

RETOCOLITE ULCERATIVA INESPECÍFICA

Jacques Houli¹
Gumerindo Medeiros Netto²

RESUMO

Os autores apresentam um estudo da incidência etiopatogênica, do valor do fator psíquico e do genético da fisiopatologia e do quadro clínico da retocolite ulcerativa inespecífica, estudando a forma crônica recidivante, a forma grave, a forma crônica contínua e a forma aguda da moléstia.

Em seguida consideram o diagnóstico diferencial, o exame radiológico, os exames retossigmoidoscópicos e o colonoscópico.

São vistos ainda os sintomas em outros departamentos, em especial com esteróides e sulfasalazina.

A colite ulcerativa representa problema de importância em gastroenterologia. Tal o motivo que nos leva a divulgar o trabalho realizado como de fim de Curso por um dos autores, orientado pelo outro.

O estudo da retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) reveste-se de grande significado porque, a exemplo de outras doenças inflamatórias intestinais, vem sendo diagnosticada em número crescente nos últimos anos. Ademais, incide com grande frequência na faixa etária jovem da população. Se a isso se somarem os fatos de ser uma doença crônica, que não raro evolui com graves complicações, necessitando por vezes intervenções cirúrgicas extensas e mutiladoras, e a possibilidade de eventual malignidade, torna-se fácil com-

prender a necessidade de pesquisas e estudos clínicos que conduzam aos fatores etiopatogênicos da doença, ainda não esclarecidos.

Não se conhece, até o presente, uma causa etiológica única, sendo o mais provável estarem envolvidos múltiplos fatores na sua gênese. Por outro lado, muito se conseguiu, nos últimos anos, em relação ao conhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos e algum sucesso tem sido obtido com drogas para o controle clínico.

A RCUI é uma doença inflamatória crônica, que compromete principalmente a mucosa do reto e cólon esquerdo; pode, contudo, estender-se a outros segmentos do cólon, bem como comprometer todas as camadas da parede do órgão e de exacerbação da sintomatologia.

Embora descrita há pouco mais de um século teve seu estudo retardado pela dificuldade em caracterizá-la como entidade distinta, pois foi confundida, durante anos, com disenterias infecciosas ou parasitárias. Nos últimos anos, entretanto, vem sendo diagnosticada com maior frequência, em razão do crescente conhecimento adquirido quanto aos seus aspectos epidemiológicos,

Trabalho da Cadeira de Medicina Interna do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas.

1 Professor Titular de Medicina Interna

2 Especialista em Medicina Interna

fisiológicos e clínicos, que possibilitaram diferenciá-la de outras afecções que comprometem o cólon; em particular a colite granulomatosa, descrita por *Crohn* e col., em 1930. No entanto, na fase atual, é difícil afirmar se a RCUI é, na realidade, uma doença individualizada ou uma síndrome, que reconhece diferentes etiologias, expressando-se clínica e anatomopatologicamente com características comuns.

Incidência

Doença relativamente freqüente, exclusiva da espécie humana — não existe em animais — sua incidência real é difícil de ser estabelecida, especialmente porque suas formas clínicas discreta ou moderada podem passar despercebida porque os pacientes não procuram os centros especializados ou, mesmo quando o fazem, nem sempre têm o diagnóstico confirmado pela propedêutica complementar utilizada. Nos países ocidentais, a incidência situa-se entre 6-8 casos por 100.000 habitantes com 70-100 enfermos também por 100.000. Com respeito à idade, predomina na terceira década da vida, ainda que não seja raro que afete a criança ou inclusive a pessoas de 60 ou mais anos de idade. Desenvolver-se-ia em dois surtos: um muito patente entre os 15 e 30 anos e outro muito menos importante em torno dos 60 anos. Incide igualmente em ambos os sexos e predomina em indivíduos de raça caucasiana. É mais comum em judeus que vivem na Europa ou nas Américas do que na população geral desses continentes. Curiosamente, não é tão comum em Tel Aviv, onde sua incidência é de 3,7 por 100.000 habitantes (Gilat). Menos comum nos latino-americanos e rara nos negros. É mais freqüente na população urbana, parecendo predominar nos indivíduos com níveis educacional e sócio-econômico superiores.

A incidência familiar não é comum; têm sido relatados, entretanto, casos de dois ou mais membros de uma mesma família acometidos pela doença.

Almy e *Sherlock*, em 50.000 exames proctoscópicos praticados em indivíduos assintomáticos, estimaram em quatro por 100 mil habitantes a incidência da RCUI na população em geral, sem as manifestações clínicas da afecção.

Etiopatogenia

Segue sendo um mistério a etiologia e o mecanismo patogênico da RCUI, apesar do sem-número de investigações que há quase um século dedicou-se a seu esclarecimento. Muitas das teo-

rias propostas já foram abandonadas, assim, a parasitária, a bacteriana e a do lisozima. Durante certo tempo, ao encontro eventual de parasitas (particularmente a *Entamoeba histolytica*) e de bactérias (*Shigella dysenteriae*) (Felsen) nas fezes de portadores de RCUI, foi atribuída importância etiológica, observação posteriormente não confirmada pela falta de comprovação desses agentes na maioria dos casos, bem como pelo melhor conhecimento das lesões por eles provocadas.

Bargen, na Mayo Clinic, isolou das fezes de grande número de pacientes com RCUI um *Diplostreptococcus*, ao qual atribuiu importância na etiologia do processo. Da mesma forma que como as demais bactérias, essa participação não foi confirmada por outros autores que verificaram ser a flora desses pacientes semelhante à dos controles. Contudo, alguns autores verificaram aumento na flora coliforme naqueles pacientes. Da mesma forma, os coliformes naqueles pacientes isolados produziram mais hemotoxinas e necrotoxinas que os obtidos dos controles. A possibilidade da participação de cepas de *E. coli* patogênicas não pode ser afastada; parece, no entanto, que essas bactérias surgem após o início dos sintomas, desempenhando papel secundário.

Dos agentes vivos, são os vírus aqueles que parecem ter maiores provas quanto à sua participação na gênese da doença. Ultrafiltrados, obtidos de peças cirúrgicas de pacientes com RCUI, quando introduzidos na luz intestinal de animais de experimentação, determinaram o aparecimento de lesões da mucosa semelhantes aos encontrados em humanos; nos animais no entanto, tais lesões não se cronicizam (*Cave, D.R., Mitchell, D.N. e Brooke, B.N.*).

Títulos mais elevados de citomegalovírus têm sido detectados em portadores de RCUI, contudo, como estes vírus têm predileção por locais onde já existem ulcerações, suspeita-se que seu papel seja secundário na etiopatogenia da doença.

É provável que estes microrganismos, bactérias ou vírus, atuem na patogenia da RCUI, não desempenhando, contudo, papel etiológico; assim, quando o processo inflamatório já tenha se instalado na mucosa do cólon, esses agentes poderiam iniciar respostas imunes nessa própria mucosa, agravando ainda mais as lesões já presentes.

Mais recentemente, *Gitnick* e col., em material retirado de peças cirúrgicas de pacientes com RCUI (e mesmo de portadores de doença de Crohn) cultivado em meios apropriados, obtiveram o crescimento de vírus com propriedades citopáticas. O mesmo não ocorreu quando o material cultivado provinha de portadores de

outras afecções intestinais. Anticorpos obtidos de cobaias a partir dos agentes virais obtidos nos pacientes com RCUI inibiram esses mesmos vírus mas não aqueles provenientes de portadores com doença de Crohn. Parece, assim, que os agentes obtidos nessas duas afecções não são semelhantes; por outro lado, esses mesmos vírus não parecem contaminantes, pois cresceram em três diferentes meios de cultura.

Fator psicogênico

É clássica a afirmação segundo a qual um número relativamente grande de pacientes com RCUI apresentam características psicológicas comuns: indivíduos obsessivos, imaturos, inseguros, dependentes da figura dos pais ou seus substitutos, com dificuldades no relacionamento social e sexual e que relatam acometimentos importantes em sua vida emocional como elemento importante no desencadeamento das crises da doença. Se esse fator realmente representa o elemento desencadeador da doença ou se apenas cria condições para que outros elementos possam atuar não foi ainda esclarecido. Trabalhos mais recentes, no entanto, tendem a demonstrar que as características psicológicas descritas também estão presentes de modo significativo na população controle; igualmente demonstram que conflitos emocionais, antecedendo o aparecimento da doença, nem sempre têm sido observados nesses pacientes.

