



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PATRÍCIA STAMBOVSKY GUIMARÃES BALDANZA

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL DE APRESENTAÇÃO EM FAIXA ETÁRIA
PEDIÁTRICA

CAMPINAS

2024

PATRÍCIA STAMBOVSKY GUIMARÃES BALDANZA

MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL DE APRESENTAÇÃO EM FAIXA ETÁRIA
PEDIÁTRICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de
Saúde da Criança e do Adolescente

ORIENTADOR: PROF. DR. GABRIEL HESSEL

COORIENTADOR: PROF^a. DR^a. ELIZETE APARECIDA LOMAZI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA PATRÍCIA STAMBOVSKY GUIMARÃES BALDANZA,
E ORIENTADA PELO PROF. DR. GABRIEL HESSEL

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B19m Baldanza, Patrícia Stambovsky Guimarães, 1994-
Manifestações hepatobiliares em pacientes com doença inflamatória
intestinal de apresentação em faixa etária pediátrica / Patrícia Stambovsky
Guimarães Baldanza. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Gabriel Hessel.
Coorientador: Elizete Aparecida Lomazi.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Doenças inflamatórias intestinais. I. Hessel, Gabriel, 1960-. II. Lomazi,
Elizete Aparecida, 1957-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Hepatobiliary manifestations in patients with pediatric inflammatory
bowel disease

Palavras-chave em inglês:

Inflammatory bowel disease

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Gabriel Hessel [Orientador]

Gilda Porta

Tiago Sevá Pereira

Data de defesa: 17-04-2024

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-6332-9730>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9646473355853413>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

PATRÍCIA STAMBOVSKY GUIMARÃES BALDANZA

ORIENTADOR: PROF. DR. GABRIEL HESSEL

COORDENADOR: PROFA. DRA. ELIZETE APARECIDA LOMAZI

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. GABRIEL HESSEL

2. PROFA. DRA. GILDA PORTA

3. PROF. DR. TIAGO SEVÁ PEREIRA

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 17/04/2024

AGRADECIMENTOS

A todos que colaboraram para a realização deste trabalho, expresso minha gratidão, especialmente:

A Deus, que capacita e ampara nos momentos mais difíceis e dá razão aos sacrifícios.

Ao meu marido, que além de amoroso e paciente, foi companheiro e melhor amigo nos momentos bons e ruins.

Aos meus pais, que sempre foram meu exemplo, meu alicerce, e meus grandes incentivadores.

Ao meu irmão e a minha cunhada, que mesmo ausentes fisicamente, se fizeram presentes em cada etapa, com carinho, apoio e incentivo.

Aos meus sogros e cunhados, que compartilharam minhas felicidades e tristezas e sempre me mantiveram em suas orações.

Aos meus sobrinhos, que vieram para trazer luz as nossas vidas e me lembrar a importância e o amor pela pediatria.

Aos meus orientadores, Dr Gabriel Hessel e Dra Elizete, pelos ensinamentos, não só na medicina como na vida.

Aos meus pacientes, que ensinaram a magia da pediatria, o sorriso em meio ao sofrimento, o consolo e o perdão.

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma das doenças crônicas com maior impacto na vida dos pacientes da gastroenterologia pediátrica, com manifestações extra intestinais (MEI) diversas. O objetivo desse trabalho foi avaliar a prevalência das manifestações hepatobiliares nos pacientes com diagnóstico de DII iniciada na faixa etária pediátrica acompanhados no Hospital de Clínicas da UNICAMP e relacionar a presença de Colangite Esclerosante Primária (CEP) com algumas variáveis da DII e as características clínicas e laboratoriais dessa manifestação. Foi um estudo retrospectivo longitudinal com análise dos prontuários de todos os pacientes com DII iniciada em faixa etária pediátrica atendidos de abril a novembro de 2021. Foram selecionados 63 pacientes. Desses, 37 foram classificados como Doença de Crohn (DC), 24 pacientes como Retocolite Ulcerativa (RCU), e 2 pacientes como colite não classificada - excluídos da análise pelo baixo número amostral. As informações coletadas constaram de dados demográficos, MEI, exames laboratoriais, endoscópicos e de imagem, idade de início da DII, tipo de DII, acometimento intestinal do ângulo hepático, presença de ileite de refluxo e gravidade da DII. Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos foi empregado o teste de Mann-Whitney, para as variáveis categóricas foi empregado o teste de Qui Quadrado e quando necessário o teste exato de Fisher. Para a identificação de fatores associados com CEP foi utilizada regressão logística univariada e múltipla. O nível de significância adotado foi de 5%. A idade dos pacientes variou de 3,3 a 44,9 anos com uma média de 18,9 anos sendo 33 (54,1%) do sexo feminino. A idade média de início dos sintomas da DII foi de 9,3 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 9,2 anos. Dos 61 pacientes, 47 (77,05%) apresentaram MEI, sendo 39 (63,93%) não hepatobiliares e 25 (40,98%) com alguma manifestação hepatobiliar sendo as mais prevalentes CEP (13,1%) e alteração transitória das enzimas hepáticas (19,7%). Observou-se média e mediana menor de valores de albumina em pacientes com DC, média e mediana maior de valores de bilirrubina total em pacientes com RCU e não houve diferença significativa nos valores das enzimas hepáticas e RNI. No grupo de pacientes com RCU, houve maior percentual de acometimento intestinal do ângulo hepático. Oito pacientes apresentaram diagnóstico de CEP (13,1%). Quando comparados com os pacientes sem CEP nas diferentes variáveis, não houve diferença significativa. Dos 8 pacientes com CEP, todos apresentaram GGT superior a 50U/L ao diagnóstico e 6 apresentaram GGT superior a 252U/L durante o acompanhamento. Quanto ao tratamento desses pacientes, 6/8 fizeram tratamento com ácido ursodeoxicólico, dos quais 3

apresentaram melhora laboratorial, 2 não tinham exame de seguimento em prontuário e 1 não apresentou melhora. Conclusões: 1. As MEI em pacientes com DII iniciada na faixa etária pediátrica foram frequentes, ocorrendo em 40,98% dos pacientes. As mais comuns foram: alterações transitórias de enzimas hepáticas e CEP. 2. Os pacientes com DC apresentam valores inferiores de albumina. Já os pacientes com RCU apresentam valores mais elevados de bilirrubina e maior acometimento intestinal do ângulo hepático. 3. Os pacientes com CEP não apresentam diferenças significativas quando comparados aos demais nas diferentes variáveis analisadas. 4. Quanto aos valores de GGT como critério para rastreio de CEP - valor acima de 50U/L nos primeiros meses após o diagnóstico: acurácia de 100%; e valor superior a 252U/L em qualquer momento do acompanhamento: sensibilidade de 75% e especificidade de 98,1%.

Palavras chave: Doenças inflamatórias intestinas, Manifestações hepatobiliares, Colangite esclerosante primária

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is one of the chronic diseases with the greatest impact on the lives of pediatric gastroenterology patients, with diverse extraintestinal manifestations (EIM). The objective of this study was to evaluate the prevalence of hepatobiliary manifestations in patients diagnosed with IBD starting in the pediatric age group followed at the Hospital de Clínicas of UNICAMP and to relate the presence of primary sclerosing cholangitis (PSC) with some IBD variables and the clinical and laboratory characteristics of this manifestation. It was a longitudinal retrospective study analyzing the medical records of all patients with pediatric-onset IBD treated from April to November 2021. 63 patients were selected according to the inclusion and exclusion criteria. Of these, 37 were classified as Crohn's Disease (CD), 24 patients as Ulcerative Colitis (UC), and 2 patients as unclassified colitis, - who were excluded from the analysis due to the low sample size. The information collected consisted of demographic data, EIM, laboratory tests, endoscopic and imaging exams, age at onset of IBD, type of IBD, intestinal involvement of the hepatic angle, presence of backwash ileitis and severity of IBD. To compare continuous variables between groups, the Mann-Whitney test was used. For comparative analysis between groups of categorical variables, the Chi Square test was used and, when necessary, Fisher's exact test. To identify factors associated with CEP, univariate and multiple logistic regression was used. The significance level adopted was 5%. The patients' ages ranged from 3.3 to 44.9 years with a mean of 18.9 years, with 33 (54.1%) being female. The mean age of onset of inflammatory bowel disease symptoms was 9.3 years. The average follow-up time was 9.2 years. Of the 61 patients, 47 (77.05%) had extraintestinal manifestations, with 39 (63.93%) non-hepatobiliary extraintestinal manifestations and 25 (40.98%) with some hepatobiliary manifestation, the most prevalent being PSC (13.1%) and transient changes in liver enzymes (19.7%). There was a lower mean and median of albumin values in patients with CD, a higher mean and median of total bilirubin values in patients with UC and there was no significant difference in the values of liver enzymes and INR. In the group of patients with UC, there was a higher percentage of intestinal involvement of the hepatic angle. Eight patients were diagnosed with PSC (13.1%). When compared with patients without PSC in different variables, there was no significant difference. Regarding PSC, it was observed that of the 8 patients with PSC, all had GGT greater than 50U/L at diagnosis and 6 had GGT greater than 252U/L during follow-up. Regarding the treatment of these patients, 6/8 underwent treatment with ursodeoxycholic acid, of which 3 showed laboratory improvement, 2 did not have a follow-up exam in their medical

records and 1 did not show improvement. Conclusions: 1. Hepatobiliary involvement in patients with IBD that began in the pediatric age group in this series was frequent, occurring in 40.98% of the patients. The most common manifestations were transient changes in liver enzymes and primary sclerosing cholangitis. 2. Patients with CD have lower albumin levels. Patients with UC have higher bilirubin levels and greater intestinal involvement of the hepatic angle. 3. Patients with PSC do not present significant differences when compared to others in the analysed variables. 4. Regarding GGT values as a criterion for PSC screening, as suggested in other studies - value above 50U/L in the first months after diagnosis: 100% accuracy; and a value greater than 252U/L at any time during follow-up: sensitivity of 75% and specificity of 98.1%.

