade	
Faixa etária, n (%)			0,333 *
Precoce	5 (83,3)	1 (16,7)	
Pediátrico	6 (54,5)	5 (45,5)	
Sexo, n (%)			0,600 *
Masculino	8 (72,7)	3 (27,3)	
Feminino	3 (50)	3 (50)	
Tratamento inicial, n (%)			0,120 #
Sem medicação	0 (0)	1 (100)	
Imunossupressor	6 (60)	4 (40)	
Biológico	1 (50)	1 (50)	
Imunossupressor + Biológico	4 (100)	0 (0)	
Comportamento da doença, n (%)			0,056 #
Não penetrante/não estenosante	8 (88,9)	1 (11,1)	
Estenosante	1 (25)	3 (75)	
Fistulizante	2 (50)	2 (50)	
Acometimento perianal, n (%)			0,109 *
Não	9 (81,8)	2 (18,2)	
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)	
Doença em intestino delgado proximal, n (%)			0,07 #
Remissão	9 (90)	1 (10)	
Leve	0 (0)	3 (100)	
Intensa	2 (50)	2 (50)	

* Teste exato de Fisher; # Teste da razão das verossimilhanças

Tabela 5 - Atividade endoscópica após 10 anos segundo características específicas em 2010 avaliados pelo SES-CD e testes de associação

Variável	Atividade Endoscópica após 10 anos		p
	Remissão	Atividade	
Faixa etária, n (%)			0,335 *
Precoce	2 (33,3)	4 (66,7)	
Pediátrico	7 (63,6)	4 (36,4)	
Sexo, n (%)			> 0,999 *
Masculino	6 (54,5)	5 (45,5)	
Feminino	3 (50)	3 (50)	
Tratamento inicial, n (%)			0,499 #
Sem medicação	0 (0)	1 (100)	
Imunossupressor	5 (50)	5 (50)	
Biológico	1 (50)	1 (50)	
Imunossupressor + Biológico	3 (75)	1 (25)	
Comportamento da doença, n (%)			0,002 #
Não penetrante/não estenosante	8 (88,9)	1 (11,1)	
Estenosante	0 (0)	4 (100)	
Fistulizante	1 (25)	3 (75)	
Acometimento perianal, n (%)			0,050 *
Não	8 (72,7)	2 (27,3)	
Sim	1 (16,7)	5 (83,3)	
Doença em intestino delgado proximal, n (%)			0,062 #
Remissão	6 (60)	4 (40)	
Leve	0 (0)	3 (100)	
Intensa	3 (75)	1 (25)	

* Teste exato de Fisher; # Teste da razão das verossimilhanças

No início do estudo, 58% dos pacientes estavam em uso de imunossupressores e, atualmente, aproximadamente 50% dos pacientes estão em uso de biológicos, seja em monoterapia ou associados a imunossupressores (Gráficos 3 e 4). Quatro pacientes (4/17) foram submetidos a ressecções intestinais, 2 com ileostomia terminal, um com ileotransversoanastomose e um com ileorretoanastomose.

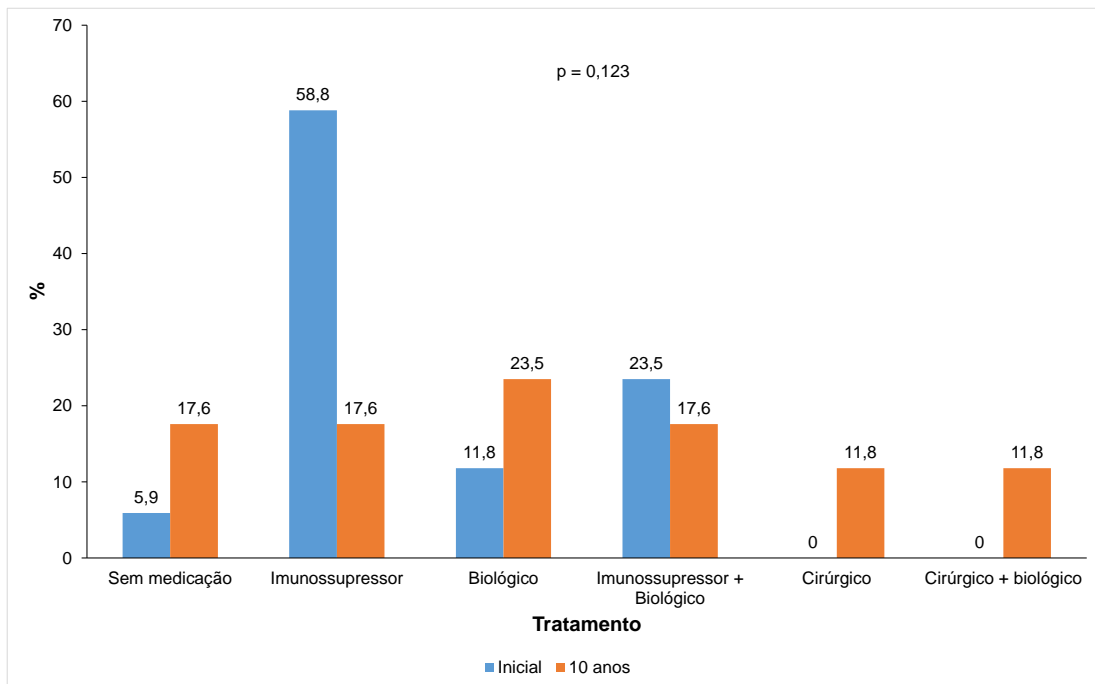


Gráfico 3 - Descrição dos tratamentos nos momentos de avaliação e resultado do teste comparativo