Feldman e col. verificaram em apenas 20% de seus pacientes a ocorrência de fatores emocionais como determinantes do aparecimento da RCUI. *Bettarello* e col., em nosso meio, verificaram que esses fatores estavam presentes em 40% desses pacientes. Conquanto não se possa colocar em dúvida a validade dos estudos epidemiológicos que tendem a diminuir a participação de fator emocional na etiologia da RCUI, sua importância não pode ser negada. Assim, a experiência clínica revela que na maioria dos portadores dessa, a participação de conflitos emocionais é de importância fundamental no seu aparecimento ou na sua manutenção.

Fator genético

Embora casos de RCUI ou de doença de Crohn em membros de uma mesma família ou em gêmeos tenham sido relatados em portadores da primeira afecção, a experiência até aqui acumulada não permite afirmar em definitivo quanto a existência de um mecanismo genético na sua patogenia. Igualmente, não há qualquer relação entre esta doença e a detecção de outros marca-

dores genéticos, inclusive em relação à distribuição dos antígenos de histocompatibilidade. Por outro lado, em familiares de pacientes com RCUI, a incidência de alguns fenômenos imunológicos é maior que na população controle (anticorpos hemoaglutinínicos para mucosa do cólon, maior incidência de linfotóxicos). É possível que estes fatos indiquem a participação de agentes infecciosos comuns que iniciem os fenômenos imunológicos em alguns membros da família dos portadores de RCUI. Embora em alguns estudos tenha sido encontrado, nestes pacientes, maior frequência de antígeno de histocompatibilidade do tipo HAL-A11 e HAL-B7, com diminuição do tipo HLA-A3, tal fato não foi comprovado em outros trabalhos. No entanto, entre os pacientes de RCUI associada à espondilite anquilosante a presença de HAL-B27 é maior que na população em geral. De qualquer forma, embora o fator genético possa participar do mecanismo básico responsável pela RCUI, ele não se faz mediante gens mendelianas dominantes ou recessivas. É provável que outras formas de transmissão genética estejam envolvidas nesse mecanismo ou, então, que haja simplesmente predisposição genética para que outros agentes possam provocar a doença.

Mecanismo imunológico

A ocorrência de manifestações do tipo hipersensibilidade entre os portadores de RCUI, a similaridade da reação inflamatória presente na mucosa do intestino grosso com a observada no fenômeno de Arthus, a detecção no soro de anticorpos contra célula epitelial do cólon, assim como a boa resposta terapêutica aos corticóides exibida por um razoável percentual desses pacientes, faz com que a participação de um mecanismo imunológico fosse proposta na etiopatogenia. Diferentes observações apontam nesse sentido, porém os fenômenos observados, além de não estarem presentes em todos os pacientes, não guardam relação com a fase evolutiva da doença e, por fim, não foram confirmados por todos autores, o que indica a necessidade de estudos mais extensos antes que se possa aceitar ou não a atuação do mecanismo imunológico na patogenia da RCUI. Estudos de histoquímica na mucosa do cólon demonstraram que nos pacientes com RCUI há aumento no número de células produtoras de imunoglobulinas, particularmente dos tipos IgG, IgM e IgA. Já em relação às células produtoras de IgD e de IgE os resultados não têm sido consistentes. Em geral, quando presentes, o aumento no número dessas células ocorre apenas durante a fase de atividade da afecção, tornando aos valores

normais nos períodos de remissão. Conquanto tenha sido aventada a hipótese dessas células produzirem anticorpos contra antígenos intestinais ou bacterianos, provocando a formação de complexos ao nível da mucosa e, assim, desencadear processo inflamatório, tal eventualidade ainda não foi definitivamente demonstrada.

Reações do tipo hipersensibilidade imediata processam-se a partir da aderência dos anticorpos reagínicos do tipo IgE aos mastócitos presentes nos tecidos. A reação antígeno-anticorpo ativa uma série de enzimas, o que leva à liberação de substâncias tipo histamina e serotina, que desencadeiam reações inflamatórias locais ou sistêmicas. Esse tipo de reação foi proposta para explicar a participação do mecanismo imunológico na patogenia da RCU. As observações iniciais relacionadas à ação dos antígenos alimentares foram progressivamente afastadas, inclusive em relação a proteínas do leite. Nesse particular, verificou-se que o efeito adverso destas, nas manifestações clínicas da RCU, deriva da diminuição da lactase da mucosa do delgado e não do mecanismo imunoalérgico. Por outro lado, o percentual de detecção do anticorpo contra proteína do leite nesses pacientes não diferiu do observado entre os controles. Da mesma forma, tanto no soro como nas secreções intestinais, a concentração de imunoglobulina do tipo IgE não difere da observada nos controles (segundo Brown, W.R., Bortwhistle, B.K). Contudo, em alguns estudos, o número de plasmócitos produtores de IgE e dos mastócitos na mucosa intestinal dos pacientes com RCU acha-se aumentado; contudo, o significado desse fato, quanto à participação do mecanismo da hipersensibilidade na patogenia da doença, resta ser elucidado.

Outro mecanismo de natureza imunológica observado em portadores de RCU é o da citotoxicidade mediada por anticorpos. Neste mecanismo, estes anticorpos (IgG, IgA ou IgM), quando em presença de complemento, causam efeito tóxico direto sobre células que têm em sua superfície o antígeno correspondente.

Há mais de 20 anos, *Broberger* e *Perlmann* demonstraram a presença de anticorpo contra cólon, em paciente com RCU. O antígeno corresponde a uma substância do tipo lipossacáride, presente na membrana das células caliciformes do epitélio do cólon. Foi igualmente detectado no muco presente no cólon e nas células caliciformes do intestino delgado. *Wright* e *Truelove* verificaram, igualmente, que certas bactérias intestinais (*E. coli* 014, em especial) apresentam em suas membranas antígenos em comum com a célula epitelial do cólon. Assim,

Thayer e col. demonstraram que os anticorpos contra cólon apresentam reação cruzada com a *E. coli* 014 ou com um polissacáride presente em sua membrana. A frequência pela qual os anticorpos contra cólon são detectados no soro dos portadores de RCU é variável e, além de não serem específicos e não guardarem relação com a atividade, extensão e gravidade da afecção podem inclusive persistir em pacientes que sofreram proctocolectomia. Acresce, ainda, não ter sido possível demonstrar a presença destes anticorpos nas células epiteliais do cólon nestes doentes. Para colocar ainda maiores dúvidas na capacidade tóxica desses anticorpos, *Broberger* e *Perlmann* não conseguiram demonstrar qualquer efeito lesivo das mesmas células fetais de mucosa do cólon mantidas em meio de cultura, mesmo em presença de complemento.

Como os pacientes com RCU exibem títulos elevados de anticorpos para *E. coli* 014 e como existe reação cruzada entre estas bactérias e células epiteliais do cólon, é possível que os anticorpos observados naqueles pacientes sejam conseqüentes aos antígenos bacterianos que penetraram na corrente circulatória através da mucosa colônica ulcerada. Vale assinalar o encontro de anticorpos contra cólon entre os consangüíneos dos portadores de RCU.

Após os trabalhos iniciais, *Perlmann* e *Broberger*, em 1963, demonstraram que os leucócitos periféricos de pacientes com RCU tinham a capacidade de provocar a lise de células epiteliais do cólon crescidas em meio de cultura; um grande número de autores têm procurado melhor elucidar a eventual participação de citotoxicidade mediada por células nessa doença. *Watson* e col., numa série de trabalhos sobre esse aspecto, desenvolvidos há mais de 15 anos, fizeram as seguintes observações: identificação dos linfócitos como as células citotóxicas; demonstração da atividade citotóxica em extratos livres de linfócitos como as células citotóxicas; demonstração da atividade citotóxica em extratos livres de linfócitos (sugerindo que o princípio ativo seria um produto solúvel produzido pelo linfócito ativo), e evidência de que este efeito citotóxico também ocorria na doença de Crohn. *Fink* e col. verificaram, numa contraprova a essas observações experimentais, que suspensão de leucócitos quando introduzidos no reto de humanos, durante sigmoidoscopia, provoca reação inflamatória local.

Coube a *Shorter* e col. demonstrarem que a citotoxicidade dos linfócitos era mediada por uma linfotóxina. Verificaram igualmente que o efeito citotóxico poderia ser conferido a um linfócito de

um controle normal, desde que incubado com o soro de pacientes com RCUI ou extrato de lipopolissacáride extraído de *E. coli* 014. Observaram também esses autores que essa capacidade citotóxica desaparece quando os linfócitos normais eram incubados no soro de pacientes com RCUI proctocoletomizados por um prazo superior a 10 dias.