Key words: Inflammatory bowel disease, Hepatobiliary manifestations, Primary sclerosing cholangitis

SUMÁRIO

1 ANTECEDENTES DA LITERATURA	11
1.1 Definição	11
1.2 Epidemiologia.....	12
1.3 Etiologia	13
1.3.1 Colangite esclerosante primária.....	13
1.3.2 Hepatite autoimune.....	15
1.3.3 Colangite esclerosante autoimune (CEA).....	16
1.3.4 Colelitíase	16
1.3.5 Toxicidade por drogas	16
1.4 Diagnóstico.....	19
2 OBJETIVO	20
3 METODOLOGIA.....	20
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38
ANEXOS.....	44

1 ANTECEDENTES DA LITERATURA

1.1 Definição

A doença inflamatória intestinal (DII), englobando a Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (RCU) e Colite indeterminada (CI), é uma das doenças crônicas com maior impacto na vida dos pacientes da gastroenterologia pediátrica. É uma doença heterogênea, com apresentação clínica variada, caracterizada por períodos de surtos e remissões.

O aumento da sua incidência ao longo dos últimos anos e as características únicas nessa faixa etária tem fomentado cada vez mais discussões e estudos sobre o tema. Apesar das importantes descobertas no conhecimento dos mecanismos reguladores da homeostase intestinal, sua fisiopatologia complexa, envolvendo fatores genéticos e imunológicos na sua patogênese, com seus múltiplos genes de suscetibilidade, além de fatores ambientais pouco conhecidos, as condutas terapêuticas ainda são, em sua maioria, uma extrapolação do que é conhecido e disponível para os adultos [1].

As crianças, em geral, apresentam quadros iniciais mais graves e extensos da doença e maior prevalência de manifestações extraintestinais (MEI) quando comparadas aos adultos. Tais fatos podem ser decorrentes do controle inadequado da inflamação, do retardo no diagnóstico, da resposta imune, de fatores ambientais, dietéticos, do microbioma, da dificuldade de se obter a manutenção da remissão ou ainda dos efeitos colaterais do tratamento [2].

As MEI da DII são bastante variadas, podendo acometer diversos sistemas, contribuindo para a piora da qualidade de vida e do prognóstico desses pacientes. Entre elas, as manifestações hepatobiliares possuem uma vasta gama de apresentações, como hepatites, colangite esclerosante primária (CEP), colangite de pequenos ductos, síndrome mista (colangite esclerosante e hepatite autoimune), colelitíase, pancreatites agudas e crônicas, cirrose hepática, abscessos hepáticos e ainda, linfoma hepatoesplênico.

A diferenciação de quais destas manifestações são apenas sintomas da DII, complicações decorrentes da sua fisiopatologia ou do seu tratamento, ou, ainda, quais se

relacionam com a atividade da doença primária é de extrema importância, podendo ajudar a determinar qual a melhor terapêutica.

1.2 Epidemiologia

As DII se iniciam na faixa etária pediátrica em torno de 25% dos casos. Na pediatria, o início dos sintomas ocorre de forma mais prevalente na adolescência, com crianças menores de cinco anos correspondendo apenas a 4% dos casos [2].

Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos evidenciaram um aumento da incidência da DII, com um predomínio importante da DC, tanto em adultos como em crianças. Esse aumento não se deu apenas nos países desenvolvidos, onde é mais prevalente, mas também nas regiões nas quais a DII era considerada rara, como a Ásia. Fatores ambientais, especialmente a industrialização e a ocidentalização da sociedade, vem sendo atribuídos como possíveis causas do aumento da incidência dessa patologia nesses países [3].

As MEI da DII são diversas, apresentando uma prevalência ao diagnóstico de DII na infância em torno de 6% e uma incidência cumulativa de 29% após 15 anos do diagnóstico. De acordo com o Pediatric IBD Consortium, que analisou 1.649 pacientes com diagnóstico de DII antes dos 18 anos, as comorbidades com maior incidência cumulativa nesta população foram osteopenia, artrite periférica, estomatite aftosa, pancreatite e alterações oftálmicas [4].

As manifestações hepatobiliares também são frequentes, podendo variar desde alterações enzimáticas transitórias, até cirrose hepática e necessidade de transplante hepático. Testes de função hepática, descritos nos estudos como elevação das enzimas hepáticas, encontram-se alterados em aproximadamente 20%-30% dos pacientes [5]. No Pediatric IBD Consortium, 7,8% dos pacientes com MEI apresentam manifestações hepatobiliares – foram descritas colangite esclerosante primária (CEP), a mais comum, acometendo 6,2% dos pacientes do estudo, colelitíase e hepatite autoimune [4].

A CEP é a doença hepática mais comum associada com DII, principalmente em pacientes com colite ulcerativa, e é uma das principais causas de morbimortalidade nos pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal [6].

1.3 Etiologia

A manifestações hepatobiliares constituem uma das mais comuns MEI nas DII, ocorrendo com igual frequência em pacientes com DC e com RCU. Podem ser divididas por etiologia da seguinte forma:

a. Doenças com semelhanças fisiopatológicas com as DII - colangite esclerosante primária (CEP), Colangite de pequenos ductos), síndrome mista (colangite esclerosante e hepatite autoimune), pancreatites agudas e crônicas relacionadas às DII.

b. Doenças associadas às DII como colelitíase e abscessos hepáticos.

c. Doenças relacionadas aos efeitos adversos das drogas utilizadas no tratamento das DII - tiopurinas, metotrexate, sulfasalazina e mesalazina, agentes biológicos (hepatites, pancreatites, cirrose hepática, reativação de hepatite B, linfoma hepatoesplênico relacionado a biológicos).

1.3.1 Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária é uma doença hepática colestática crônica, caracterizada por inflamação, fibrose, e destruição progressiva dos ductos biliares intra e extra-hepáticos resultando no desenvolvimento de fibrose, cirrose e falência hepática [7]. A CEP e a DII compartilham uma etiologia complexa e multifatorial, com fatores genéticos e ambientais, levando à desregulação imunológica ao longo do eixo intestino-fígado [9].

Em um estudo multicêntrico realizado por Deneau et al, 76% das crianças com CEP desenvolveram DII [10]. Dessas, 83% tinham RCU ou CI, e os 17% restantes tinham DC [10]. Devido a essa forte associação, recomenda-se que no momento do diagnóstico de colangite esclerosante primária, sejam realizados exames endoscópicos nestes pacientes para pesquisa de DII, mesmo se assintomáticos, e os consensos de adultos recomendam que em pacientes com associação CEP-DII seja realizada uma colonoscopia de controle a cada 1-2 anos pelo risco aumentado de câncer colorretal. Apesar de não haver tal recomendação para a população pediátrica, muitos serviços seguem esta sugestão [6]. Por outro lado, o número de

pacientes com RCU ou CI que desenvolvem CEP é relativamente baixo, com estimativas entre 2,4% e 7,5%. Já em pacientes com DC, a prevalência é de cerca de 3,4% [11].

A DII associada com CEP é frequentemente caracterizada por uma pancolite com reto poupado e uma maior incidência de ileíte de refluxo (backwash ileitis) nos casos de colite ulcerativa. Já nos pacientes com doença de Crohn e colangite esclerosante, é mais comum apresentarem uma colite relacionada ao Crohn [6].

O diagnóstico é realizado através de alterações nos testes de lesão e função hepáticas – principalmente enzimas canaliculares e bilirrubinas, colangiorressonância e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e biópsia hepática [6]. Existem alguns raros estudos que exploraram o desenvolvimento de CEP-DII em crianças, realizados especialmente no Canadá, que tem uma das maiores incidências de DII de início na infância [12], [13]. Como exemplo, estudo realizado em dezembro de 2019, que avaliou 190 crianças com diagnóstico de DII, sugere que pacientes que apresentem aumento de Gama glutamiltransferase (GGT) no momento do diagnóstico são mais propensos a desenvolver CEP, quando comparados aqueles com aumento de GGT durante o seguimento [14].

O diagnóstico de CEP em pacientes com DII traz novas preocupações, pois a progressão da doença hepática independe da doença intestinal. Complicações como colangite, cirrose hepática, colangiocarcinoma e doença hepática terminal podem se desenvolver em até 37% dos pacientes pediátricos dentro de 5 anos do diagnóstico. A sobrevivência em 5 e 10 anos com fígado nativo, conforme relatado pelo Pediatric PSC Consortium, foi de 88 e 70%, respectivamente, e metade da coorte apresentou um evento adverso (hipertensão portal ou complicações biliares, transplante hepático ou morte por complicações hepáticas) dentro de 10 anos após o diagnóstico. A probabilidade da recorrência de CEP em 5 anos após transplante hepático foi de 23% [10].

Até o momento, por não haver tratamento específico para a CEP, deve ser oferecido um tratamento de suporte. O uso de ácido ursodesoxicólico pode melhorar as alterações bioquímicas, mas não parece ter efeito sobre a histologia, o aspecto colangiográfico e a sobrevivência dos pacientes. Atualmente não há nenhuma droga que possa alterar a história natural da doença, que pode evoluir para doença hepática terminal, com necessidade de transplante hepático [6].

1.3.2 Hepatite autoimune

De acordo com os critérios definidos pelo *International AIH Group* e adaptado para crianças por Mieli-Vergani e Vergani, a hepatite autoimune (HAI) pode ser definida pelo aumento de transaminase sérica e níveis de gamaglobulina, positividade de anticorpos como Anticorpo antinuclear, anticorpo anti-músculo liso e anticorpo anti-fígado/rim microssomal tipo 1, e pelo achado histológico, na ausência de outra causa de hepatite [15,16].

Estudos mostraram que a frequência de HAI em DII variou de 0,6% a 1,6%, mas um estudo de base populacional conduzido em Utah revelou a frequência de 0,3% [4,10,17,18]. Em estudo realizado por Gregorio et al. envolvendo crianças com doença hepática autoimune, 18% dos pacientes com HAI também manifestaram DII [19]. Hoje em dia, o conhecimento sobre HAI é insuficiente para determinar se o curso de doença difere em indivíduos com e sem DII e que tipo de HAI (1 ou 2) é mais prevalente na DII [10]. A HAI pode ocorrer ainda no contexto de medicamentos, principalmente inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α), muito utilizados para tratamento de DII na infância [20].