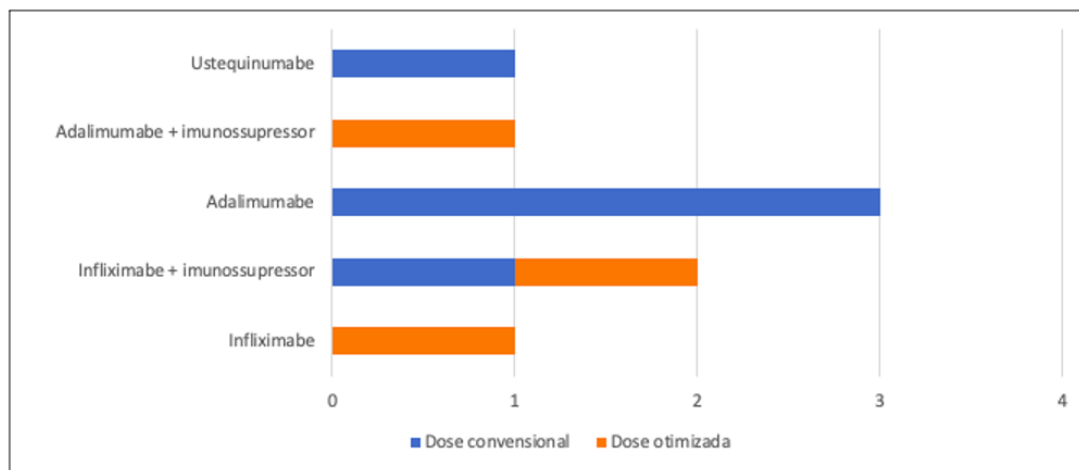


Gráfico 4 - Tratamento atual com terapia biológica

Dos 17 pacientes, um apresentou colangite esclerosante primária (CEP) durante o seguimento e dois outros apresentaram dores articulares intermitentes e persistentes. O mesmo paciente da CEP apresentou leucemia linfóide aguda que foi tratada com quimioterapia.

Dezesseis pacientes realizaram enterografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada após 10 anos de seguimento (Quadro 9) e apenas um paciente apresentava sinais de atividade no intestino delgado proximal (Figura 7).

Quadro 9 - Enterografia do intestino delgado após 10 anos de seguimento

PACIENTE	CLASSIFICAÇÃO CONFORME IDADE	ENTEROSCOPIA (2010)	ENTEROGRAFIA – INTESTINO DELGADO
2	Infância	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
3	Muito precoce	Atividade leve em delgado proximal	Atividade na ileostomia
4	Muito precoce	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
5	Muito precoce	Atividade intensa em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
6	Muito precoce	Remissão em delgado proximal	Atividade em íleo terminal
7	Muito precoce	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
8	Precoce	Atividade leve em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
9	Precoce	Atividade intensa em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
10	Precoce	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
11	Pediátrico	Atividade intensa em delgado proximal	Jejuno com áreas de distensão e atividade
12	Pediátrico	Atividade intensa em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
13	Pediátrico	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
14	Pediátrico	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
15	Pediátrico	Remissão em delgado proximal	Não realizou enterografia
16	Pediátrico	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
17	Pediátrico	Remissão em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória
18	Pediátrico	Atividade leve em delgado proximal	Ausência de atividade inflamatória

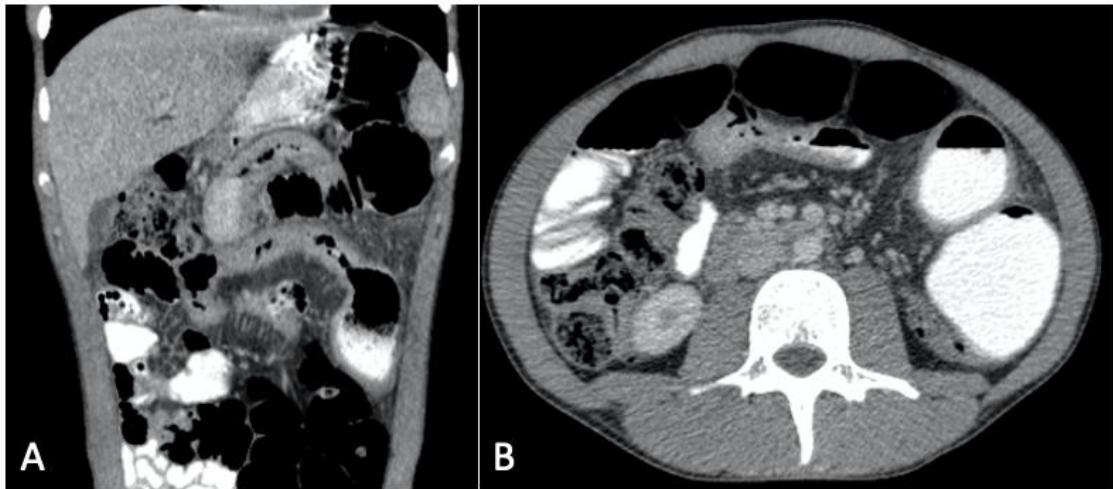


Figura 7 - Alças jejunais distendidas com áreas de espessamento, redução do calibre e linfonodos mesentéricos aumentados (Paciente 11). **A.** Enterografia em corte axial. **B.** Enterografia em corte sagital