Apesar da importância dessas observações, é provável que este mecanismo de citotoxicidade mediado por linfócitos possa ser um fenômeno secundário, na dependência de antígenos não específicos, liberados pela mucosa colônica lesada, levando ao aparecimento de linfócitos com capacidade nóxica, liberando linfocinas com propriedades inespecíficas. Neste particular, também aqui a questão não está ainda resolvida em definitivo. Como em outras afecções, nas quais é possível a participação de mecanismo imunológico, na RCUI a doença provavelmente resulta de interrelação entre esse fator, o genético e o ambiental. Quanto cada um participa na etiopatogenia da doença é assunto ainda em investigação.

Fisiopatologia

As lesões anatomopatológicas da RCUI, que predominam na mucosa e, eventualmente, na submucosa, poupando via de regra a muscular e a serosa, comprometem o funcionamento normal do intestino. A motilidade fica prejudicada, havendo nítida falta de contrações do cólon. Desta forma, o conteúdo líquido intestinal progride mais rapidamente através do órgão, agravando a diarreia. Quanto mais próximas da região anal forem as lesões, mais intensa será a diarreia e mais grave o problema da incontinência fecal. Quando grave a lesão da mucosa colônica surge comprometimento na função absorptiva do cólon, estando bastante prejudicada a absorção de água, eletrólitos e ácido fólico.

Existe, especialmente nas fases de agudização da doença, perda protéica através da superfície lesada do cólon.

Quadro clínico

O sintoma predominante da RCUI, na fase ativa e não complicada, é a diarreia, com característica disenteriforme; secreções mucossangüinolentas e piomucossangüinolentas acompanham ou não as exonações intestinais. O número de dejeções é variável, desde duas a três até incontáveis nas 24 horas. Nas fases agudas, é comum a perda de sangue, junto com as evacuações intestinais, ou na forma de franca enterorragia, é

sintoma relativamente freqüente nas fases de exacerbação do processo inflamatório, refletindo a atividade ulcerativa da afecção. O paciente, freqüentemente, refere puxos e tenesmo, indicativos do comprometimento retal pela doença. É comum a sensação de peso retal, com desejo permanente de evacuar. Este ato, entretanto, é extremamente doloroso e ineficaz, não conseguindo o paciente eliminar senão pequenas quantidades de fezes, com predominância de muco e sangue.

Outra manifestação, que raramente falta no quadro clínico, é a dor tipo cólica, difusa pelo abdome. A sintomatologia dolorosa acompanha, geralmente, a intensidade do processo inflamatório, tendendo a diminuir em intensidade ou mesmo desaparecer quando a doença entra em fase de remissão.

Entre as manifestações clínicas gerais que acompanham a RCUI estão: febre, inapetência, astenia, emagrecimento e anemia. Nos períodos de atividade da afecção, a febre é comum, em geral não ultrapassando 38°C. Pode, entretanto, estar muito elevada nos casos mais graves ou naqueles que evoluem com contaminação séptica secundária das regiões intestinais atingidas.

Nas fases ativas, a astenia e o emagrecimento refletem as importantes perdas de água, eletrólitos, proteínas e sangue pela via intestinal. A anemia, em geral microcítica, é hipocrômica, pode ser bastante intensa, requerendo transfusões. Resulta das perdas intestinais de sangue. Investigações recentes, entretanto, têm apontado, como fator importante, certo grau de deficiência de ferro, presente nos portadores de RCUI. Nos casos muito graves, pode-se instalar quadro tóxico agudo.

A doença pode iniciar-se insidiosa ou abruptamente. Em grande número de casos consegue-se identificar algum fator determinante, como tensão emocional, que condiciona graves alterações do comportamento afetivo dos pacientes ou doenças infecciosas, bacterianas e virais, comprometendo diferentes sistemas e aparelhos do organismo. A doença evolui habitualmente com períodos sintomáticos intercalados com outros de total ou quase total acalmia clínica; assim se comportam, segundo *Edwards e Truelove*, 60 a 75% dos pacientes com RCUI. Ainda segundo estes autores, apenas quatro a 10% dos doentes não apresentam recidivas nos primeiros 15 anos, após o episódio inicial, enquanto que em cinco a 15% existem sintomas contínuos, sem períodos de remissão.

De acordo com a evolução, a RCUI tem sido classificada, quanto à forma clínica, em três tipos: crônica recidivante; crônica contínua e aguda –

fulminante. A forma crônica recidivante, segundo **Bettarello**, corresponde a 73% dos casos, enquanto que para **Arabehety** e **Fernandez** a 59%, caracteriza-se por períodos de estado da doença, nos quais está presente toda a gama de sintomas, intercalados por períodos assintomáticos. De acordo com a intensidade das manifestações clínicas e das alterações endoscópicas, esta forma pode ser subdividida em:

Forma leve, cuja evolução é, em geral, benigna. O número de evacuações não ultrapassa três a quatro nas 24 horas, não estando presentes febre, emagrecimento, anemia e hipoalbuminemia. A hemorragia intestinal é discreta e as manifestações sistêmicas da doença estão ausentes. Segundo **Edwards** e **Truelove** esta forma acompanha-se de baixa mortalidade; a morte, quando ocorreu, resultou de um ataque agudo, sendo que não ultrapassou, na década compreendida entre 1952 e 1962, 0,4% do total dos casos.

Forma grave, na qual as crises diarreicas são intensas, com significativas perdas de sangue, condicionando sinais clínicos e laboratoriais de anemia. A hipoalbuminemia é indicativa da gravidade do processo. A elevação da temperatura é quase uma constante. São comumente observados inapetência, prostração, anorexia e emagrecimento. Existem, freqüentemente, sintomas clínicos extracolônicos. São estes os casos que mais se beneficiam com o tratamento. Segundo **Edwards** e **Truelove**, a mortalidade destes pacientes em crise aguda teve sua porcentagem diminuída de 19,7% para 2,4% antes e após 1952, respectivamente. Esta melhora do prognóstico de sobrevida destes pacientes deve-se, basicamente, às condutas terapêuticas utilizadas no presente. À medida, entretanto, em que se prolonga sua sobrevida, estes pacientes apresentam aumento do risco de degeneração maligna e do agravamento de seu quadro clínico, em crises subseqüentes.

A **forma crônica** contínua (24% dos casos segundo **Bettarello** e 39% na **Arabehety** e **Fernandez**) apresenta sintomas clínicos e alterações anatomopatológicas persistentes. As lesões comprometem, em geral, todo ou quase todo o cólon. A sintomatologia é bastante variável, desde moderada até intensa. Com freqüência estes pacientes têm que ser submetidos a intervenções cirúrgicas.

A **forma aguda**, também denominada de fulminante, é a mais rara. Segundo **Edwards** e **Truelove**, esta forma foi observada em 15% dos seus pacientes. Esteve presente em 3% segundo **Bettarello** e em 2% dos de **Arabehety** e **Fernandez**. O início das manifestações é, em geral, abrupto, podendo, contudo, surgir durante evolução crônica da doença. Os pacientes, quase inva-

riavelmente, exibem intensa diarreia, com sangramento intestinal abundante, pronunciada astenia, anemia, desidratação e hipoalbuminemia. É comum a presença de febre elevada e taquicardia. O paciente queixa-se de fortes dores abdominais e apresenta-se toxemiado. Esta forma da RCUI é a que menos se beneficia com o tratamento clínico. A indicação cirúrgica é freqüente, em função das complicações ou da própria gravidade da doença. A mortalidade nestes casos é elevada, correspondendo a 33,8 e 26,8% dos pacientes observados antes e após 1952, respectivamente, segundo **Edwards** e **Truelove**.

Diagnóstico

Suspeita-se o diagnóstico da RCUI pela análise do quadro clínico (sintomatologia e dados de exame físico), confirmando-o mediante exames complementares que demonstrem as lesões inflamatórias da mucosa intestinal, particularmente os estudos radiológicos dos cólons e a endoscopia (retossigmoidoscopia e colonoscopia).

O diagnóstico se reforça, quando outras causas possíveis de determinarem quadro clínico semelhante forem afastadas. Nos casos leves ou moderados, o exame físico poderá ser bastante pobre. Casos graves, entretanto, evoluem com sintomatologia intensa, que se reflete no estado geral do paciente. O exame poderá, ainda, revelar as alterações extracolônicas da RCUI: pioderma gangrenoso, estomatite aftosa, uveíte, eritema nodoso e artrites. Em casos graves de megacólon tóxico, o paciente, além dos sinais da toxemia, mostra o abdome bastante distendido e timpânico. Ocorrendo perfuração intestinal, sobrevêm os sinais físicos do abdome agudo.