A doença hepática autoimune, que engloba a colangite esclerosante autoimune (CEA), hepatite autoimune (HAI), ou, quando características das duas existem, como "síndrome mista", foi relatada em até 7,8% dos pacientes jovens com MEI de DII [18,21]. Como visto, a colangite esclerosante é um distúrbio fibro-obliterativo inflamatório progressivo que pode afetar ductos biliares intra ou extra-hepáticos, ao passo que o HAI é uma doença crônica progressiva que se manifesta como um processo inflamatório do parênquima hepático, caracterizado por hepatite de interface. CEA e HAI associados com IBD são supostamente doenças autoimunes, desencadeadas, em pacientes geneticamente suscetíveis, por fatores ambientais, como patógenos ou translocação de toxinas do intestino para o sistema portal, migração de leucócitos ativados intestinais e alterações secundárias à composição da bile [22,23]. Tendo em vista que características de ambos, como esclerose da árvore biliar e hepatite de interface, podem coexistir ou se desenvolver uma a partir da outra, também foi postulado que podem ser 2 manifestações do mesmo processo patogênico [24].

1.3.3 Colangite esclerosante autoimune (CEA)

Uma distinção clara entre HAI e CEA no curso de DII pode ser difícil por causa do número de manifestações sobrepostas, compartilhando critérios diagnóstico. No estudo de Deneau et al., CEA ocorreu em 2,3% dos pacientes pediátricos com RCU e 0,9% das crianças com DC, semelhante a estudo realizado por Valentino et al (1,7% apenas em RCU) [21,24]. No entanto, até 44% das crianças com CEA também eram diagnosticados com DII no estudo de Gregorio et al [19].

Os dados relatados sugerem que os pacientes com a associação de DII com CEA estão em maior risco de doença refratária e é necessário um tratamento inicial mais agressivo [25].

1.3.4 Colelitíase

A presença de colelitíase em crianças com DII, foi relatada em 2,3% dos pacientes [4]. Em adultos, a taxa de prevalência de colelitíase em pacientes com DII é estimada entre 11% e 34%, o que não diferiu da complicação na população em geral [26]. No entanto, uma colecistite crônica é mais frequentemente diagnosticada em pacientes com DII em comparação com não-DII [27]. Parente et al. sugeriu que o risco de colelitíase na DC pode ser aumentado em casos com ressecção ileal [28]. Outros fatores de risco sugeridos para o aumento da incidência de cálculos biliares na população com DII são nutrição parenteral, mudanças na composição da bile e esvaziamento da vesícula biliar prejudicado após a cirurgia.

1.3.5 Toxicidade por drogas

A hepatotoxicidade induzida por drogas utilizadas no tratamento de DII (corticosteroides, antibióticos e até nutrição enteral exclusiva) é bem conhecida. Valentino et al. relatou uma associação significativa entre o uso de tais medicações em crianças e enzimas hepáticas anormais. No entanto, os autores sugeriram que as enzimas hepáticas elevadas

podem refletir DII não controlada, em vez dos próprios medicamentos, devido às últimas hipóteses que ligam a doença intestinal com inflamação do fígado [29].

Os corticosteróides (CCS) são recomendados durante os episódios de surto da doença e no estágio grave de DII, e pode ter vários efeitos colaterais como: dislipidemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, adiposidade central e diabetes evidente. Esses medicamentos alteram o metabolismo lipídico hepático, induzindo esteatose hepática. Em pacientes pediátricos com DII, a duração da corticoterapia geralmente não excede 12 semanas, mas alguns relatórios sugeriram uma associação com enzimas hepáticas elevadas [30].

O uso de metotrexato (MTX) em crianças com DII é indicado em DC para manutenção ou associado a imunobiológico; e em RCU para os intolerantes as tiopurinas – pouca comprovação [32,33]. Pode estar associado a enzimas hepáticas elevadas e, raramente, com fibrose grave e cirrose quando aplicado com frequência, especialmente em altas doses. Uma meta-análise sobre prevalência de hepatotoxicidade causada por MTX em pacientes pediátricos com DII mostrou parâmetros hepáticos anormais em 10,2% das crianças, com necessidade de redução da dose em 6,4% dos casos e suspensão da terapia em 4,5% [29]. Em um estudo multicêntrico, enzimas hepáticas elevadas foram detectadas pelo menos uma vez em 39% dos pacientes pediátricos com DC, durante o primeiro ano de uso de MTX, e 18% necessitaram de redução da dose em uso ou interrupção do tratamento [33]. Por tais motivos, recomenda-se que em pacientes em uso dessa droga, sejam dosadas enzimas transaminases e canaliculares a cada 3-6 meses [31].

A sulfassalazina é uma medicação bastante utilizada para tratamento de RCU para indução e manutenção em casos leves a moderados [32]. Pode causar danos hepatocelulares e lesão colestática. Foi estimado que a toxicidade hepática afetou cerca de 0,4-2,9% dos adultos que receberam esse medicamento e pacientes pediátricos esporádicos [34,35]. Recomenda-se que em pacientes em uso dessa droga, sejam dosadas enzimas transaminases e canaliculares a cada 6 meses [32]. Formulações com revestimento entérico mais recentes foram relatados como muito mais seguros para crianças [36].

A azatioprina é uma droga metabolizada no fígado e rins em 6-mercaptopurina, e depois em Nucleotídeos de 6-tioguanina, que foram associados com hepatotoxicidade. É utilizada em pacientes com DC para manutenção ou associado a anti-TNF, e em RCU para manutenção para corticodependentes ou recaídas frequentes com 5-ASA [33,32]. A taxa de

incidência de lesão hepática varia entre os estudos, principalmente devido à falta de oportunidade para a medição de rotina dos metabólitos da tiopurina. Lesões hepáticas causadas pela azatioprina afetam cerca de 1,4-7,1% dos pacientes/ ano da terapia e cerca de metade dos pacientes experimentam elevação transitória da atividade de ALT, que se resolve espontaneamente [37]. Colestase é raramente observado; no entanto, é uma indicação para a interrupção imediata da terapia. Apesar de raro, o uso de azatioprina, especialmente quando associado a uso de imunobiológicos, aumenta o risco de linfoma hepatoesplênico de células T, principalmente em pacientes jovens do sexo masculino [38]. Por tais motivos, recomenda-se que pacientes em uso dessa droga, sejam dosadas transaminases e canaliculares a cada 3 meses [33,32].

A hepatotoxicidade dos imunobiológicos tem sido cada vez mais observada, com seu aumento de disponibilidade na faixa etária pediátrica. É indicado para pacientes com alto risco de desfechos desfavoráveis ou falha para alcançar ou manter remissão com imunomodulador [33,32]. O infliximabe, anti-TNF- α mais utilizados nas crianças com DII, tem hepatotoxicidade relatada em 0,4-6,7% dos pacientes [39]. Entre crianças com DC tratadas com infliximabe, ALT elevada foi observada em 24% dos casos [40]. O mecanismo é considerado idiossincrático. Em indivíduos geneticamente predispostos, a reação do medicamento com as citocinas pode desencadear os antígenos hepáticos e após a apresentação pelas células imunológicas causa uma reação imune [41]. O uso de anti-TNF- α também pode estar associado ao risco de reativação da hepatite B, especialmente quando usado em combinação com outros medicamentos imunomoduladores.

Uma complicação medicamentosa ainda bastante importante, é a pancreatite aguda. A incidência de pancreatite aguda (PA) associada à doença inflamatória intestinal (DII) em pacientes pediátricos descrita na literatura é de cerca de 2%, embora apenas alguns estudos tenham examinado este tópico. As causas mais comuns de PA associada a DII em pacientes pediátricos são medicamentos, envolvimento duodenal e complicações hepatobiliares. Em um estudo japonês realizado em 2022, com um total de 2.488 pacientes pediátricos com DII (871 com DC e 1.617 com RCU), 34 pacientes apresentaram PA associada a DII (1,3% [11/871] - dos pacientes com DC e 1,4% [23/1.617] dos os pacientes com RCU). A idade média de início da PA associada à DII nos grupos DC e RCU e em toda a coorte de DII foi de 13 anos, 5 meses, 13 anos, 4 meses e 12 anos e 6 meses, respectivamente. A etiologia da PA associada à DII foi medicação para DII em 53% (18/34) - quase metade dos medicamentos causadores foram AZA ou 6-mercaptopurina, uma doença primária em 32%

(11/34, 4 pacientes com DC e 7 pacientes com RCU), resposta autoimune em 3% (1/34), alteração anatômica em 3% (1/34) e outra em 9% (3/34) dos casos. Embora casos graves tenham sido relatados no passado, no presente estudo, todos os casos de PA associada a DII em crianças japonesas foram leves [42].

1.4 Diagnóstico

Os pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal devem ter sua função hepática avaliada no momento do diagnóstico, e em seguida, regularmente com dosagens de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gamaglutamil transferase (GGT) e bilirrubina total e frações. A frequência com que esses exames devem ser realizados vai variar de acordo com a atividade da doença e o tratamento em vigência, podendo ser recomendada desde quinzenal, quando em uso de imunomodulador, até bianualmente quando clinicamente estáveis em uso de aminosalicilatos [43]. Quando ALT e GGT alterados, esses pacientes devem prosseguir investigação direcionada, muitas vezes com pesquisa de autoanticorpos, colangiorressonância, CPRE, biópsia hepática. Muitos casos de CEP são diagnosticados dentro de 1 ano após o diagnóstico de DII, porém quase um terço dos pacientes com CEP pode não apresentar sintomas ou alterações laboratoriais por 2 anos ou mais após o diagnóstico de doença inflamatória intestinal [6].

Protocolos de adultos também recomendam a dosagem de CA 19-9, alfafetoproteína e realização de colangiorressonância anualmente, porém esses exames não são realizados de rotina em crianças, pelo baixo risco de câncer nesta população [6].

Por ser a DII uma patologia que causa grande impacto na vida dos pacientes, especialmente na faixa etária pediátrica, com fisiopatologia distinta dos adultos, quadros iniciais mais graves e extensos e maior prevalência de manifestações extraintestinais, como as hepatobiliares, estudos sobre esta população específica são imprescindíveis. Ainda, com o aumento da incidência da DII nos últimos anos, é necessário maior conhecimento específico por parte dos médicos que acompanham tais pacientes, em especial gastroenterologistas pediátricos, para que condutas voltadas para essas crianças sejam individualizadas e não apenas extrapolações do que é preconizado para adultos.