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de coorte prospectivo de longo prazo em DC de início pediátrico envolvendo intestino delgado proximal. O fenótipo mais comum da DC é a ileocecal, acometendo cerca de 50% dos casos como já descrito anteriormente ⁽¹⁰⁾. Porém, nesta casuística, observou-se que quando presente a DC em intestino delgado proximal, 80% destes tiveram acometimento ileocolônico ou em cólon e apenas 20% destes pacientes apresentavam doença concomitante isolada de íleo distal ou ausência de doença ileocolônica, mostrando uma divergência dos achados de Flamant e colaboradores ⁽⁵⁰⁾, que relataram em sua amostra pouca associação da DC de cólon concomitante a DC de intestino delgado proximal. Uma possível hipótese para tal divergência possa ser que a base populacional de Flamant e colaboradores era de indivíduos adultos e a DC de início precoce possa se apresentar com fenótipos distintos em idades de início acima de 10 anos. Se nesta presente pesquisa, avaliar-se a concomitância de doença envolvendo íleo e cólon por grupo etário conforme fenótipo proposto pela classificação de Paris ⁽¹⁹⁾, no grupo pediátrico, A1b (indivíduos entre 10 e 17 anos), mais de 50% tem acometimento ileal associado a DC de intestino delgado proximal, e apenas 25% com acometimento concomitante de cólon, números mais próximos dos achados por Flamant e colaboradores.

Nesta dissertação, 3/20 apresentaram mudança do diagnóstico ao longo do seguimento, representando 15% da casuística. No entanto, isto já foi relatado em outros estudos como no de Aloï e colaboradores ⁽⁵⁴⁾, que demonstraram uma mudança de diagnóstico na ordem de 2% no decorrer de 40 meses de seguimento em sua amostra, porém quando analisadas idades específicas, viu-se um índice ainda maior, de 40% de alteração diagnóstica ao longo do estudo.

Um dos pacientes com diagnóstico de DC antes dos 2 anos de idade, houve mudança do diagnóstico para doença monogênica, concordando com

o que publicou Uhling e colaboradores ⁽²⁰⁾, onde indivíduos com diagnóstico de DC em idades inferiores a 6 anos de idade e, principalmente inferiores a 2 anos de idade, chamado de DII na infância, apresentam chances elevadas de doença monogênica, dentre elas mutações no gene ou receptor do gene da interleucina 10, como no caso deste estudo, ou outras mutações como imunodeficiência combinada grave, imunodeficiência comum variável, doença granulomatosa crônica, síndrome de Wiskott-Aldrich, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao cromossomo X (IPEX) e síndrome linfoproliferativa ligada ao X (XLP).

Sabe-se que a DC pode estar associada a uma variedade de doenças imunomediadas ⁽⁵⁵⁾, e, embora raras, existem relatos de associação de DC e artrite idiopática juvenil (AIJ) ⁽⁵⁶⁾. Nesta presente casuística, a paciente apresentou critérios ILAR (do inglês International League of Associations for Rheumatology) ⁽⁵⁷⁾ para AIJ, doença inflamatória caracterizada por níveis elevados de interleucina 1 e 6 ⁽⁵⁸⁾ e, também, apresentava infiltrado eosinofílico proeminente nas biópsias de cólon, decidindo-se associar estes achados a AIJ com manifestação extra-articular, como descritos por alguns autores ^(59, 60).

Os autores deste estudo acreditam, também, que a EDB teve um papel importante na mudança de diagnóstico para RCU no paciente inicialmente diagnosticado como DC.

Onze pacientes (64,7%) eram do sexo masculino, estando em concordância com Sauer e colaboradores ⁽¹¹⁾, no entanto, quando se analisa o grupo de indivíduos menores de 6 anos de idade, descritos como muito precoce e infância por Uhling e colaboradores ⁽²⁰⁾, 5/6 eram do sexo masculino, podendo ser uma tendência nesta população específica de crianças ou até ter o sexo feminino algum fator protetor ainda desconhecido.

O comportamento inflamatório foi o predominante, responsável por 52,9% dos pacientes, seguido pelos comportamentos estenosante e fistulizante, cada um representando 23,5% desta casuística, divergindo em parte da revisão sistemática realizada por Benchimol e colaboradores ⁽⁶¹⁾,

que apesar de relatarem ser o comportamento inflamatório o mais comum, concluíram que as formas estenosantes e fistulizantes são raras. Outro estudo publicado por Fumery e colaboradores ⁽⁶²⁾, que acompanharam 535 pacientes com DC pediátrica por 11 anos, mostrou que, no início, 73% dos pacientes apresentavam comportamento inflamatório, e, no final do acompanhamento, este índice diminuiu para 42% dos pacientes, número mais próximo da casuística deste presente trabalho. Não se avaliou, nesta dissertação, a mudança do comportamento, uma vez que a classificação de Paris do comportamento da doença foi dada no pior momento dos pacientes, não sendo possível descrever se houve piora ou melhora no comportamento ao longo do seguimento.