Os seguintes exames são importantes para o diagnóstico da RCUI:

Exame radiológico

O estudo radiológico é importante, tanto no diagnóstico da RCUI, como no seu acompanhamento evolutivo.

O RX simples do abdome pode revelar alterações bastante significativas desta doença, principalmente nas suas formas mais graves. Nestes casos, demonstra-se a presença de ar enchendo o cólon, evidência do encurtamento do órgão, assim como alterações de seu calibre e perda das haustrações normais. Eventualmente, podem ser visualizadas as formações pseudopolipóides, pelo contraste do ar ao longo da mucosa colônica. Na maioria dos casos de megacólon tóxico, identifica-se nitidamente a dilatação aguda do segmento do cólon, em geral o transversal.

O enema baritado permite identificar as lesões próprias da RCUI, e sua extensão ao longo do cólon. Como as alterações situam-se ao nível da mucosa, os detalhes radiológicos só serão conseguidos se o radiologista utilizar a técnica do duplo contraste, subsequente a um bom preparo intestinal.

Nos períodos iniciais ou nas formas muito leves da doença, o estudo radiológico contrastado pode revelar um cólon com aspecto normal. Em alguns casos, entretanto, já nesta fase podem ser identificadas alterações do relevo mucoso, representadas por finas alterações na parede, parecendo um tênue serrilhado.

Nas formas clínicas mais graves ou etapas mais avançadas da RCUI, surgem as ulcerações características, que ao exame radiológico mostram-se como irregularidades do contorno do órgão assumindo aspecto espiculado. Podem ser identificadas as formações pseudopolipóides, que se assemelham a falhas de enchimento, parecidas às dos pólipos verdadeiros, porém com contornos menos nítidos.

Nos casos mais graves, quando houver comprometimento de outras camadas intestinais além da mucosa, com reações infiltrativas fibrosas, o exame radiológico oferece os seguintes aspectos – encurtamento do cólon, redução de seu calibre, desaparecimento das haustrações normais e enrijecimento das paredes do órgão, assumindo o aspecto de cano ou tubo.

O espaço pré-sacral, que no indivíduo normal não é superior a 2 cm, tende a aumentar com o progredir do processo inflamatório.

Finalmente, vale lembrar que o quadro clínico não guarda, obrigatoriamente, relação direta com os aspectos radiológicos do cólon.

Exame retossigmoidoscópico

Entre os exames complementares, a retossigmoidoscopia assume papel relevante no estabelecimento do diagnóstico da RCUI, tanto por ser de simples execução técnica, como porque a doença compromete a mucosa do reto e(ou) sigmóide em elevada percentagem dos casos (90 a 95% dos casos). Assim, o exame retossigmoidoscópico se constitui no método mais simples e rápido para o diagnóstico da afecção. O exame endoscópico possibilita a determinação do estado de atividade da RCUI, caracterizando as fases de regressão ou de atividade, que poderá ser leve, moderada ou intensa. Na maioria dos casos existe boa correlação entre os quadros clínico e endoscópico; contudo, em determinados pacientes encontram-se grandes discrepâncias, pois exibem pouca ou

nenhuma sintomatologia, enquanto que as lesões retais são bastante intensas.

Os dados retossigmoidoscópicos dependem da intensidade da afecção. Nas fases de remissão da RCUI, a mucosa do reto e sigmóide pode apresentar-se com aspecto próximo ao normal, apenas um pouco mais pálida e com ligeiras granulações. As seqüelas, quando presentes, decorrem da intensidade, duração e freqüência das crises anteriores. Nos casos leves, poderá ser observada apenas certa hiperemia da mucosa, que se mostra com moderado grau de congestão e edema. Quando discreta, a mucosa não apresenta ulcerações e não se observa, durante o exame, a presença de sangue; já a quantidade de muco pode ser abundante.

Nos casos de atividade moderada, a mucosa apresenta ulcerações em sua superfície, podendo ou não existir infecção secundária. A mucosa mostra-se mais avermelhada e com aspecto granular sangrando freqüente e facilmente quando tocada pelo instrumento. É comum a presença de sangue, muco e, eventualmente, de pus.

Nos casos mais graves, as alterações tornam-se mais evidentes; as ulcerações apresentam-se em maior número, unindo-se entre si e formando grandes áreas cruentas; podem ser notadas, em maior ou menor extensão, formações polipóides na mucosa, que sangram fácil e profusamente. Na realidade são pseudopólipos, representando projeções de tecido sobre os planos de mucosa ulcerada circunjacente.

Biópsia retal

A biópsia retal pode corroborar as informações obtidas pelo endoscopista. Por outro lado, o aspecto macroscópico da mucosa poderá mostrar-se normal, particularmente em pacientes submetidos à corticoidoterapia, enquanto o estudo histológico ainda revela a persistência da doença inflamatória. A biópsia, além de revelar as alterações microscópicas comuns à RCUI, permite, em muitos casos, o diagnóstico diferencial com colites de outras naturezas, especialmente com a doença de Crohn e com a colite amebiana; pode ainda confirmar a presença de um eventual carcinoma em fase inicial. Nesse sentido, a identificação de displasia epitelial nos fragmentos de mucosa obtidos tem particular importância, pois segundo *Marson e Pang* é freqüente a sua associação com carcinoma, em portadores de RCUI.

Exame colonoscópico

Embora a colonoscopia, realizada com aparelhos de fibras ópticas, tenha sido descrita há

menos de 20 anos, já adquiriu grande importância na investigação propedêutica dos cólons. Este fato deveu-se à idealização de novos aparelhos, mais eficientes e menos traumatizantes, que permitem a visualização do cólon em toda a sua extensão, e ao desenvolvimento de técnicas mais aperfeiçoadas de exame.

Particularmente, em relação à RCUI, a colonoscopia apresenta os seguintes interesses: a) possibilita a determinação da extensão e da gravidade das lesões ao longo de todos os segmentos do cólon; b) auxilia no diagnóstico diferencial com outras afecções inflamatórias, em especial com a doença de Crohn; c) permite a identificação de tecido com características sugestivas de infiltração neoplásica; d) propicia a realização da biópsia dirigida em áreas suspeitas. Ademais, a colonoscopia é mais sensível que a investigação radiográfica dos cólons para a demonstração de lesões superficiais da mucosa, representativas de processo inicial ou da forma leve da doença. Os aspectos endoscópicos, correspondentes às formas leve e moderada, incluem edema, hiperemia, congestão vascular, friabilidade, finas granulações e ulcerações superficiais. A colonoscopia, realizada em fases mais avançadas ou graves da RCUI, revela ulcerações mais profundas na mucosa intestinal, aspecto francamente granular, perda das haustrações e a presença de pseudopólipos.

Complicações

Entre as complicações que ocorrem na região anorretal destacam-se: fissura anal (10%); fístulas anais (5%); abscessos isquiorretal ou perianal (5%); fístulas retovaginais e prolapso retal (2%) e fístulas enteroentéricas (0,5% dos casos). Nenhuma destas complicações representa sério risco para a vida dos pacientes. Melhoram com o tratamento da doença ou com medidas cirúrgicas para cada caso em especial. Existem, entretanto, outras complicações além das apontadas que, por sua gravidade, representam riscos reais para a sobrevivência dos pacientes. Entre estas, a perfuração do segmento intestinal afetado, enterorragia maciça, estenose segmentar ou extensão da região comprometida, megacólon tóxico e, finalmente, a possibilidade do aparecimento do carcinoma do cólon ou reto.

O megacólon tóxico consiste na dilatação aguda do cólon, associada a grave estado toxêmico do paciente; este apresenta febre elevada, prostração intensa, distensão abdominal com dor e certa defesa da musculatura da parede, além das manifestações próprias da desidratação. Sua incidência é baixa, entre um a 2,5% dos casos.