2 OBJETIVO

Para melhor organização e compreensão das manifestações hepatobiliares nos pacientes pediátricos com DII, esse estudo teve como objetivo avaliar a prevalência das manifestações hepatobiliares nos pacientes com DII iniciada na faixa etária pediátrica atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp, centro de referência em doenças hepáticas e doenças inflamatórias intestinais na infância, e relacionar a CEP com variáveis da DII e as características clínicas e laboratoriais dessa

3 METODOLOGIA

Este estudo caracterizou-se por ser retrospectivo e longitudinal. Os pacientes, objeto desse estudo, foram atendidos de abril a novembro de 2021 no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, centro de referência em doenças hepáticas e intestinais na faixa etária pediátrica. Foram incluídos todos os pacientes atendidos cujo diagnóstico final foi de DII por meio de anamnese, exames laboratoriais, endoscópicos e histológicos. Foram acrescentados ainda os pacientes acompanhados no ambulatório de DII do serviço de Proctologia do mesmo hospital que tiveram as manifestações da DII iniciada antes dos 18 anos de idade. Foram excluídos os pacientes cujo diagnóstico final não foi definido, pacientes com informações incompletas no prontuário e pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, ou, naqueles com menos de 18 anos, que não assinaram o termo de assentimento ou não tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo seu responsável.

Os pacientes atendidos nos ambulatórios foram abordados por um residente da equipe para fazer o convite da participação na pesquisa e coleta dos termos de assentimento e consentimento dos pacientes e responsáveis conforme cada caso.

Foi realizada revisão dos prontuários com coleta dos seguintes dados: nome, número do prontuário, sexo, idade, idade de início da DII, presença de manifestações oftalmológicas, articulares, dermatológicas e perianais, valores dos seguintes exames laboratoriais: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina,

gamaglutamiltransferase, albumina, bilirrubina direta, tempo e atividade de protrombina, e exames de imagem, como USG, TC e RM de abdome, além de exames endoscópicos e histológicos; tratamentos realizados e sua duração durante o acompanhamento. Quanto às enzimas hepáticas, devido à variabilidade nos valores de referência entre diferentes laboratórios, e a diferença de intervalos de normalidade para cada faixa de idade, foi optado por utilizar o número de vezes do limite superior da normalidade para cada caso. Os valores utilizados foram os maiores detectados durante o acompanhamento de cada paciente, exceto o valor da GGT ao diagnóstico, onde foi utilizado o valor absoluto.

Com os dados coletados, foi feita revisão do diagnóstico final de acordo com os Critérios de Porto revisados [44] em Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa ou Colite não classificada, além de classificação de Paris para DII iniciada na infância [45] e classificação de Montreal para os adultos [46] – Anexo 1, e índice de atividade da doença para DC – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) para crianças e adolescentes [47] – Anexo 2 e *Crohn's Disease Activity Index* (CAI) para adultos [48] - Anexo 3; e para RCU - *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) para crianças e adolescentes [49] – Anexo 4, e Score de Mayo para adultos [50] – Anexo 5.

Os pacientes com DII foram divididos em 2 grupos: Grupo 1 – DII por doença de Crohn, Grupo 2 – DII por retocolite. Para cada um desses grupos, foi realizada análise comparativa das seguintes variáveis: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina, bilirrubina direta, tempo e atividade de protrombina, se apresentou ou não acometimento intestinal do ângulo hepático, se apresentou ou não diagnóstico associado de CEP, se foi um caso grave ou não de acordo com o índice de atividade da doença.

Foram considerados com acometimento intestinal do ângulo hepático os pacientes com RCU com pancolite – acometimento ascendente além da flexura esplênica, e os pacientes com DC com inflamação da flexura esplênica visualizada em exame endoscópico, tomografia ou ressonância, associado ou não a pancolite.

Foi considerado com CEP, todo paciente com colangiorressonância ou biópsia hepática característicos da doença. Foi considerado caso grave todo paciente que em algum momento durante o acompanhamento apresentou PCDAI > 30, CAI > 350 ou PUCAI \geq 65, Score de Mayo >10.

Em seguida, os pacientes foram redivididos em 2 grupos: Grupo A – sem CEP, Grupo B – com CEP. Para cada um desses grupos, foi realizada análise comparativa das seguintes variáveis: idade de início da DII, classificado como DC ou RCU, se apresentou ou não acometimento intestinal do ângulo hepático, se apresentou ou não ileíte de refluxo, se foi um caso grave ou não.

Foi considerada ileíte de refluxo, quando pacientes com RCU apresentavam em colonoscopia pancolite com eritema, edema ou nodularidade em íleo terminal, e histologia alterada - como ulcerações superficiais, criptites neutrofílicas, atrofia vilositária leve, infiltrado linfocitário em lâmina própria.

O tratamento estatístico dos resultados foi efetuado por meio do Programa SPSS (Statistical Package for Social Science). Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos foi empregado o teste de Mann-Whitney. Para análise comparativa entre os grupos de variáveis categóricas foi empregado o teste de Qui Quadrado e quando necessário o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, p-valor < 0,05. Esse trabalho foi aprovado pelo comitê de ética médica.

4 RESULTADOS

Foram abordados durante consulta do ambulatório de gastroenterologia pediátrica 46 pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal de abril a novembro de 2021. Desses pacientes, 1 foi excluído pelo preenchimento incorreto do TCLE, e 1 foi excluído por diagnóstico incorreto, sendo posteriormente diagnosticado com doença de Behçet com manifestação intestinal. Já do ambulatório de DII – Proctologia, foram incluídos 19 pacientes, com termos adequadamente preenchidos, contabilizando um total de 63 pacientes no estudo.

De acordo com os critérios de Porto revisados, 37 pacientes foram classificados com DC - Grupo 1, 24 com RCU – Grupo 2, e 2 com Colite não classificada. Estes 2 pacientes apresentavam idade de início das manifestações inferior a 2 anos, e tinham doença monogênica detectada por exame genético (deficiência de IL-10). Devido ao baixo número amostral de pacientes com colite não classificada, dificultando análise estatística, optou-se por excluí-los da pesquisa. Dessa forma, ao fim, permaneceram 61 pacientes para análise.

A idade atual dos pacientes variou de 3,3 anos a 44,9 anos, com uma média de 18,9 anos, sendo 33 (54,1%) do sexo feminino. A idade média de início dos sintomas da doença inflamatória intestinal foi de 9 anos e 3 meses. O tempo médio de acompanhamento foi de 9,2 anos. Na tabela 1 são apresentados os dados demográficos, resultados do hepatograma, acometimento do ângulo hepático, gravidade e presença de CEP.

Tabela 1 - Dados demográficos, resultados do hepatograma (AST, ALT, FALC, GGT, Bilirrubina total, albumina e RNI), acometimento do ângulo hepático, gravidade da DII e associação com CEP.

Variável	Doença de Crohn (N=37)	Retocolite Ulcerativa (N=24)	Total (N=61)	P valor
Idade				0.001 ¹
(média ± DP (N))	21,55 ± 10,4 (N=37)	14,74 ± 6,39 (N=24)	18,87 ± 9,58 (N=61)	
(mediana (mín-máx))	14.58 (3.33-44,92)	13.75 (6.16-36,66)	16,08 (3.33-44,92)	
Idade de início da doença				0.4338 ¹
(média ± DP (N))	9.8 ± 4.3 (N=37)	8.7 ± 4.7 (N=24)	9.3 ± 4.5 (N=61)	
(mediana (mín-máx))	11.0 (0.1-16.8)	10.1 (1.0-16.0)	10.8 (0.1-16.8)	
Aspartato aminotransferase (AST)				0.7203 ¹
(média ± DP (N))	0.8 ± 0.6 (N=34)	2.0 ± 4.8 (N=23)	1.3 ± 3.1 (N=57)	
(mediana (mín-máx))	0.6 (0.1-2.7)	0.5 (0.2-22.6)	0.6 (0.1-22.6)	
Alanina aminotransferase (ALT)				0.4347 ¹
(média ± DP (N))	0.6 ± 0.6 (N=34)	2.5 ± 5.2 (N=23)	1.4 ± 3.4 (N=57)	
(mediana (mín-máx))	0.5 (0.1-3.6)	0.6 (0.2-19.4)	0.6 (0.1-19.4)	
Fosfatase alcalina				0.6968 ¹
(média ± DP (N))	1,0 ± 0,8 (N=32)	1,5 ± 1,5 (N=19)	1,2 ± 1,1 (N=51)	
(mediana (mín-máx))	1.0 0.8 (0.3-4.5)	0.8 (0.4-5.4)	0.8 (0.3-5.4)	
Gamaglutamiltransferase				0.5533 ¹
(média ± DP (N))	1.7 ± 3.1 (N=32)	4.1 ± 10.6 (N=20)	2.6 ± 7.0 (N=52)	
(mediana (mín-máx))	0.6 (0.2-16.8)	0.5 (0.2-47.0)	0.6 (0.2-47.0)	

Tabela 1 - Dados demográficos, resultados do hepatograma (AST, ALT, FALC, GGT, Bilirrubina total, albumina e RNI), acometimento do ângulo hepático, gravidade da DII e associação com CEP (continuação).