Alguns estudos ^(63, 64) relataram que a doença perianal acomete crianças mais velhas, acima de 10 anos de idade, divergindo dos achados descritos nesta pesquisa, onde se observou que 6 dos 17 pacientes apresentavam acometimento perianal (35%), sendo 4 destes pacientes menores de 10 anos de idade. Talvez esta diferença possa ser explicada pela presença de DC no intestino delgado proximal, conferindo um fenótipo distinto para esta complicação.

No quadro geral deste presente estudo, houve uma melhora significativa dos índices clínicos e endoscópicos quando comparados no início e no final do seguimento de 10 anos, sendo que o grupo pediátrico (entre 10 e 17 anos de idade) alcançou remissão endoscópica em 7/8 pacientes. Entretanto, quando se analisou o grupo de crianças com diagnóstico de DC antes dos 10 anos de idade, observou-se que 7/9 encontram-se ainda em atividade endoscópica, sendo possível notar também, uma divergência da atividade clínica e endoscópica no grupo etário entre 2 e 5 anos, o que pode ser explicado pela pouca sintomatologia da DC nestes pacientes. Vários estudos ^(54, 61, 62) já citaram que pacientes com início precoce da DC apresentam algumas características fenotípicas que as distinguem da DC diagnosticada na adolescência ou juventude e, neste estudo, pode se observar, que entre outras características, a idade precoce

no diagnóstico de DC apresentou uma pior resposta ao longo do tempo, concordando com a literatura.

Nesta presente pesquisa, observou-se, ainda, que apenas um paciente apresentava sinais de atividade em intestino delgado proximal após 10 anos de evolução. González-Suárez e colaboradores ⁽⁶⁵⁾, em um estudo que comparou a capsula endoscópica e a ERM para avaliar atividade da doença de Crohn com envolvimento do intestino delgado proximal, concluíram que a cápsula endoscópica foi superior à ERM (76,6% vs 44,7%, $P = 0,001$). Em nosso estudo, não se realizou enteroscopia após 10 anos do seguimento, sendo o intestino delgado proximal avaliado ou por ETC ou por ERM. Acreditamos que as técnicas de avaliação do intestino delgado por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética podem não captar lesões pequenas como erosões ou úlceras rasas, obtendo assim um resultado falso negativo.

Evoluíram para cirurgia ao longo do seguimento 4/17 pacientes, aproximadamente 23% da população estudada nesta presente casuística. Quando se avalia por grupo etário, observa-se que 50% dos pacientes entre 2 e 10 anos de idade foram submetidos à ressecção intestinal e que estes pacientes operados ainda continuam em atividade endoscópica e clínica atualmente, outro fator que sugere um fenótipo de maior agressividade e dificuldade de manejo nesta faixa etária, mesmo na vigência de terapia biológica. Em uma revisão sistemática publicada por Mao e colaboradores ⁽⁶⁶⁾, que tinha como objetivo avaliar a eficácia da terapia biológica e imunomoduladora em pacientes adultos com DII, para DC foram avaliados cinco ensaios clínicos randomizados e concluíram que os anti-fator de necrose tumoral (TNF) reduziram de forma significativa a evolução para cirurgia. Já em pacientes pediátricos, centros de referência relataram ^(67, 68) probabilidade de cirurgia de 43% em 10 anos, dados que se assemelham a este presente trabalho. Houve uma redução importante no uso do imunossupressor em nossa casuística, talvez explicado pela pior evolução da doença com necessidade de progressão do tratamento e, também, com a chegada de novas terapias biológicas no período estudo de 2010 a 2020, o

que em tese não diminui a possibilidade de evolução cirúrgica em pacientes com DC de início precoce ou muito precoce. No entanto, os autores desta pesquisa admitem que mais estudos necessitam ser realizados para melhor elucidação do papel da terapia biológica na evolução cirúrgica da DC diagnosticada antes dos 10 anos de idade.

Dos 17 pacientes, três evoluíram com manifestações extraintestinais ao longo do seguimento, sendo um CEP e outros dois com manifestações articulares, menos de 15% dos pacientes deste estudo. Tal dado se assemelha ao relatado por Fumery e colaboradores ⁽⁶²⁾, que evidenciaram manifestações extraintestinais em 23,5% dos 535 pacientes acompanhados com DC, sendo 11% dos 535 pacientes com manifestações articulares, 0,2% com manifestação hepatobiliar e os demais com manifestações cutâneas.

Nesta pesquisa não houve mortalidade, porém houve um relato de linfoma linfoide agudo. Outros estudos ⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾ também relataram alguns cânceres como leucemia e colangiocarcinoma, porém com incidência menor de 1%.

Como limitações deste estudo, destaca-se a casuística pequena e a não possibilidade de identificar estatisticamente as alterações nos níveis de tratamento ao longo do seguimento. Como ponto forte, salienta-se que se trata do primeiro estudo com pacientes com diagnóstico de DC de intestino delgado proximal com seguimento de longo prazo.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Diante do estudo realizado nos pacientes pediátricos, acompanhados no serviço de DII, pode-se concluir que:

1. Pacientes com diagnóstico de DC e envolvimento do intestino delgado proximal apresentaram melhora clínica (HBI) e endoscópica (SES-CD) estatisticamente significativas após 10 anos de seguimento.
 2. Pacientes com diagnóstico antes dos 10 anos de idade apresentaram pior evolução e dificuldade em alcançar a remissão clínica (HBI) e endoscópica (SES-CD), sugerindo um fenótipo distinto de maior agressividade da doença.
-

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “SEGUIMENTO DE LONGO PRAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS E ADULTOS JOVENS COM DOENÇA DE CROHN ACOMETENDO INTESTINO DELGADO PROXIMAL”

Pesquisadores principais – Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro e Dr. Marcio R. Facanali Jr.