A mortalidade é elevada, mesmo nos casos adequadamente tratados, chegando a 30% dos pacientes. A indicação cirúrgica é freqüente, em face da gravidade já de início requerendo colectomias o mais precoce possível. A perfuração intestinal pode ocorrer no megacólon tóxico, porém pode igualmente instalar-se em casos graves de RCUI. Nestes, há necessidade do estabelecimento do diagnóstico o mais rápido possível, antes que se agravem ainda mais as condições do paciente que em geral já não eram satisfatórias. Na perfuração surge dor abdominal intensa, defesa abdominal, febre e taquicardia. O diagnóstico é confirmado pela evidência de ar livre na cavidade abdominal, observado no exame radiológico simples do abdome. A laparotomia está indicada o mais precocemente possível, pois é muito elevada a mortalidade destes casos quando tratados conservadoramente. Contudo, mesmo em pacientes operados, a mortalidade é elevada. Outra complicação da RCUI é a estenose do cólon, que incide em 7 a 11% dos casos. Geralmente ocorre no reto ou no cólon transverso. Muitas vezes não provoca quadro de oclusão ou suboclusão intestinal, apenas sendo observado nos exames radiológico ou colonoscópico. Este último exame tem particular importância nesta condição, ao permitir a visualização da zona estenosada e, mediante biópsias múltiplas e o correspondente exame histológico, estabelecer o diagnóstico diferencial com uma estenose de natureza neoplásica.

A enterorragia maciça, com grave desequilíbrio hemodinâmico, não é complicação comum na RCUI. O que geralmente ocorre são sangramentos repetidos, mas moderados, que chegam a espoliar o paciente no decorrer do tempo.

Manifestações clínicas a distância

Com relativa freqüência, a RCUI acompanha-se de complicações clínicas em regiões distantes do cólon, sugerindo tratar-se de verdadeira doença sistêmica. Entre elas destacam-se:

Alterações ósseas: entre estas, as mais encontradas são a artrite, espondilite anquilosante e a sacro-ileíte. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes com RCUI apresentam pelo menos um episódio de artrite que, segundo *McEwen* e col., possuem as seguintes características: em geral acompanha os surtos agudos da doença; tem caráter migratório, comprometendo, de preferência, as grandes articulações; não raramente, ocorre sinovite, com mobilidade limitada das articulações atingidas; não compromete as cartilagens articulares, bem como os ossos, não deixando danos residuais.

A incidência da espondilite anquilosante é grande na RCUI. Tem sido demonstrado, por outro lado, que pacientes com espondilite anquilosante possuem maior susceptibilidade para as doenças inflamatórias intestinais. Nos portadores de RCUI com espondilite anquilosante, está frequentemente aumentado o antígeno de histocompatibilidade HLA-B 27. O quadro clínico da doença é idêntico, tendo ou não RCUI associado. Possui caráter crônico, deformante e generalizado.

No que se refere à sacro-ileíte, sua incidência é bastante alta em portadores de RCUI, mesmo superior à da espondilite anquilosante. Apresenta toda a sintomatologia própria da doença, porém, em muitos casos de RCUI, ela se apresenta totalmente assintomática.

Lesões oculares: uveíte é a mais freqüente das alterações oculares que acompanham a RCUI; incide entre 5 e 10% dos casos. Embora na maioria dos pacientes seja bilateral, pode comprometer apenas um olho. Outras lesões oculares menos freqüentes são blefarite, retinite e neurite retrobulbar. As lesões oculares podem surgir mesmo em fases de remissão ou precedendo os sintomas da colite. Habitualmente a uveíte está associada à artrite ou à espondilite anquilosante.

Lesões dermatológicas: o eritema nodoso incide em torno de 3% dos casos; sua ocorrência está associada também à da artrite. Outras alterações dermatológicas que podem acompanhar a RCUI são o pioderma gangrenoso e as ulcerações aftosas na mucosa da boca. Esta última condição é a mais freqüente complicação dermatológica da RCUI, observada em aproximadamente 10% dos casos e tem caráter mais benigno que as demais alterações sistêmicas da doença.

Alterações hepáticas: várias lesões hepáticas são descritas como complicações sistêmicas da RCUI. A incidência relatada é, contudo, bastante discrepante, permanecendo obscura a prevalência de hepatopatias na RCUI. A pericolangite é, entretanto, observada maior número de vezes nesta doença que na população em geral. A etiopatogenia desta condição não está esclarecida, sabendo-se que acomete principalmente pacientes com lesões extensas do cólon. Nem todos os casos de pericolangite apresentam icterícia e sinais bioquímicos de colestase. Outra alteração do fígado que acompanha a RCUI é a esteatose hepática. Discute-se sua origem, sendo mais provável decorrer da disproteinemia de várias causas, comumente observadas na RCUI. Outras lesões hepáticas encontradas nos portadores de RCUI são: a hepatite crônica ativa, cirrose pós-necrótica, e, mais raramente, carcinoma dos ductos biliares.

Alterações hematológicas: em decorrência da perda sangüínea intestinal, a alteração hematológica observada na RCUI é a anemia hipocrômica, necessitando, nos casos menos graves, de correção mediante administração de ferro sérico, e, nos mais intensos, de transfusão sangüínea. Nestes últimos, o encontro de leucocitose com desvio à esquerda é a regra.

Nefropatias: há certa predisposição para os portadores de RCUI apresentarem nefrolitíase, que pode ser explicada, basicamente, pela desidratação que apresentam.

A pielonefrite é outra afecção também associada à RCUI.

RCUI e câncer

A associação da RCUI com o câncer do cólon e reto foi descrita há mais de 50 anos. Sua freqüência fez com que certos autores, nas décadas de 50 e 60, chegassem a recomendar profilaticamente a proctocolectomia total e ileostomia definitiva em todos os pacientes com RCUI considerados de alto risco.

Sabe-se hoje que o carcinoma do cólon e reto acomete pacientes adultos com RCUI, com uma freqüência de sete a 11 vezes superior à presente na população em geral. Segundo *Morowitz* e *Kirsner*, 1/3 dos pacientes que morrem em consequência da RCUI têm como causa determinante o câncer do cólon ou reto.

As características das neoplasias malignas que surgem no decurso da RCUI são diferentes das que acometem a população em geral. O processo tumoral, via de regra, distribui-se uniformemente ao longo do cólon, é múltiplo e mais indiferenciado.

Embora o câncer possa localizar-se em qualquer segmento do cólon comprometido pela RCUI, é mais freqüente, no paciente adulto, no reto e descendente e, a seguir, no transversal. Predomina o tipo infiltrativo sobre o polipóide.

Admite-se que o risco de câncer aumenta em função do tempo de duração da doença e da sua extensão. O carcinoma acomete mais comumente os portadores da forma crônica e contínua da RCUI, quando comparada com a forma recidivante.

O risco do aparecimento dessa complicação pode ser considerado desprezível, mesmo nos casos em que existe comprometimento difuso do cólon pela RCUI, antes dos 10 anos de evolução da doença. Porém, após esse período e até os 20 de doença, a probabilidade do aparecimento de câncer é 23 vezes superior à da população em geral e, após os 20 anos, 32 vezes.

A conduta intervencionista perdeu sua importância na atualidade, particularmente em relação aos pacientes com menos de 10 anos de evolução da doença. A literatura tem mostrado que, nestes casos, os riscos e inconvenientes de uma intervenção tão radical são superiores àqueles de uma eventual neoplasia. Por outro lado, quando a doença evolui além dos dez anos, o risco do aparecimento de câncer aumenta significativamente, como destacado. Nesta situação, a decisão entre uma atitude conservadora e uma indicação cirúrgica profilática é difícil. Não se deve questionar apenas quanto à sobrevivência dos doentes, mas sim a qualidade de vida a ser-lhes oferecidas, posto que tornar-se-ão ileostomizados definitivos.

O diagnóstico clínico do carcinoma que surge durante a evolução da RCUI é, em geral, muito difícil, pois os seus sintomas mimetizam os da doença inflamatória básica. As únicas manifestações que podem reforçar a sua suspeita (tumoração abdominal e obstrução intestinal) são complicações tardias.

O clínico deve vigiar a evolução dos portadores de RCUI considerados de alto risco, no sentido de identificar eventuais neoplasias, numa fase ainda não sintomática, possibilitando a sua erradicação antes que se desenvolvam as metástases. Nesse sentido, *Morson* e *Pang* assinalaram a associação de displasia epitelial da mucosa do cólon com carcinoma em portadores de RCUI, definindo-a como de natureza "pré-cancerosa".

Consiste em alterações citológicas comparáveis às observadas na degeneração de outros órgãos, como pulmões e colo uterino. Embora estas anomalias possam ser reconhecidas com relativa facilidade por patologista experiente, a classificação proposta para a displasia, em graus discreto, moderado e intenso, é bastante e muitas vezes imprecisa. A displasia pode ser identificada em qualquer dos segmentos do cólon ou do reto, de forma difusa ou localizada. Sua ausência, entretanto, não afasta a presença de carcinoma. Segundo a maioria dos autores, somente a forma intensa da displasia da mucosa pode ser considerada como carcinoma *in situ*.