Variável	Doença de Crohn (N=37)	Retocolite Ulcerativa (N=24)	Total (N=61)	P valor
Bilirrubina total máxima				0.0432 ¹
(média ± DP (N))	0.5 ± 0.3 (N=20)	2.9 ± 3.8 (N=7)	1.1 ± 2.1 (N=27)	
(mediana (mín-máx))	0.4 (0.2-1.6)	1.0 (0.3-10.3)	0.5 (0.2-10.3)	
RNI máximo				0.9795 ¹
(média ± DP (N))	1.2 ± 0.2 (N=25)	1.3 ± 0.3 (N=17)	1.2 ± 0.2 (N=42)	
(mediana (mín-máx))	1.2 (0.4-1.7)	1.2 (1.0-1.9)	1.2 (0.4-1.9)	
Albumina				0.0136 ¹
(média ± DP (N))	3.0 ± 0.8 (N=32)	3.5 ± 0.8 (N=23)	3.2 ± 0.8 (N=55)	
(mediana (mín-máx))	3.0 (1.7-4.7)	3.7 (1.9-4.7)	3.2 (1.7-4.7)	
Sexo				0.2889 ²
Feminino	18 (48.6%)	15 (62.5%)	33 (54.1%)	
Masculino	19 (51.4%)	9 (37.5%)	28 (45.9%)	
Total	37	24	61	
Acometimento do ângulo hepático				0.0113 ²
Sim	21 (56.8%)	21 (87.5%)	42 (68.9%)	
Não	16 (43.2%)	3 (12.5%)	19 (31.1%)	
Total	37	24	61	
Gravidade da DII				0.4295 ²
Não grave	15 (41.7%)	12 (52.2%)	27 (45.8%)	
Grave	21 (58.3%)	11 (47.8%)	32 (54.2%)	
Total	36	23	59	
CEP				0.2442 ³
Não	34 (91.9%)	19 (79.2%)	53 (86.9%)	
Sim	3 (8.1%)	5 (20.8%)	8 (13.1%)	
Total	37	24	61	

RNI = Razão Normalizada Internacional; DII = Doença Inflamatória Intestinal; CEP = Colangite Esclerosante Primária

Testes utilizados: ¹ Mann-Whitney Test / ² Chi-Square Test / ³ Fisher's Exact Test

Observa-se média e mediana menor de valores de albumina em pacientes com doença de Crohn, média e mediana maior de valores de bilirrubina total em pacientes com RCU e não houve diferença significativa de média e mediana de valores para as enzimas hepáticas e RNI. No grupo de pacientes com RCU, houve maior percentual de acometimento intestinal do ângulo hepático.

Dos 61 pacientes, 47 (77,05%) apresentaram manifestações extraintestinais, sendo 39 (63,93%) manifestação extraintestinal não hepatobiliar, e 25 (40,98%) com alguma manifestação hepatobiliar, desde alterações laboratoriais isoladas à CEP (tabela 2). As manifestações hepatobiliares surgiram em média 6,65 anos após o início das manifestações da DII, e, em apenas 1 caso, foi anterior as manifestações de DII - 2,75 anos antes.

Tabela 2: Manifestações hepatobiliares em pacientes com doença inflamatória intestinal

Variável	Doença de Crohn (N=37)	Retocolite Ulcerativa (N=24)	Total (N=61)
CEP	3/37 (8,1%)	5/24 (20,8%)	8/61 (13,1%)
Hepatite autoimune	0	0	0
CEA + HAI	0	0	0
Colelitíase	2/37 (5,4%)	0	2/61 (3,3%)
Toxicidade por droga	3/37 (8,1%)	0	3/61 (4,9%)
Elevação transitória de EH sem causa determinada	8/37 (29,6%)	4/24 (16,7%)	12/61 (19,7%)
Elevação persistente de EH sem causa definida	0	2/24 (8,3%)	2/61 (3,3%)

CEP = colangite esclerosante primária; CEA + HAI = colangite esclerosante autoimune + hepatite autoimune; EH = enzimas hepáticas.

Dos 61 pacientes, 8 apresentaram diagnóstico de CEP (13,1%). Em 1 paciente o diagnóstico de CEP ocorreu 2,75 anos antes do início das manifestações da DII, 1 paciente teve diagnóstico simultâneo de DII e CEP, e os outros 6 pacientes foram diagnosticados em média 5,6 anos após início das manifestações de DII. Todos com colangioRM sugestivas de CEP, e 7 com biópsias que corroboraram o diagnóstico. Quanto ao tratamento da CEP, 6/8 fizeram tratamento com ácido ursodeoxicólico, dos quais 3 apresentaram melhora laboratorial, 2 não tinham exame de seguimento em prontuário e 1 não apresentou melhora - e necessitou de transplante hepático (tabela 3). Quanto ao tratamento da DII, 5/8 (62,5%) dos pacientes com CEP fizeram uso de imunobiológicos, e dos pacientes sem CEP 43/53 (81,1%).

Tabela 3: Características de pacientes com CEP

3. 1 - Dados demográficos e hepatograma

Paciente	Sexo: 1. F; 2. M	Idade atual	Idade de início da DII	AST (xLSN)	ALT (xLSN)	FA (xLSN)	GGT (xLSN)	BT máx	RNI máx	Alb mín	GGT ao diagnóst ico
1	2	24,2	7	2,33	1,7	4,5	16,8	1,56	1,24	2,3	51
2	1	12,7	11,83	2,7	1	1,26	1,68	*	1,09	1,7	233
3	1	25,5	15	3,48	3,2	2	4,6	0,92	1,03	3,7	277
4	1	15,6	1,5	7,03	16,8	3,2	14	0,36	1,1	3,8	559
5	2	13,5	1	22,6	19,36	3,78	4,5	1,9	1,49	3,2	244
6	2	14	12,33	0,42	0,76	0,79	3,37	1,04	*	4,2	81
7	2	15,8	14,75	5,18	7,82	5,42	47	5,85	1,21	3,42	1145
8	1	36,6	13	8,6	9,8	6,75	8,98	17,47	1,87	2,91	93

F = feminino; M = masculino; DII = Doença Inflamatória Intestinal; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; GGT = gamaglutamiltransferase em U/L; BT = bilirrubina total em mg/dl; RNI = razão normalizada internacional; Alb = albumina em g/dl; LSN = limite superior da normalidade

3.2 - Tipo de Doença inflamatória intestinal, apresentação, diagnóstico e tratamento

Paciente	Classificação da DII: 1 - DC 2 - RCU	Acomete ângulo hepático 1. Sim; 2. Não	Refluxo ileal 1. Sim; 2. Não	Gravidade 1. Sim 2. Não	Tem Biópsia? 1. Sim 2. Não	Tem CRM? 1. Sim 2. Não	Qual exame diagnóstico? 1. Biópsia 2. CRM	Usou UDCA? Com ou sem melhora?
1	1	2	-	2	1	1	1	Não
2	1	1	-	1	1	1	2	Não
3	1	1	-	1	1	1	1	Sim (sem exames após)
4	2	1	1	2	1	1	1	Sim, com melhora
5	2	1	2	1	1	1	1	Sim, com melhora
6	2	1	1	1	2	1	2	Sim (sem exames após)
7	2	1	2	2	1	1	1	Sim, com melhora
8	2	1	1	1	1	1	1	Sim, sem melhora (TX hepático)

DII = Doença Inflamatória Intestinal; DC = Doença de Crohn; RCU = Retocolite Ulcerativa; CRM = colangiressonância magnética; UDCA = ácido ursodesoxicólico

Observa-se na tabela 3A que os valores GGT ao diagnóstico foram acima de 50U/L em todos os pacientes e durante a evolução, a maioria (6/8) dos pacientes apresentou

em algum momento nível superior a 252U/L, o que corresponde a 4,2 vezes o limite superior da normalidade. Do restante dos 61 pacientes com DII, 46 tinham dosagem de GGT ao diagnóstico e nenhuma superior a 50U/L. Além disso, apenas 1/53 apresentou GGT superior a 252U/L durante acompanhamento, que ocorreu por toxicidade da azatioprina. Quanto ao valor de GGT como critério para rastreio de CEP - valor acima de 50U/L nos primeiros meses após o diagnóstico: acurácia de 100%; e valor superior a 252U/L em qualquer momento do acompanhamento: sensibilidade de 75% e especificidade de 98,1%.

Na tabela 4, observa-se a comparação das seguintes variáveis entre os pacientes sem CEP e com CEP: idade de início da doença inflamatória intestinal, sexo, classificação da doença inflamatória intestinal, acometimento do ângulo hepático, refluxo ileal e gravidade da doença inflamatória intestinal.

Tabela 4: Associação de dados demográficos, tipo de Doença inflamatória intestinal, apresentação, e gravidade nos pacientes com CEP

Variável	Sem CEP (N=53)	Com CEP (N=8)	Total (N=61)	P valor
Idade de início				
Média ± SD (N)	9.3 ± 4.3 (N=53)	9.6 ± 5.7 (N=8)	9.3 ± 4.5 (N=61)	0.5858 ¹
Mediana (mín-máx)	10.2 (0.1-16.8)	12.1 (1.0-15.0)	10.8 (0.1-16.8)	
Sexo				1.0000 ³
Feminino	29 (54.7%)	4 (50.0%)	33 (54.1%)	
Masculino	24 (45.3%)	4 (50.0%)	28 (45.9%)	
Total	53	8	51	
Classificação				0.2442 ³
Doença de Crohn	34 (64.2%)	3 (37.5%)	37 (60.7%)	
Retocolite ulcerativa	19 (35.8%)	5 (62.5%)	24 (39.3%)	
Total	53	8	51	
Acometimento do ângulo hepático				0.4155 ³
Sim	35 (66.0%)	7 (87.5%)	42 (68.9%)	
Não	18 (34.0%)	1 (12.5%)	19 (31.1%)	
Total	53	8	61	
Refluxo ileal				0,61
Sim	7 (36,8%)	3 (60%)	10 (41,7%)	
Não	12 (63,2%)	2 (40%)	14 (58,3%)	
Total	19	5	24	
Gravidade				0.4498 ³
Grave	22 (43.1%)	5 (62.5%)	27 (45.8%)	
Não grave	29 (56.9%)	3 (37.5%)	32 (54.2%)	
Total	51	8	59	

CEP = Colangite esclerosante primária

Testes utilizados: ¹ Mann-Whitney test / ³ Fisher's exact test

Não houve diferença estatística entre os grupos na comparação dessas variáveis.

Realizada regressão logística univariada para CEP, e não foi encontrada diferença significativa para as seguintes variáveis: idade de início da DII, sexo, classificação quanto a DC ou RCU, acometimento do ângulo hepático e gravidade da doença.

5 DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, testes de função hepática encontram-se alterados em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com DII [5]. Uma das principais e mais graves manifestações hepáticas da doença é a CEP. Em estudo realizado pela Pediatric IBD Consortium, das 387 criança com DII que apresentaram manifestação extraintestinal, 7,8% eram hepatobiliares, e 6,2% do total de pacientes com MEI tiveram diagnóstico de CEP [4].