Departamento/Instituto - Departamento de Gastroenterologia.

Convidamos _____ o(a) _____ Sr(a).

_____ para participar desta pesquisa com portadores da doença de Crohn, intitulada “**Seguimento de longo prazo de pacientes pediátricos e adultos jovens com doença de Crohn acometendo intestino delgado proximal**”.

Justificativa e objetivos do estudo:

A Doença de Crohn é uma afecção que acomete os intestinos delgado e grosso dos indivíduos e que cursa com quadros de diarreia, emagrecimento, dor abdominal e às vezes necessita tratamento clínico e cirúrgicos avançados. Esta pesquisa visa avaliar pacientes que estão sendo tratados de longo prazo para identificar dados clínicos e laboratoriais que ajudem na caracterização da evolução e progressão da doença. Avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação e consentimento são muito importantes. Este documento faz parte do consentimento livre e esclarecido e tem como finalidade informa-lhe sobre o estudo e o que acontecerá caso você decida participar dele.

Leia este documento atentamente para ter certeza de que entendeu todas as informações nele contidas.

Procedimentos previstos

1. Pelo fato de você ter doença de Crohn, e ter realizado há 10 anos atrás uma enteroscopia, é necessário exames de controle para saber como está evoluindo o seu problema. Estamos fazendo um estudo com várias pessoas que tiveram a mesma doença que você. Um exame clínico será realizado através de uma consulta médica e exame físico. Depois disto, também iremos realizar alguns exames de rotina que já são feitos diariamente para outras doenças.
2. O objetivo deste estudo é descrever o que foi encontrado na sua enteroscopia e avaliar como você está hoje em dia.
3. Os benefícios dessa pesquisa se estendem não só àqueles que participam dela, mas às pessoas em geral (e às com doença de Crohn em particular), porque quanto mais se estuda sobre o assunto, maiores serão as possibilidades de se realizar um atendimento melhor para estas pessoas.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

1. Será realizado uma ressonância magnética que é feita em um aparelho em que você fica deitado por cerca de 30 minutos sem se mexer, ouvindo barulhos, igual a estalos que são abafados por um fone de ouvido. No início do exame será dada uma injeção na sua veia que permitirá uma melhor avaliação da imagem. O risco de alguma coisa acontecer durante o exame é muito pequena, e quando isto acontece geralmente é um mal estar. Se quiser falar algo durante o exame, ou até mesmo parar na metade, haverá um botão próximo a sua mão que faz soar um alarme na sala ao lado, na qual haverá um médico. Estaremos preparados da melhor forma possível para atendê-lo caso você sinta algo de diferente.
-

2. A colonoscopia é o mesmo exame que você já conhece, onde você faz uma dieta líquida clara no dia anterior ao exame, e no dia da realização ofereceremos um líquido que ajudará a limpar o intestino. Durante o exame será aplicada uma injeção na sua veia, que fará com que você durma durante o exame, que dura cerca de 20 a 30 minutos. As chances de complicações são baixas, e estaremos preparados para atendê-lo da melhor forma possível caso algo aconteça. As complicações compreendem desde de mal-estar após exame, dor na barriga, sangramento intestinal e perfuração do intestino.
3. Os dados obtidos serão usados unicamente para fins científicos, sem revelar a sua identidade. Os seus registros médicos, entretanto, estarão disponíveis para consulta pela equipe médica envolvida no estudo, pelo Comitê de Ética e pelas autoridades de saúde.
4. Caso haja alguma intercorrência durante os procedimentos realizados durante a pesquisa, você receberá tratamento adequado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sem despesas.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos a saúde decorrentes da pesquisa.

Forma de acompanhamento e assistência

Liberdade de recusar-se e retirar-se do estudo

A decisão de participar desse estudo é totalmente voluntária. Uma vez que decida entrar no estudo, terá seu direito de mudar de idéia a qualquer momento, sem necessidade de justificar seus motivos. A desistência não trará nenhum prejuízo à continuidade do seu tratamento na instituição. Durante o estudo, você tem o direito de receber informações sobre o andamento e os resultados finais do mesmo.

Manutenção do sigilo e privacidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; Todas as informações coletadas nesse estudo serão mantidas em sigilo e serão confidenciais. Caso os resultados desse estudo se tornem públicos, não serão publicadas quaisquer informações ou dados que possam identificar o paciente direta ou indiretamente. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, apenas as pessoas responsáveis pelo estudo e pelo seu cuidado ou autoridades brasileiras tenham acesso aos seus dados. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Garantia de Ressarcimento

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não existirá qualquer despesa adicional

Garantia de indenização

O (A) senhor(a) tem direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro e o Dr. Marcio R. Facanali Jr. que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéias de Carvalho Aguiar, 150 – São Paulo – SP.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: “Seguimento de longo prazo de pacientes pediátricos e adultos jovens com doença de Crohn acometendo intestino delgado proximal”

Eu discuti as informações acima com o Pesquisadores Responsáveis Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro e/ou Dr. Marcio R. Facanali Jr. sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/____