Existem entretanto dúvidas, no estado atual dos conhecimentos, sobre o correto significado da displasia. Podem as alterações displásicas regredirem? E, em caso positivo, como sugerem alguns autores, seria possível a determinação do tipo capaz de regredir? Por quanto tempo podem persistir as manifestações da displasia? Os aspectos displásicos são de natureza neoplásica ou reacional? Por quanto tempo pode existir a displasia antes que o carcinoma seja reconhecido?

Todos os casos de displasia evoluem invariavelmente para carcinoma? Para a maioria destas perguntas ainda não se dispõe de respostas satisfatórias, entretanto, está definido que alguns casos de displasia regredem, mesmo na sua forma intensa, considerada como carcinoma *in situ*; outros persistem, assumindo uma forma "estacionária", enquanto que alguns progridem para carcinoma invasivo. O que não está ainda esclarecido é a frequência com que isto ocorre e a evolução no tempo dessas alterações.

Dobbins, revendo a literatura sobre displasia e câncer na RCUI até 1977, observou a sua presença em 88% dos pacientes submetidos à colectomia por carcinoma do cólon. A distribuição das lesões displásicas não era, em geral, uniforme. Localizavam-se no reto em 66% dos casos. Incidência semelhante de displasia foi assinalada por outros autores ao demonstrarem que em apenas 20% dos casos, a neoplasia atingiu o cólon como foco isolado, não possibilitando a identificação de alterações histológicas ao longo do órgão que pudessem ser consideradas como lesões "pré-cancerosas". Em razão do risco cumulativo dos pacientes com RCUI virem a desenvolver câncer com o decorrer dos anos, é necessário que o clínico estabeleça um tipo de relação médico-paciente muito sólido, de tal sorte que o doente, confiando na sua indicação, aceite a realização de exames repetidos regularmente.

Existe acordo geral entre clínicos e patologistas que os pacientes com RCUI, considerados de alto risco, devem ser submetidos a exames complementares em espaços regulares de tempo. O exame retossigmoidoscópico pode evidenciar a presença da neoplasia em aproximadamente 40% dos casos. Por outro lado, a displasia quando presente localiza-se no reto, em 60 a 80% dos casos; assim a biópsia retal pode, com frequência, demonstrar esta alteração nos tecidos examinados. O exame colonoscópico, com a realização de biópsias em vários pontos do órgão, assume grande importância no acompanhamento evolutivo de portadores da RCUI. O que se discute é a frequência ideal para a realização destes exames. A maioria dos autores preconiza, nos pacientes de alto risco, o exame retossigmoidoscópico a cada seis meses ou um ano, intercalando a colonoscopia a cada um, dois ou três anos.

Segundo *Bayless* e col., o mais razoável, para os portadores de pancolite com características que os enquadram no grupo de alto risco, é a repetição anual dos exames. Porém, se for identificada a displasia em grau discreto ou moderado torna-se necessário um acompanhamento prope-dêutico mais frequente.

Com os conhecimentos que dispomos, na atualidade, a maioria dos autores indica a colectomia toda vez que for identificada uma displasia mucosa intensa, pois 1/3 destes pacientes apresentam concomitantemente a presença do câncer de cólon ou reto.

Pesquisadores do St. Mark's Hospital de Londres, entretanto, só indicam a colectomia quando a displasia intensa for identificada em mais de uma zona e confirmada com exames repetidos. O valor do antígeno carcinoembrionário não está totalmente definido, posto que níveis elevados podem ser encontrados com o processo inflamatório em atividade, mesmo na ausência de carcinoma.

Aguarda-se os resultados de estudos prospectivos, levados a efeito em grupos-controles durante anos de evolução, para que se possa responder definitivamente sobre a conduta a ser assumida em portadores de RCUI e que apresentam um alto risco de desenvolvimento neoplásico.

Diagnóstico diferencial

Algumas doenças podem evoluir com sintomas semelhantes aos da RCUI, sendo necessário o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre elas. As enterocolites infecciosas podem apresentar quadro disenteriforme, febre e cólicas intestinais. Nestes casos podem, eventualmente, ser identificados aos agentes etiológicos e a evolução clínica é mais aguda do que a da RCUI. Com a doença diverticular dos cólons, pode haver confusão com o diagnóstico da diverticulite, que se acompanha de febre, cólica, diarreia e/ou disenteria. Com o cólon irritable, onde estão presentes a diarreia e a cólica, a mesma dificuldade diagnóstica pode estar presente. O diagnóstico diferencial deve ser feito também com a isquemia mesentérica, quadro agudo grave que se resolve espontaneamente ou requer ressecção cirúrgica das áreas intestinais necrosadas. Com doenças inflamatórias ou neoplásicas do intestino delgado.

Em todas essas situações a RCUI pode ser diferenciada mediante o enema baritado ou endoscopia (retossigmoidoscopia ou colonoscopia). O diagnóstico diferencial mais difícil é, entretanto, com a doença de Crohn. Infelizmente, não existem aspectos patognômicos que definam estas doenças e que permitam, com segurança, distingui-las entre si, em todos os casos. Pode-se dizer que embora existam aspectos comuns a cada uma das duas doenças, um número cada vez maior de pacientes com RCUI e colite de Crohn têm nos últimos anos apresentado mais semelhanças do que diferenças entre si. O diagnóstico

diferencial, entretanto, tem particular importância no que se refere à conduta a ser assumida, tanto de ordem clínica como cirúrgica. Embora a RCUI seja uma doença conhecida há mais de um século, somente hoje começam a ser elucidadas as interações existentes entre o organismo comprometido e os seus processos etiopatogênicos, particularmente no que se refere às manifestações imunológicas. Por outro lado, discute-se se a doença descrita por Crohn é realmente uma única entidade; em menos de meio século aumentou significativamente sua incidência, ocorrendo grandes alterações tanto nos seus aspectos clínicos como em seu prognóstico. O envolvimento do cólon pela doença de Crohn só foi universalmente aceito nos últimos 20 anos. O diagnóstico diferencial entre as duas afecções torna-se muitas vezes um problema mesmo diante dos elementos fornecidos pelos quadros clínico, radiológico, endoscópico, histológico e sorológico. Infelizmente, não existe um consenso geral no que se refere a todos os aspectos importantes nos quais o diagnóstico é fundamentado. Segundo *Kirsner*, a diferenciação pode ser conseguida em 75 a 80% dos pacientes, porém é muito difícil nos 20 a 25% restantes. Apesar disso, as seguintes alterações ajudam na caracterização diferencial entre as duas doenças:

a) as lesões são em geral difusas na RCUI, enquanto que assumem caráter irregular na doença de Crohn;

b) o reto está comprometido em mais de 95% dos casos de RCUI, não atingindo 50% dos casos da moléstia de Crohn;

c) na RCUI a mucosa exibe úlceras difusamente distribuídas; na outra, o aspecto observado é definido como calcetado, com úlceras lineares;

d) o estudo histológico evidencia na RCUI a presença de úlceras na mucosa intestinal e na colite de Crohn granulomas submucosos;

e) não se observam, via de regra, fistulizações complicando a RCUI, fato que ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com doença de Crohn;

f) a ocorrência de complicações anais é pouco freqüente na primeira (não superior a 25% dos casos), enquanto que incide significativamente na segunda (em aproximadamente 75% dos casos) e,

g) o câncer pode ocorrer na RCUI, particularmente nos casos de evolução mais prolongada, porém é rara e discutível a sua associação com a doença de Crohn.

Tratamento

A RCUI, não tendo etiologia totalmente esclarecida, carece de um tratamento específico, em-

bora disponha-se, no presente, de medidas terapêuticas significativamente superiores àquelas disponíveis há 20 anos

A melhoria dos resultados do tratamento conservador decorreu dos seguintes fatores: utilização de corticosteróides e sulfasalazina, maior atenção prestada aos desequilíbrios hidroeletrólíticos e a sua correspondente correção, reposição sanguínea adequada e uso de medicação correspondente ao período evolutivo da doença. Entretanto, em certos casos, particularmente quando presentes complicações graves, o tratamento clínico torna-se ineficaz, sendo necessária a indicação cirúrgica. Assim, na RCUI a conduta terapêutica a ser considerada pode ser de natureza clínica ou cirúrgica.