No presente estudo, 47/61 (77,05%) apresentaram manifestações extraintestinais, sendo 39 (63,93%) manifestação extraintestinal não hepatobiliar, e 25 (40,98%) com alguma manifestação hepatobiliar, desde alterações laboratoriais isoladas à CEP. As manifestações hepatobiliares surgiram em média 6,65 anos após o início das manifestações da DII, e, em apenas 1 caso, foi anterior as manifestações de DII - 2,75 anos antes.

Em estudo realizado por Jansson et al, com um total de 333 pacientes com DII pediátrica, e 3.100 pacientes-ano de acompanhamento, 61 (18,3%) pacientes foram diagnosticados com 1 ou mais MEI durante o período do estudo. Destes, 14 pacientes (4,2%) foram diagnosticados com MEI antes do diagnóstico de DII, e outros 47 pacientes (14,1%) desenvolveram MEI durante o acompanhamento. Foram avaliadas como manifestações hepáticas: colangite esclerosante primária (CEP), hepatite autoimune ou síndrome de sobreposição - não foram considerados os pacientes apenas com elevação de transaminases. Os pacientes com RCU desenvolveram mais frequentemente MEI hepatobiliares em comparação com pacientes com DC (9/150 [6% dos pacientes com RCU] vs 3/169 [1,8% dos pacientes com DC] em RCU/DC, respectivamente, $P = 0,046$). A mediana de tempo para diagnóstico da MEI após início da DII foi de 4,7 anos para pacientes com DC e 0,3 anos para pacientes com RCU [51].

Estudo realizado por Rahmani et al, em 2022, incluiu 73 crianças com DII, onde 33 casos tinham DC (45,20%) e 40 casos (54,80%) tinham RCU. A média de idade dos pacientes com DC foi de $9,06 \pm 4,94$ anos e a dos pacientes com RCU foi de $9,10 \pm 3,44$ anos e média geral de idade dos pacientes foi de $9,08 \pm 4,15$ anos. O envolvimento hepático não foi observado em nenhum paciente com DC (0%). Já 5 pacientes (12,5%) com RCU apresentavam doença hepática (sem especificação de qual) e 2 destes (5%) apresentavam aumento nas enzimas hepáticas. Não foi descrito o que foi considerado envolvimento hepático. O envolvimento das vias biliares entre os pacientes com DC ocorreu em 1 paciente (3,03%) e entre os pacientes com RCU foi observado em 3 (7,5%) pacientes. Um paciente (2,5%) com RCU apresentou pancreatite. Não foram observados cálculos biliares. Para tais manifestações, não houve diferença significativa de gravidade da doença pelo PUCAI/PCDAI [52].

Em estudo realizado por Daniluk et al, com 119 pacientes (idade média de 14 anos, 50 meninas e 69 meninos) com DII pediátrica, 42 (35%) foram diagnosticados com DC e 77 (65%) com RCU. Patologia hepática (definida como atividade elevada de ALT e/ou GGT e de bilirrubina e/ou como alterações patológicas do órgão em exames de imagem ou na histologia hepática realizada quando indicado) foi detectada em 21 de 119 crianças (18%), incluindo 7 (17%) com DC e 14 (18%) com RCU. O diagnóstico específico de anomalia hepática foi encontrado em 14 de 21 crianças (67%), incluindo colangite esclerosante primária (CEP, 4 = 19%), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA, 4 = 19%), colangite esclerosante autoimune (CEA, 1 = 5%), hepatite autoimune (HAI, 1 = 5%), colelitíase (1 = 5%), doença hepática induzida por medicamentos (9%) e infecção viral (vírus herpes simplex, 1 = 5%). A maioria dos pacientes manifestou DII leve ou estava em remissão clínica no momento do diagnóstico da patologia hepática. 14% dos pacientes com doença hepática (incluindo apenas casos com CEP) foram diagnosticados antes da DII, 33% ao mesmo tempo e 52% no período posterior [53].

Na presente casuística, 25/61 (40,98%) apresentaram alguma manifestação hepatobiliar, superior ao encontrado em outros estudos. Quando destrinchadas as causas, um fator que contribui para essa discrepância é a maior incidência de CEP, diagnosticada em 8/61 (13,1%), com prevalência acima do dobro encontrado em outros estudos, incitando maiores análises dessa associação.

Na literatura, o único estudo encontrado com prevalência de manifestações hepatobiliares semelhante, foi o de Kavcar Z et al, realizado com um total de 44 pacientes pediátricos com DII, 59,1% (n=26) do sexo masculino, com idade variando de 8 a 19 anos e a média encontrada de $14,64 \pm 3,19$ anos. Nesse estudo, de acordo com o tipo de doença; 27,3% dos pacientes eram DC e 72,7% eram RCU. O envolvimento hepatobiliar foi detectado em 41,5% (n=17) dos pacientes, porém não descrito o que foi considerado envolvimento hepatobiliar [54].

As taxas de CEP na DII parecem se elevar em séries baseadas na população, com acompanhamento mais longo ou onde grupos de pacientes são triados com biópsia hepática e/ou colangiografia, independentemente dos sintomas, mostrando um possível subdiagnóstico da doença [51,52].

Com essa prevalência bastante relevante, é importante a definição de critérios para rastreio de CEP em pacientes com DII, tendo em vista que é uma doença que interfere negativamente no prognóstico da criança. Estudos recentes mostram que o aumento da GGT > 252 U/L tem alta sensibilidade (99%) e boa especificidade (71%) para o diagnóstico de colangite esclerosante na população pediátrica, e mesmo uma leve elevação do nível de GGT sérico > 50 U/L nos primeiros meses desde o diagnóstico de DII pode ser sugestivo de CEP [6,57].

Na presente casuística, dos 8 pacientes com CEP, todos apresentaram GGT superior a 50U/L ao diagnóstico e 6 apresentaram GGT superior a 252U/L durante o acompanhamento. Do restante dos 61 pacientes com DII, 46 tinham dosagem de GGT ao diagnóstico e nenhuma superior a 50U/L. Além disso, apenas 1/53 apresentou GGT superior a 252U/L durante acompanhamento, que ocorreu por toxicidade da azatioprina. Quanto ao valor de GGT como critério para rastreio de CEP, como sugerido em outros estudos - valor acima de 50U/L nos primeiros meses após o diagnóstico: acurácia de 100%; e valor superior a 252U/L em qualquer momento do acompanhamento: sensibilidade de 75% e especificidade de 98,1%.

Tais dados corroboram com a alta especificidade e sensibilidade dos pontos de corte mencionados, podendo ser utilizados com boa acurácia como critérios de triagem para realização de investigações mais direcionadas para CEP, como colangioressonância ou biópsia hepática.

Além de critérios laboratoriais, algumas características da própria DII parecem ter associação com CEP, como a classificação da doença – mais comum nos casos de RCU, maior manifestação como pancolite poupando o reto, e mais ileíte de refluxo ,6].

Entre as 781 crianças do Pediatric PSC Consortium publicado em 2017, uma colaboração internacional estabelecida para ajudar a enfrentar os desafios do estudo de uma doença pediátrica rara, 76% tinham DII concomitante, principalmente RCU ou DII não classificada (83%) [24]. Tal como acontece com os adultos, apenas um pequeno subconjunto de todas as crianças com DII (1,6-4,7%) desenvolve CEP, embora tenham sido relatadas taxas tão elevadas como 9,9% na RCU [10].

O número de pacientes com RCU ou CI que desenvolvem CEP varia entre 2,4% e 7,5%. Já em pacientes com DC, a prevalência é de cerca de 3,4% [11]. De acordo com estudo realizado por Dotson, hepatite colestática crônica idiopática caracterizada por inflamação e fibrose, como CEP, está associada à RCU, com probabilidade de desenvolver CEP em crianças 3 vezes maior que na DC [18]. No presente estudo, 5/24 (20,8%) pacientes com RCU e 3/37 (8,1%) dos pacientes com DC desenvolveram CEP, incidência bastante superior ao descrito na literatura para ambos.

No presente estudo, dos 8 pacientes com CEP, 5 foram diagnosticados com RCU, correspondendo a 5/8 (62,5%) dos casos, porém sem diferença estatisticamente significativa quando comparados a DC. Acredita-se que isso se deva ao tamanho reduzido da amostra, tendo em vista a associação já claramente estabelecida na literatura, tanto na pediatria quanto em adultos.

Além disso, quando comparamos os exames laboratoriais entre os pacientes com RCU e DC, valores maiores de bilirrubina total, de $2,9 \pm 3,8$ mg/dl, são encontrados nos pacientes com RCU, quando comparados aos dos pacientes com DC, de $0,5 \pm 0,3$ mg/dl ($p = 0,0432$). Acreditamos que isso possa ocorrer devido a maior incidência de CEP no primeiro grupo.

Estudo realizado por El-Shabrawi MH et al incluiu 48 pacientes com DII confirmada com base em características clínicas, laboratoriais, endoscópicas e histopatológicas, 29 (60,4%) do sexo masculino. Vinte e quatro pacientes (50%) tinham RCU, 11 (22,9%) tinham DC e 13 (27,1%) tinham DII não classificada. A idade média dos pacientes no momento da apresentação foi de 8,14 (\pm DP 4,02) anos e a idade média no

momento da inscrição no estudo foi de 10,16 (\pm DP 4,19) anos. Manifestações hepatobiliares foram confirmados em 13 pacientes (27,1%). As transaminases estavam elevadas em 3 pacientes (6,3%) - um foi diagnosticado como CEP e o outro foi diagnosticado com síndrome de overlap e o terceiro paciente tinha infecção pelo vírus da hepatite C. 10 pacientes (20,8%) apresentavam hipoalbuminemia que também pode ter sido atribuída à DII, uma vez que nenhum dos pacientes apresentava coagulopatia. Dois pacientes (4,2%) apresentaram enzimas biliares elevadas. Destes 13 pacientes, 2 apresentavam icterícia colestática, transaminases e canaliculares elevadas, e ambos foram confirmados como portadores de CEP por CPRM e biópsia hepática percutânea [58].