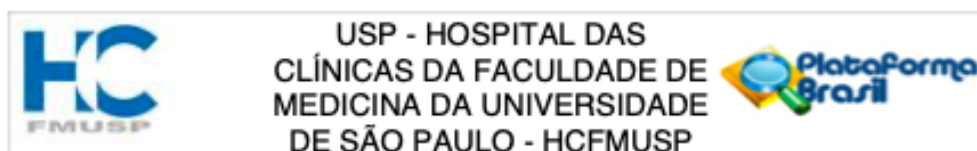
Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

7.2 Aprovação do projeto pelo comitê de pesquisa (CAPPesq)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SEGUIMENTO A LONGO PRAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS E ADULTOS JOVENS COM DOENÇA DE CROHN ACOMETENDO INTESTINO DELGADO

Pesquisador: Adriana Vaz Safatle Ribeiro

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 35880720.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.294.358

Apresentação do Projeto:

Há 10 anos foram selecionados aleatoriamente em dois grupos para realização de enteroscopia de duplo balão, após exclusão radiológica de estenose, 20 pacientes pediátricos e adultos jovens que acompanhavam no Instituto da Criança do HCFMUSP, no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais.

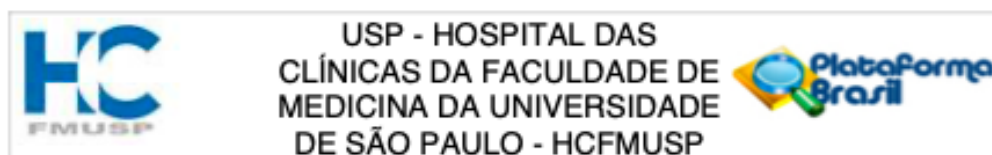
Os pacientes foram divididos em dois grupos:

1. o primeiro grupo foi anteposto 14 pacientes que apresentavam refratariedade ao tratamento.
2. o segundo grupo foram alocados 6 pacientes assintomáticos e em remissão clínica sustentada.

A enteroscopia de duplo balão (EDB) foi realizada há 10 anos no ambulatório de endoscopia do HCFMUSP, por um único especialista experiente. A sedação foi realizada pela equipe de anestesiologia, onde foi determinada anestesia geral para pacientes menores de 12 anos e sedação profunda com propofol para pacientes com 13 anos ou mais. Os achados enteroscópicos foram classificados como "normal" ou "remissão" quando não foram encontradas alterações endoscópicas; como "leve" quando achados enantema, edema ou linfangiectasia; e "intensa" quando achados lesões de contiguidade como úlceras e erosões e/ou estenoses, transponíveis ao aparelho ou não.

O presente projeto pretende avaliar os pacientes que realizaram EDB há 10 anos atrás, e descrever os achados clínicos, endoscópicos e de imagem em dois momentos: quando realizada a EDB e na

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.294.358

atualidade, após 10 anos.

Estima-se a inclusão de 20 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os achados na enteroscopia assistida por dispositivo em pacientes com Doença de Crohn de intestino delgado proximal, e avaliá-los clinicamente, endoscopicamente e radiologicamente após 10 anos de seguimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos decorrentes dos procedimentos que irão ser realizados, como a colonoscopia e ressonância nuclear magnética. Pode haver benefícios diretos para o participante no que diz respeito à evolução de sua doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com mérito científico, em pacientes com doença rara. Pode ser muito útil na avaliação da evolução e na elaboração de protocolos de acompanhamento. Risco baixo que pode ser justificado pelo benefício da avaliação da evolução da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto está adequadamente preenchida e assinada. Projeto detalhado e completo, incluindo o orçamento e o cronograma; TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores esclareceram que haverá uma parte prospectiva e postaram na Plataforma Brasil um TCLE, claro e objetivo.

1. Descrever os principais riscos dos procedimentos;

a. Os riscos dos procedimentos foram descritos, bem como as medidas tomadas para minimizá-los;

Pendência atendida.

2. A resolução CNS 466 de 2012 estabelece que é necessário informar ao participante:

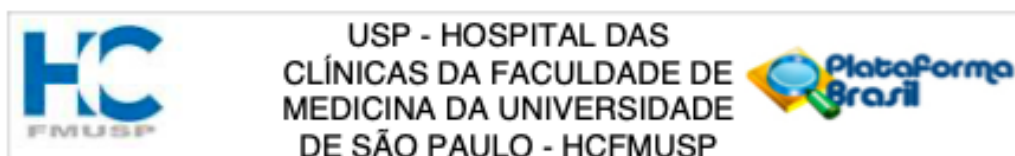
a. Quem irá atendê-lo se houver eventos adversos decorrentes da pesquisa;

Os participantes serão atendidos pela equipe do Hospital das Clínicas;

Pendência atendida;

b. Que ele tem direito à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.294.358

Esse item é obrigatório constar do TCLE segundo a resolução CNS 466 de 2012.

Os pesquisadores modificaram o TCLE conforme solicitado pela CAPesq.

Pendência atendida.