Tratamento clínico

O tratamento conservador objetiva controlar as manifestações clínicas dos períodos de estado da afecção e prevenir os surtos de exacerbação, tornando as fases de remissão as mais prolongadas possíveis. Como primeira medida, o clínico deve estar atento para possíveis agentes desencadeantes das crises da doença. Embora em muitos casos não se consiga identificar nenhum fator desencadeante, na maioria, entretanto, pode-se reconhecer como responsável pelo aparecimento das recidivas o *stress* emocional, infecções de outros setores do organismo ou diarreias de origem bacteriana ou parasitária. Os seguintes aspectos referentes ao tratamento clínico serão abordados: a) esteróides; b) sulfasalazina; c) drogas imunossupressoras; d) outras substâncias com possível atividade na RCUI; e) orientação dietética; f) tratamento sintomático; e g) psicoterapia.

a) **Esteróides** — O processo inflamatório da mucosa colônica na RCUI melhora nitidamente com o uso de esteróides. Entretanto, ao se suspender o tratamento ou quando se diminui a dose utilizada pode haver tendência à recidiva da sintomatologia. Necessário seria para o eficaz tratamento, o uso prolongado do esteróide como droga de manutenção, o que é inviável pelos efeitos secundários que acarreta, decorrido algum tempo de seu uso ininterrupto. Existem observações que mostram ser os corticosteróides mais eficientes nas primeiras crises da doença.

Nos casos de muita gravidade, pode-se utilizar o ACTH, cujo efeito benéfico é muitas vezes dramático. A dose recomendada é de 20 a 40 unidades cada 24 horas, diluídas em soro e administradas gota a gota na veia. Assim que exibem evidências clínicas e/ou endoscópicas de melhora, diminui-se a dose e substitui-se o ACTH pelos corticosteróides sintéticos.

Os corticosteróides estão indicados para aqueles casos de RCUI com evidente atividade inflamatória. Em geral, são necessários no início do tratamento 40 a 60 mg de prednisolona ou de outro corticosteróide em doses correspondentes. À medida que o processo regride, vai-se progressiva e gradualmente diminuindo a dose do corticosteróide, até que se atinja a menor quantidade da droga capaz de conseguir a remissão do quadro clínico e patológico. Como regra, são reduzidos 5 mg de prednisolona a cada semana. Em síntese, o ACTH e/ou corticosteróides têm indicação obrigatória na RCUI, sobretudo nas suas formas clínicas mais graves e nos períodos agudos da doença. Não se constituem, no entanto, pelos efeitos colaterais a longo prazo, em drogas de manutenção. Quando a fase aguda do processo for controlada, o que coincide com a redução da inflamação, devemos introduzir drogas de manutenção, como por exemplo a sulfasalazina ou, na falha desta, os imunossupressores. A corticoidoterapia está contra-indicada nos casos iminentes de perfuração intestinal ou quando esta já tenha ocorrido; não se deve indicá-la também em todas as complicações sépticas, bem como nos portadores de úlceras pépticas, sobretudo quando em atividade e naqueles com história de hemorragia digestiva. Entretanto, em cada caso, os eventuais benefícios e os possíveis riscos de terapia devem ser analisados antes que a decisão seja tomada pelo médico. Nos casos de proctite ulcerativa pode-se administrar o corticosteróide na forma de supositório. Usa-se em geral a hidrocortisona, na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, ou de outro corticosteróide em quantidade correspondente. À medida que o processo tende a regredir, pode-se indicar apenas um supositório ao dia.

b) **Sulfasalazina** — As sulfas, quando utilizadas isoladamente mostram-se pouco eficazes no tratamento da RCUI. A sulfasalazina, entretanto, tem apresentado bons resultados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, tanto na RCUI como na doença de Crohn. Sua atividade bacteriostática praticamente inexistente, não estando totalmente esclarecido seu mecanismo de ação. É provável que atue, pelo menos em parte, sobre o metabolismo do tecido conectivo, tendo sido demonstrada sua afinidade pelas estruturas elásticas e colágenas. A dose terapêutica varia de três a seis gramas ao dia. Como efeitos colaterais podem ser apontados cefaléia e náusea, às vezes tão intensos que obrigam a suspensão da medicação ou sua diminuição. Casos de pancreatite aguda têm sido relatados com o seu emprego.

Podem igualmente aparecer manifestações cutâneas de origem alérgica, que requerem o uso

associado de anti-histamínico, além da redução da dose de sulfasalazina. Uma vez controlados os sintomas colaterais, o uso da droga é reiniciado em doses progressivas. A sulfasalazina não possui atividade terapêutica comparável à dos corticosteróides no tratamento da fase inicial da RCUI, particularmente nas formas graves e complicadas. Entretanto, há observações evidenciando seu efeito profilático em relação a novas crises da doença. Ocorrendo boa resposta terapêutica e tolerância à droga, esta poderá ser mantida por longos períodos. Em síntese, embora a sulfasalazina possa ser utilizada no tratamento das formas leve e moderada da RCUI, sua grande aplicação está nas formas crônicas, mantendo ou alongando os períodos de remissão da doença. A longo prazo, entretanto, pode causar leucopenia, devendo ser interrompido seu uso quando o número total de leucócitos for inferior a $4.000/\text{cm}^3$.

c) *Drogas imunossupressoras* – No início da década de 60, Bean relatou, pela primeira vez, os resultados obtidos com o emprego de agente imunossupressor no tratamento da RCUI, utilizando o 6-mercaptopurina. Posteriormente, a azatioprina foi também usada com esse objetivo, com sucesso discutível.

Resultados considerados como bons com o 6-mercaptopurina, foram registrados por *Korelitz* e col. Estes autores administraram-no a 25 portadores de RCUI, os quais não haviam respondido ao tratamento prévio com corticosteróides e sulfasalazina. Quinze tornaram-se totalmente assintomáticos com o tratamento instituído, oito apresentaram melhora sintomática, enquanto apenas dois tiveram que ser submetidos a tratamento cirúrgico. Os autores observaram toxicidade mínima do 6-mercaptopurina.

Em outro relato, *Korelitz* e col. analisaram os resultados do tratamento de 13 crianças com RCUI, que tiveram anteriormente complicações com corticoterapia. A elas foi administrado o 6-mercaptopurina, durante período médio de 36 meses (acompanhamento máximo de 60 meses). Em seis, a resposta obtida foi excelente, enquanto que nove se mantiveram sem necessidade de introdução de corticosteróide por período de sete a 43 meses. Neste estudo, vale mencionar que oito crianças, além de apresentarem melhora da sua sintomatologia, cresceram e se desenvolveram durante o período de tratamento.

Até o momento, contudo, as investigações com drogas imunossupressoras na RCUI estão em fase inicial. É ainda pequeno o número de casos observados, falta acompanhamento por longo prazo e os estudos utilizados nem sempre obedeceram ao critério de duplo-cego. Embora pesquisas isola-

das tenham mostrado certo valor no uso dessa terapia em portadores de RCUI existe, ao menos teoricamente, o risco de possível complicação carcinogênica para os pacientes. Particular atenção deve ser prestada, segundo *Korelitz*, com o 6-mercaptopurina no tratamento de crianças com RCUI. Segundo o autor, com essa droga é grande a possibilidade de essas crianças poderem crescer e se desenvolver até atingirem idade adulta, ocasião em que a remissão da doença é mais provável e o tratamento de manutenção com a sulfasalazina mais eficaz.

d) *Outras substâncias com possível atividade sobre a RCUI:* – Tem-se recentemente cogitado o tratamento da RCUI com o metronidazol. A única pesquisa controlada com teste duplamente cego foi realizada por *Davies* e col., que utilizaram, em portadores de proctite crônica, supositórios de metronidazol na dose 500 mg, três vezes ao dia, comparando os resultados com os obtidos no grupo placebo. Não observaram resultados que mostrassem vantagens no uso dessa substância.

e) *Orientação dietética* – Restrição de determinados alimentos nas dietas dos pacientes com RCUI não se têm mostrado de valor no controle da doença. Em geral, o doente apresenta anorexia nas crises agudas. Considerando-se que o estado nutritivo é importante para a recuperação dos pacientes, o apetite deve ser estimulado com alimentos que lhes sejam agradáveis, evitando-se restrições inúteis. O ideal é que a dieta contenha quantidades de proteínas e calorias que compensem as perdas intestinais e os fatores catabólicos. Deve-se, entretanto, excluir os alimentos que provoquem intolerâncias individuais ou os que estimulem a atividade motora intestinal piorando a diarreia. Em alguns casos, o leite e seus derivados agravam os sintomas. Este efeito pode dever-se à insuficiência intestinal de lactase ou intolerância a outras proteínas do leite.