No estudo de Daniluk et al, dos 119 pacientes com DII pediátrica, foi detectada patologia hepática em 21 (18%). Desses, 17 pacientes (81%) apresentaram elevação de ALT (mediana 76 U/L, faixa 44-805 U/L) com elevação leve ($>1-2x$ o limite superior do normal (LSN)) em 47% dos casos. Os pacientes com o diagnóstico especificado de patologia hepática eram mais jovens, apresentavam maior atividade de ALT ($>3xLSN$) e apresentavam mais frequentemente anormalidades hepáticas em exames de imagem. Onze pacientes (52%) apresentaram elevação de GGT (mediana 135 UI/L, faixa 49-418 UI/L) e a maioria deles apresentou valores superiores a $3xLSN$ relacionados ao diagnóstico de HAI, CEA e CEP apenas no grupo RCU. A elevação significativa concomitante de ALT e GGT foi observada em quatro crianças com RCU e HAI ou CEA ou CEP. Todos os casos de CEP ($n = 4$), HAI ($n = 1$) e CEA ($n = 1$) foram diagnosticados apenas em crianças com RCU. Não houve diferenças estatisticamente significativas em idade, sexo, tipo de DII, atividade de DII, ou níveis de albumina [53].

No presente estudo, quanto à ileíte de refluxo, dos 24 pacientes com RCU, 10 apresentaram ileíte de refluxo evidenciada em colonoscopia, dos quais 3 tiveram diagnóstico de CEP. Após análise pelo teste exato de Fisher, com p-valor de 0,35, não se pode estabelecer associação. A ileíte de refluxo e a preservação retal na RCU são duas características inicialmente consideradas mais prevalentes na DII associada a CEP do que apenas na DII. No entanto, a heterogeneidade significativa encontrada nos dados recentemente agrupados contradizem esses dados, sendo necessários mais estudos [59].

Com base em uma meta-análise de dados pediátricos disponíveis realizada em 2018 por Ricciuto et al, semelhantemente aos adultos, uma associação significativa é observada entre CEP e pancolite (RR 1,42, IC 95% 1,22-1,64) e preservação retal (RR 1,98,

IC 95% 1,05–3,74), mas não ileíte de refluxo (RR 1,81, IC 95% 0,59–5,53). Os resultados para ileíte de refluxo, no entanto, apenas alcançam significância estatística ($p = 0,05$) quando o tamanho da amostra é aumentado pelo agrupamento de estudos pediátricos e adultos. Há menos evidências para apoiar uma predileção pelo cólon direito em crianças. Dois estudos pediátricos apoiam o fenótipo clínico mais leve de DII-CEP descrito em adultos, mas outros não encontraram diferenças significativas em vários resultados de DII entre grupos. [60]

Na presente casuística, após avaliação dos segmentos intestinais acometidos, foi notado na presente casuística um maior acometimento intestinal do ângulo hepático nos pacientes com CEP (7/8 – 87,5% dos pacientes com CEP e 35/53 – 66% dos pacientes sem CEP). Questiona-se se essa possível associação se deva a proximidade anatômica dos locais inflamados. Entretanto, não houve diferença significativa. São necessários mais estudos, com amostras maiores, para descartar mais assertivamente tal associação.

Por fim, foi notada menor gravidade da doença intestinal nos pacientes com CEP quando classificada a gravidade da doença tanto pelo índice de atividade de doença quanto pelo uso de medicação imunobiológica (3/8 – 37,5% dos pacientes com CEP e 29/51 – 56,9% dos pacientes sem CEP, 5/8 - 62,5% dos pacientes com CEP, e 43/53 - 81,1% dos pacientes sem CEP, respectivamente), porém sem diferença significativa.

Em um estudo realizado em 2021 na Korea, com um total de 172 pacientes, dos quais 137 (79,7%) eram DC e 35 (20,3%) eram pacientes com RCU, as MEIs se desenvolveram em 42 pacientes do total (24,4%) - 34 dos 137 com diagnóstico de DC (24,8%) e em 8 pacientes entre 35 com diagnóstico de RCU (22,9%) ($P = 0,984$). Hepatite foi observada em 5 (11,9%) pacientes – 1 confirmado como autoimune e e os demais como hepatite inespecífica com hipertransaminasemia, colangite esclerosante primária em 1 (2,4%), e pancreatite em 2 (4,8%). De acordo com análises de regressão logística, a doença classificada como grave baseada na classificação de Paris foi o único fator significativamente associado ao desenvolvimento de MEIs (odds ratio, 16,57; intervalo de confiança de 95%, 2,18–287,39; $P = 0,017$), porém não houve avaliação específica quanto as manifestações hepatobiliares colitis [61].

Em um estudo com quase 400 pacientes com DII associada a CEP, Boonstra et al relataram que 94% dos pacientes com RCU tinham pancolite, em comparação com apenas 62% na coorte correspondente apenas de RCU ($P < 0,001$). Apesar da distribuição da colite ser mais difusa, vários estudos observaram que o curso clínico da DII associada a CEP parece ser

menos grave, com menor necessidade de esteróides e menos internações hospitalares, corroborando com nosso estudo [59]. Além disso, outros estudos mostram que a associação de DII com CEP apresenta menor necessidade de colectomia [5].

Quanto ao tratamento, 6/8 fizeram tratamento com ácido ursodeoxicólico, dos quais 3 apresentaram melhora laboratorial, e o que não apresentou resposta necessitou de transplante hepático. Estudos com diversas medicações já foram publicados, alguns com melhora bioquímica, mas nenhuma droga foi capaz de alterar a história natural da doença. Até o momento, o transplante hepático se mantém como única opção terapêutica para a CEP progressiva (6). Medicações utilizadas para controle da atividade da DII, como metronidazol, azatioprina, infliximabe e inibidores de calcineurina não apresentam evidência de melhora da CEP, tendo em vista a progressão desta nos pacientes tratando a DII [62].

Outra manifestação hepatobiliar analisada foi a colelitíase. Nos últimos anos, a prevalência de colelitíase em crianças tem crescido, variando de 1,9 a 4%. Acredita-se que esse aumento se deva ao aumento da obesidade infantil e o maior acesso a ultrassonografias. A presença de colelitíase em crianças com DII, foi relatada na literatura em 2,3% dos pacientes [63]. Em adultos, a taxa de prevalência de colelitíase em pacientes com DII é estimada entre 11% e 34%, o que não difere da complicação na população em geral [26]. Dentro dos pacientes com DII, é mais prevalente na doença de Crohn, principalmente aquelas com acometimento ileal ou uso de nutrição parenteral [28]. Em nossa amostra, ocorreu em 2 dos 61 pacientes (3,28%), ambos com doença de Crohn com atividade inflamatória em íleo.

Quanto a hepatotoxicidade por drogas, na amostra estudada foi relatada em 3/61 casos (4,9%), apenas com uso da azatioprina, nas primeiras 2 semanas de uso da medicação. As manifestações foram alteração das enzimas hepáticas, com posterior resolução espontânea, sem necessidade de interrupção do uso da medicação. Em adultos, tal intercorrência é bem mais comum, correspondendo a cerca de metade dos pacientes [37]. Quanto a complicação com linfoma hepatoesplênico, descrito como de maior risco em pacientes jovens do sexo masculino em uso de azatioprina, não foi diagnosticado nenhum caso em nossa amostra. Entretanto, a baixa prevalência associada a amostra de tamanho reduzido pode justificar a ausência de casos.

Não foi diagnosticada hepatotoxicidade a corticoesteróide, sulfassalazina, metotrexate ou imunobiológicos. Entretanto, 14 pacientes apresentaram, elevações de enzimas hepática, transitórias ou persistentes, sem causa definida.

Ao analisarmos os exames laboratoriais desta casuística, o valor médio da albumina nos pacientes com Doença de Crohn foi inferior ao dos pacientes com Retocolite ulcerativa. Cerca de 12% a 20% da capacidade de síntese hepática é disponibilizada para a síntese desta proteína [64]. Apesar de ser uma proteína de produção exclusivamente hepática, podendo estar reduzida em casos em que a função hepática está prejudicada, ela também é um marcador de nutrição e inflamação.

A síntese de albumina depende de uma interação complexa entre a pressão coloidosmótica no fluido extracelular hepático, níveis séricos de hormônios que sabidamente estimulam esta síntese (corticosteróides, esteróides anabólicos e tiroxina), presença de citocinas pró-inflamatórias que inibem esta síntese, e estado nutricional, incluindo aí, a disponibilidade de energia, proteínas e micronutrientes [64]. A ingestão alimentar insuficiente causa uma redução de 50% na síntese hepática de albumina logo nas primeiras 24 horas. Isso persiste se essa situação se prolonga [65].

A prevalência de desnutrição nos pacientes com DII varia de 20-85%, manifestação que parece mais comum na DC, provavelmente por poder afetar qualquer parte do TGI, principalmente o intestino delgado [66]. Além disso, nos casos de DC, especialmente aqueles complicados com regiões de estenose do TGI, a alimentação é frequentemente fator desencadeante de dor, levando a baixa aceitação de alimentos via oral, um fator muito abordado no acompanhamento destes pacientes, frequentemente necessitando de suplementos alimentares. Todos esses motivos, parecem justificar o menor valor sérico de albumina nos pacientes com Doença de Crohn. A diferença encontrada no presente estudo pode se dever não ao comprometimento hepático primário, mas sim consequência da maior incidência de desnutrição nos pacientes com DC.

Com todos esses diagnósticos diferenciais para manifestações hepatobiliares na DII e seus impactos no prognóstico, um aumento na atividade das enzimas hepáticas no curso da DII sempre exige a descoberta da causa dessa condição. Para orientação de auxílio na investigação, um algoritmo diagnóstico para enzimas hepáticas anormais em crianças com DII foi proposto por Valentino [67] – Anexo 6. Entre as patologias hepatobiliares associadas à DII em pacientes pediátricos, CEP e CEA são as mais prevalentes e importantes devido ao risco

potencial de transplante de fígado. Enzimas hepáticas anormais na DII pediátrica sem CEP/CEA podem refletir o efeito da hepatotoxicidade do medicamento ou da inflamação não controlada no fígado na DII. O rastreio de hepatites virais é recomendado em indivíduos com DII, especialmente para o VHB, devido ao possível impacto dos medicamentos imunossupressores na reativação da doença. Outras causas de enzimas hepáticas elevadas, como TVP, HAI e DHGNA, raramente são observadas em crianças.