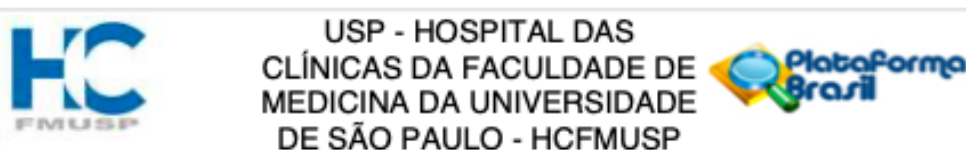
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1603299.pdf	09/09/2020 16:32:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleMarcioatualout.pdf	09/09/2020 16:31:40	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTATCLEADRIANAEMARCIOout.pdf	09/09/2020 16:31:12	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTATCLEADRIANAEMARCIO2.pdf	25/08/2020 10:00:59	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEATUALMARCIO.pdf	25/08/2020 09:51:18	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAADRIANAEMARCIO.pdf	06/08/2020 16:34:23	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	FRADRIANASAFATLERIBEIRO15333.pdf	30/07/2020 15:18:31	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	MARCIOFORMSOLICITACAODEAVALIACAOANTECIPADA.pdf	29/07/2020 11:55:24	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Declaração de	MARCIOTermoUsoDadosRegistroEletr	29/07/2020	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.294.358

Pesquisadores	onicdeSaude.pdf	11:10:18	Ribeiro	Aceito
Cronograma	MARCIOCronograma.pdf	29/07/2020 11:04:51	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MARCIOCompromissoOrientadorAluno.pdf	29/07/2020 11:04:12	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Orçamento	MARCIODeclaracaoCustos.pdf	29/07/2020 11:03:22	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MARCIOPROJETOMESTRADOATUALIZADO.pdf	29/07/2020 11:02:57	Adriana Vaz Safatle Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Setembro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: A review. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(6):507-15.
 2. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92.
 3. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. *JAMA*. 1932;99(16):1323-9.
 4. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
 5. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. *BMJ*. 1994;308(6939):1259-63.
 6. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):424-30.
 7. Walters TD, Kim M-O, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, Baldassano R, Crandall W, Rosh J, Pfefferkorn M, Otley A, Heyman MB, LeLeiko N, Baker S, Guthery SL, Evans J, Ziring D, Kellermayer R, Stephens M, Mack D, Oliva-Hemker M, Patel AS, Kirschner B, Moulton D, Cohen S, Kim S, Liu C, Essers J, Kugathasan S, Hyams JS; PRO-KIIDS Research Group. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):383-91.
-

-
8. Wong K, Isaac DM, Wine E. Growth delay in inflammatory bowel diseases: significance, causes, and management. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):954-64.
 9. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, Gold BD, Winter HS, Baldassano RN, Smith T, Heyman MB. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2092-8.
 10. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-103.
 11. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am*. 2010;94(1):35-52.
 12. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35-40.
 13. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):259-64.
 14. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:423-9.
 15. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):73-80.
-

-
16. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, Barca S, Barera G, Bascietto F, Berni Canani R, Calacoci M, Campanozzi A, Castellucci G, Catassi C, Colombo M, Covoni MR, Cucchiara S, D'Altilla MR, De Angelis GL, De Virgilis S, Di Ciommo V, Fontana M, Guariso G, Knafelz D, Lambertini A, Licciardi S, Lionetti P, Liotta L, Lombardi G, Maestri L, Martellosi S, Mastella G, Oderda G, Perini R, Pesce F, Ravelli A, Roggero P, Romano C, Rotolo N, Rutigliano V, Scotta S, Sferlazzas C, Staiano A, Ventura A, Zaniboni MG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1246-52.
 17. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57.
 18. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(suppl A):5A-36A.
 19. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-21.
 20. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3.
-

21. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-47.
 22. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;1(8167):514.
 23. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989;30(7):983-9.
 24. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-12.
 25. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, Dias JA, Kolacek S, Miele E, Buderus S, Bronsky J, Winter H, Navas-López VM, Assa A, Chong SKF, Afzal NA, Smets F, Shaoul R, Hussey S, Turner D, Cucchiara S. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):414-30.
 26. Sachar DB. Small bowel lesions mimicking Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(9):43.
 27. Facanali CBG, Facanali Junior MR, Ribeiro Junior U, Queiroz NSF, Sobrado Junior CW, Safatle-Ribeiro AV. Small bowel is largely affected in Behçet's disease: a long-term follow-up of gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(1):117-22.
-

28. Jarman BT. Small bowel imaging. *Surg Clin North Am.* 2011;91(1):109-25.
 29. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol.* 2017;24(10):1216-25.
 30. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus E V., Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA; Society of Abdominal Radiology Crohn's Disease-Focused Panel. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1172-94.
 31. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature.* 2000;405(6785):417.
 32. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltés P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(4):352-76.
 33. Bruining DH, Oliva S, Fleisher MR, Fischer M, Fletcher JG; BUNK Study Group. Panenteric capsule endoscopy versus ileocolonoscopy plus magnetic resonance enterography in Crohn's disease: a multicentre, prospective study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000365.
-