Nos casos nos quais as crises de diarreia são muito intensas, é conveniente a indicação de dieta pobre em resíduos.

Diante de certas complicações, como oclusão intestinal, megacólon tóxico e disenteria intensa, a alimentação oral deve ser interrompida. Nestas condições, bem como nos casos muito graves, a instalação de alimentação parenteral apresenta evidentes benefícios para os pacientes, coadjuvando outras medidas terapêuticas. A diminuição acentuada da ingestão alimentar, as grandes perdas de água, eletrólitos e sangue e o estado catabólico que se instala, condicionam profunda debilidade dos doentes, agravando o quadro clínico da RCUI. Nestes casos, quando pela reidratação venosa não se consegue obter balanço nitroge-

nado positivo e adequada correção protéico-calórica-eletrolítica, a alimentação parenteral se mostra de grande valor. A alimentação parenteral, entretanto, não costuma isoladamente promover a remissão da sintomatologia da RCUI, razão pela qual deverão ser associadas as outras medidas terapêuticas anteriormente mencionadas. Nos casos crônicos, com sintomas mantidos durante longos períodos, é freqüente a ocorrência de hipopotassemia, resultantes de diarreia e anemia hipocrômica, secundária a sangramento intestinal. Nem sempre a quantidade de potássio e ferro dos alimentos é suficiente para corrigir esses distúrbios. Nesta eventualidade esses elementos devem ser ministrados por via oral ou parenteral. Por outro lado, nos casos nos quais o tempo de protrombina se mostra alterado, é conveniente a administração de vitamina K.

f) **Tratamento sintomático** – Para combater a diarreia tem sido usado substâncias que modificam a qualidade, consistência e pH do meio intestinal, como o carbonato de cálcio, caulim, pectina ou o hidróxido de alumínio coloidal. Para o controle das cólicas intestinais, têm se mostrado úteis. Essas substâncias, entretanto, devem ser utilizadas com cautela, pois contribuem para o desenvolvimento facilitando a instalação do megacólon tóxico. Os antiespasmódicos têm sido muito úteis no combate às cólicas intestinais. Os anticolinérgicos apresentam algum valor no controle da dor, porém seus resultados são imprevisíveis e podem provocar o mesmo inconveniente apontado para os opiáceos. A dose dos anticolinérgicos deve ser ajustada para cada paciente individualmente. Para o controle das alterações psicoemocionais os psicotrópicos indicados variam segundo o estado dos pacientes; quando presentes ansiedade e angústia, os ansiolíticos têm grande utilidade; quando existem manifestações de depressão, os antidepressivos proporcionam resultados satisfatórios.

Tratamento cirúrgico

Sempre que possível, os portadores de RCUI devem ser tratados mediante medidas conservadoras, em razão de a terapêutica cirúrgica condicionar graves inconvenientes para os pacientes, especialmente a ileostomia definitiva. Esta situação cria graves problemas, tanto de ordem física como psíquica e social, em particular porque grande número dos pacientes são jovens, alguns ainda em fase de formação da personalidade. Os pacientes, além de correrem os riscos operatórios em função de seu precário estado geral, também enfrentam o sério problema da aceitação da condição de ileostomizados permanentes.

Em decorrência desses fatos, a operação só

estará indicada para o tratamento das graves complicações da doença, tais como megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragias incontroláveis, crises agudas fulminantes e implantação maligna. A indicação cirúrgica mais freqüente é, entretanto, para aqueles portadores de RCUI crônica que não respondem ao tratamento clínico bem conduzido. São pacientes com sintomas clínicos exuberantes nos quais o quadro diarreico-disenteriforme os espoliam intensamente, condicionando queda acentuada e progressiva do estado geral, desidratação, depleção eletrolítica, hipoproteinemia e anemia. Em face da gravidade do quadro inflamatório intestinal e à freqüência dos surtos de recidiva da doença, o cólon exibe extensas e intensas alterações de sua estrutura encurtando e diminuindo sua luz, ao lado de formações pseudopolipóides ao longo da mucosa colônica lesada. Nestes casos classificados no grupo da "intratabilidade médica" o tratamento clínico, mesmo que corretamente conduzido, não consegue alterar significativamente o curso da moléstia inflamatória intestinal, que progride ininterruptamente, prolongando o surto da doença e ultrapassando o limite do risco tolerável. Segundo vários autores, o prognóstico da RCUI preocupa mais no início da doença. Se nos dois ou três primeiros anos não ocorrerem complicações ou surgirem crises repetidas de exacerbação, são maiores as possibilidades de sobrevivência dos pacientes, diminuindo a necessidade de indicação cirúrgica. Contudo, os pacientes que ultrapassam esse grau, tornam-se, com o passar do tempo, candidatos a apresentarem carcinoma do reto ou cólon. O risco desta complicação é proporcional ao tempo e aumenta a partir do décimo ano da evolução da doença. Estes pacientes devem ser acompanhados com propedêutica adequada, em intervalos regulares de tempo, para que se possa indicar o tratamento operatório o mais precocemente possível, quando identificadas alterações displásicas sugestivas de neoplasia incipiente. Quando as lesões comprometem todo o cólon, a terapêutica cirúrgica de eleição é a proctocolectomia total com ileostomia total, definitiva, conduta realizada em um ou dois tempos, dependendo do caso. Nas raras ocasiões em que o reto se encontra preservado, a conduta cirúrgica de escolha é a colectomia total com ileorretoanastomose. Quando as lesões são localizadas, o que é excepcional, pode-se proceder a colectomias segmentares. As complicações anorretais curam-se, em geral, com a proctocolectomia. As intervenções nessas regiões têm como única finalidade aliviar os sintomas e devem ser o menos traumatizantes possível.

A proctocolectomia total e ileostomia é também tratamento de eleição para as formas agudas fulminantes, megacólon tóxico, hemorragia maciça incontrolável e para aqueles que apresentam evidência de câncer. Na perfuração intestinal, os melhores resultados são obtidos com a colectomia subtotal ou proctocolectomia total.

A mortalidade pós-operatória declinou significativamente nos últimos 30 anos, o que reflete: a) emprego de melhores e mais adequadas técnicas operatórias e anestésicas; b) indicações cirúrgicas mais corretas; c) intervenção realizada após melhora das condições hidreletrolíticas e protéicas dos pacientes; d) operações executadas em ocasiões mais apropriadas, antes que os doentes tenham deteriorado suas condições vitais; e) mais eficiente controle das infecções por ação dos agentes antibióticos.

SUMMARY

The authors referred the incidence and pathogenesis of non-specific retocolitis, psychic and genetic influence on physiopathology is debated. It's studied the clinical picture and the various forms of the disease: recurrent, gravis, chronic continuous and accute.

Differential diagnosis is made as well a radiological, proctorectal and colonoscopic studies are referred. Our therapeutics special emphasis is made to steroids and sulfasalazine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARABEHETY JT & FERNANDEZ LB – Colite ulcerativa inespecífica e colite granulomatosa. *In: Dani, R., Castro, L.P., Perez, V. e Arabehty, J.T. – Gastroenterologia. Rio de Janeiro, RJ, Koogan, pp. 480-512, 1978.*
2. BETTARELLO A, CAMPOS JVM, ARAUJO LP & PONTES JF – Retocolite ulcerativa inespecífica. Estudo de 95 casos. *Arq Gastroent, 4: 121, 1967.*
3. CUTAIT DE, CUTAIT R & SILVA JH – Retocolite ulcerativa inespecífica. *In: Guimarães, R.X. e Vilela, R.P., ed. Gastroenterologia. São Paulo, Sarvier, pp. 131-41, 1979.*
4. DISSANAYAKE AS & TRUELOVE SC – A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis. Short-term prognosis. *Gut, 4: 299, 1964.*
5. FARRERAS PV & ROZMAN C – Colite ulcerativa – Medicina Interna – Rio de Janeiro, RJ. Koogan, pp. 139-144, 1979
6. STREETEN DH – Corticosteroid therapy. Pharmacological properties and principles of corticosteroid use. *JAMA, 232: 944, 1975.*
7. THAYER WR, BROWN M, SANGREE MH, KATZ J & HERSCH T – Escherichia coli 014 and colon haemagglutinating antibodies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology, 57: 311, 1969.*
8. WRIGHT R, LUMSDEN K, LUNTZ MH, SEVEL D & TRUELOVE SC – Abnormalities of the sacro-iliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *QJ Med, 34: 229, 1965.*
9. WRIGHT RS & TRUELOVE SC – Autoimmune reactions in ulcerative colitis. *Gut, 7: 32, 1966.*