34. Fry LC, De Petris G, Swain JM, Fleischer DE. Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy*. 2005;37(7):674-6.
 35. De Palma GD, Masone S, Persico M, Siciliano S, Salvatori F, Maione F, Esposito D, Persico G. Capsule impaction presenting as acute small bowel perforation: a case series. *J Med Case Rep*. 2012;6(1):121.
 36. Kopáčová M, Bures J, Vykouril L, Hladík P, Simkovic D, Jon B, Ferko A, Tachecí I, Rejchrt S. Intraoperative enteroscopy: ten years' experience at a single tertiary center. *Surg Endosc*. 2007;21(7):1111-6.
 37. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(11):1010-6.
 38. Tsujikawa T, Saitoh Y, Andoh A, Imaeda H, Hata K, Minematsu H, Senoh K, Hayafuji K, Ogawa A, Nakahara T, Sasaki M, Fujiyama Y. Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: Preliminary experiences. *Endoscopy*. 2008;40(1):11-5.
 39. Akerman P, Agrawal D, Cantero D, Pangtay J. Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. *Endoscopy*. 2008;40(12):974-8.
 40. Mönkemüller K, Fry L, Bellutti M, Malfertheiner P. Balloon-assisted enteroscopy: unifying double-balloon and single-balloon enteroscopy. *Endoscopy*. 2008;40(6):537.
 41. Neuhaus H, Beyna T, Schneider M, Devière J. Novel motorized spiral enteroscopy: first clinical case. *VideoGIE*. 2016;1(2):32-3.
-

-
42. Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T, Ohmiya N, Ohtsuka K, Watanabe K, Yano T, Matsui T, Higuchi K, Nakamura T, Fujimoto K. Clinical Practice Guideline for Enteroscopy. *Dig Endosc.* 2017;29(5):519-46.
43. Chetcuti Zammit S, Sanders DS, Sidhu R. Device assisted enteroscopy in the elderly — A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(9):1249-56.
44. Pohl J, Blancas J, Cave D, Choi K, Delvaux M, Ell C, Gay G, Jacobs MA, Marcon N, Matsui T, May A, Mulder CJ, Pennazio M, Perez-Cuadrado E, Sugano K, Vilmann P, Yamamoto H, Yano T, Zhong JJ. Consensus report of the 2nd International Conference on Double Balloon Endoscopy. *Endoscopy.* 2008;40(2):156-60.
45. Lenz P, Domagk D. Double- vs. single-balloon vs. spiral enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(3):303-13.
46. Yamamoto H, Ell C, Binmoeller K. Double-balloon endoscopy. *Endoscopy.* 2008;40(9):779-83.
47. Mensink P, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Pérez-Cuadrado E, Mönkemüller K, Gasbarrini A, Kaffes AJ, Nakamura K, Yen HH, Yamamoto H. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy.* 2007;39(7):613-5.
48. Odagiri H, Matsui H, Fushimi K, Kaise M, Yasunaga H. Factors associated with perforation related to diagnostic balloon-assisted enteroscopy: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy.* 2014;47(2):143-6.
49. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S,
-

Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(10):1179-207.

50. Flamant M, Trang C, Maillard O, Sacher-Huvelin S, Rhun M Le, Galmiche JP, Bourreille A. The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1390-6.

51. Kim OZ, Han DS, Park CH, Eun CS, Kim YS, Kim YH, Cheon JH, Ye BD, Kim JS. The clinical characteristics and prognosis of Crohn's disease in Korean patients showing proximal small bowel involvement: Results from the CONNECT Study. *Gut Liver*. 2018;12(1):67-72.

52. Fong SCM, Irving PM. Distinct management issues with Crohn's disease of the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):92-7.

53. Egberg MD, Kappelman MD, Gulati AS. Improving care in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):909-19.

54. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, Romano C, Lombardi G, Miele E, Alvisi P, Diaferia P, Baldi M, Romagnoli V, Gasparetto M, Di Paola M, Muraca M, Pellegrino S, Cucchiara S, Martelossi S; SIGENP IBD Group. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):597-605.

-
55. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child*. 2011;96(11):1042-6.
56. Hügler B, Speth F, Haas J-P. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):16.
57. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
58. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416-26.
59. Kokkonen J, Arvonen M, Vähäsalo P, Karttunen TJ. Intestinal immune activation in juvenile idiopathic arthritis and connective tissue disease. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(5):386-9.
60. Pichler J, Ong C, Shah N, Sebire N, Kiparrissi F, Borrelli O, Pilkington C, Elawad M. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsies in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res*. 2016;79(6):895-901.
61. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
-

-
62. Fumery M, Pariente B, Sarter H, Savoye G, Spyckerelle C, Djeddi D, Mouterde O, Bouguen G, Ley D, Peneau A, Dupas JL, Turck D, Gower-Rousseau C; Epimad Group. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(4):496-502.
63. Rinawi F, Assa A, Hartman C, Mozer Glassberg Y, Nachmias Friedler V, Rosenbach Y, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R. Evolution of disease phenotype in pediatric-onset Crohn's disease after more than 10 years follow up—Cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1444-50.
64. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ; ImproveCareNow Pediatric IBD Learning Health System Perianal Crohn disease in a large multicenter pediatric collaborative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):e117-24.
65. González-Suárez B, Rodríguez S, Ricart E, Ordás I, Rimola J, Díaz-González Á, Romero C, de Miguel CR, Jáuregui A, Araujo IK, Ramirez A, Gallego M, Fernández-Esparrach G, Ginés Á, Sendino O, Llach J, Panés J. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance enterography for the assessment of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):775-80.
66. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):3-13.
67. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114-22.
-

68. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(2):125-34.
69. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, Faubion W Jr, Park R, Heikenen J, Yaffee M, Rivera-Bennett MT, Wiedkamp M, Stephens M, Noel R, Nugent M, Nebel J, Simpson P, Kappelman MD, Kugathasan S. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin> a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1218-23.
70. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre J-P. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(4):244-50.
71. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in Northeastern Slovenia, 2002–2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):325-32.
-