A casuística apresentada com enfoque nas manifestações hepatobiliares da DII na faixa etária pediátrica tem importante relevância como uma das primeiras não somente da população brasileira, mas de países subdesenvolvidos em geral. Apresentou como limitações os dados extraídos de prontuários, por vezes incompletos, além de serem casos de um único centro e ser um hospital terciário universitário, o que apresenta o viés de selecionar casos de maior gravidade.

6 CONCLUSÃO

1. O acometimento hepatobiliar em pacientes com DII iniciada na faixa etária pediátrica nesta casuística foi frequente, ocorrendo em quase metade (40,98%) dos pacientes. As manifestações mais comuns foram as alterações transitória de enzimas hepáticas, e a colangite esclerosante primária.
2. Os pacientes com Doença de Crohn apresentam valores inferiores de albumina. Já os pacientes com Retocolite ulcerativa apresentam valores mais elevados de bilirrubina e maior acometimento intestinal do ângulo hepático.
3. Os pacientes com CEP não apresentam diferenças significativas quando comparados aos pacientes com DII sem CEP nas seguintes variáveis: idade de início da doença inflamatória intestinal, sexo, classificação da doença inflamatória intestinal, acometimento do ângulo hepático, refluxo ileal e gravidade da doença inflamatória intestinal.
4. Os valores de GGT, ao diagnóstico de DII e no acompanhamento do paciente, foram bons indicadores de rastreio para investigação de CEP de acordo com os valores recomendados na literatura.

São necessários mais estudos acerca das manifestações hepatobiliares em pacientes com DII na população pediátrica, tendo em vista as diferenças na fisiopatologia da doença que levam a maior gravidade do quadro, com superior prevalência de manifestações extraintestinais quando comparadas aos adultos. Para que, dessa forma, possam ser definidas condutas específicas para diagnóstico e tratamento nessa faixa etária, visando uma melhora no prognóstico da doença, que interfere tanto na qualidade de vida dessas crianças.

REFERÊNCIAS

1. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E, Poupon R, et al. Disease Activity and Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease Associated with Primary Sclerosing Cholangities. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3497-503. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3497>
2. Lima MM, Silva LR, Franca R de CP, Santana GO, Ribeiro IT. Perfil de Pacientes Pediátricos com Doenças Inflamatórias Intestinais, Atendidos em Ambulatório de Referência na Cidade do Salvador. *Rev Ciênc Médicas E Biológicas*. 2013;337-43.
3. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of Pediatric IBD: a sistematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ibd.21349>
4. Adebisi JF, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of Extraintestinal Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ibd.20604>
5. Saulbermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic Issues and Complications Associated with Inflammatory Bowel Disease: a clinical report from the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committess. *JPGN*. 2017;64(4):639-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001492>
6. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria. São Paulo: Vera Lucia Sdepanian, Adriana Nogueira da Silva Catapan, Jane Oba, Luciana Rodrigues Silva, Maraci Rodrigues, Silvio da Rocha Carvalho; 2019. 71-78.
7. Broomé U, Bergquist A. Primary Sclerosing Cholangites, Inflammatory Bowel Diseases and Colon Cancer. *Seminars Liver Dis*. 2006;26(1):1-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2006-933561>
8. Eksteen B. The GUT-liver Axis in Primay Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):1-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.012>
9. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, Sherlock S. Primary Sclerosing Cholangitis: a review os its clinical features, cholangiography, and hepatics histology. *GUT*. 1980;21(10):870-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.21.10.870>
10. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoer K, Amin M, et al. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in 781 children: a multicenter, international collaboration. *Hepatology*. 2017;66(2):518-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.29204>

11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(2):660–78. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.23294>
12. El-Matary W, Moroz SP, Bernstein CN. Inflammatory Bowel Disease in Children of Manitoba: 30 years' experience of a tertiary center. *JPGN*. 2014;59(6):763–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000525>
13. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, Kaplan GG, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S49-67. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy056>
14. Chandrakumar A, Loeppky R, Deneau M, Matary WE. Inflammatory Bowel Disease in Children with Elevated Serum Gamma Glutamyltransferase Levels. *J Pediatr*. 2019;(215):144-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.065>
15. Yoon J, Oh SH, Kim HJ, Park SH, Ye BD, Yang S, et al. Primary sclerosing cholangitis with inflammatory bowel disease in korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):268–75. Disponível em: <https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.268>
16. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol*. 2014;6(4):178–87. Disponível em: <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.178>
17. JS Hyams. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *JPGN*. 1994;19(1):7–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005176-199407000-00003>
18. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *JPGN*. 2010;51(2):140–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ca4db4>
19. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544–53. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131>
20. Nedelkopoulou N, Vadamalayan B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Anti-TNF α treatment in children and adolescents with combined inflammatory bowel disease and autoimmune liver disease. *JPGN*. 2018;66(1):100-105. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001759>
21. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58(4):1392–400. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.26454>
22. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587–99. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60096-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60096-3)

23. Maggiore G, Riva S, Sciveres M. Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2009;55(1):53–70.
24. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, Raza R, Lee CK, Jonas MM. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A large Single Center Longitudinal Cohort Study. *JPGN.* 2016;63(6):603–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001368>
25. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):420–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.10.007>
26. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):3–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apt.12794>
27. Lin J, Shen B, Lee H, Goldblum JR. Histopathological characterization of cholecystectomy specimens in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):895–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.02.002>
28. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology.* 2007;45(5):1267–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.21537>
29. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):47–59. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436953.88522.3e>
30. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2848–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000558>
31. van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* Outubro de 2020;jjaa161. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
32. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN.* Agosto de 2018;67(2):257–91. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>
33. Turner D, Doveh E, Cohen A, Wilson ML, Grossman AB, Rosh JR, et al. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. *GUT.* 2015;64(12):1898–904. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307964>

34. Boyer DL, Li BU, Fyda JN, Friedman RA. Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. *JPGN*. 1989;8(4):528-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005176-198905000-00018>
35. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986;293(6544):420-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6544.420>
36. D'agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis*. 1996;2(4):229-35.
37. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1518-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x>
38. Shah ED, Coburn ES, Nayyar A, Lee KJ, Koliani-Pace JL, Siegel CA. Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther*. março de 2020;51(5):527-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apt.15637>
39. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.025>
40. Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, et al. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1177-86. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000083>
41. Colina F, Molero A, Casís B, Martínez-Montiel P. Infliximab related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3362-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2698-6>
42. Hosoi K, Minowa K, Suzuki M, Kudo T, Ohtsuka Y, Tomomasa T, et al. Characteristics and Frequency of Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Associated Pancreatitis: A Japanese Nationwide Survey. *JPGN*. 2022;3(1):e162. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000162>
43. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *JPGN*. 2012;55(1):93-108. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825959b8>
44. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN*. Junho de 2014;58(6):795-806. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>

45. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>
46. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. 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(Suplemento A):5A-36A. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
47. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *JPGN*. Maio de 1991;12(4):439–47.
48. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. março de 1976;70(3):439–44.
49. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams D, J de Bruijne, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. Agosto de 2007;133(2):423–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>
50. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>
51. Jansson S, Malham M, Paerregaard A, Jakobsen C, Wewer V. Extraintestinal Manifestations Are Associated With Disease Severity in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease. *JPGN*. 2020;71(1):40–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002707>
52. Rahmani P, Rasti G, Gorgi M, Motamed F, Sharifi P. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Ann Med Surg*. 2022;75:103363. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103363>
53. Daniluk U, Kwiatek-Sredzinska K, Jakimiec P, Daniluk J, Czajkowska A, Lebensztejn DM. Liver Pathology in Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Disease—A Single Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10(22):53–9. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10225359>
54. Kavcar Z, Civan HA, Taskin DG, Hatipoglu SS. Extraintestinal Manifestations in Children Diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. *Sisli Etfal Hast Tip Bul*. 2023;57(1):73–8. Disponível em: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.32708>
55. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, Rutegård J. Early onset of ulcerative colitis: long-term follow-up with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. maio de 2008;46(5):534–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31815a98ef>

56. Alexopoulou E, Xenophontos PE, Economopoulos N, Spyridopoulos TN, Papakonstantinou O, Panayotou I, et al. Investigative MRI cholangiopancreatography for primary sclerosing cholangitis-type lesions in children with IBD. *JPGN*. 2012;55(3):308–13. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825bb3dc>
57. Goyal A, Hyams JS, Lerer T, Leleiko NS, Otley AR, Griffiths AM, et al. Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *JPGN*. 2014;59(3):321–3. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000409>
58. El-Shabrawi MH, Tarek S, Abou-Zekri M, Meshaal S, Enayet A, Mogahed EA. Hepatobiliary manifestations in children with inflammatory bowel disease: A single-center experience in a low/middle income country. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2020;11(3):48–58. Disponível em: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v11.i3.48>
59. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol*. abril de 2019;32(2):124–33. Disponível em: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0344>
60. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(4):16. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0620-2>
61. Jang HJ, Suh HR, Choi S, Hong SJ, Cho SM, Choi KH, et al. Crohn's and Colitis Association in Daegu-Gyeongbuk (CCAiD). Severe Disease Activity Based on the Paris Classification Is Associated with the Development of Extraintestinal Manifestations in Korean Children and Adolescents with Ulcerative Colitis. *J Korean Med Sci*. 2021;36(44). Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e278>
62. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. setembro de 2013;145(3):521–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.052>
63. Zdanowicz K, Daniluk J, Lebensztejn DM, Daniluk U. The Etiology of Cholelithiasis in Children and Adolescents-A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2 de novembro de 2022;23(21):13376. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232113376>
64. dos Santos NSJ, Draibe SA, Kamimura MAK, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev Nutr*. setembro de 2004;17(3):339–49. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300007>
65. Dionigi R, Cremaschi RE, Jemos V, Dominioni L, Monico R. Nutritional assessment and severity of illness classification systems: a critical review on their clinical relevance. *World J Surg*. 1986;1(10):2–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01656084>
66. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 31 de janeiro de 2020;12(2):372. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12020372>
67. Valentino PL. Pediatric inflammatory bowel disease. 2º ed. New York: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN; 2013. 95–107.

ANEXOS

ANEXO 1 - Classificação de Paris e Classificação de Montreal

Classificação	Montreal	Paris
Doença de Crohn		
Idade ao diagnóstico	A1: < 17 anos A2: 17-40 anos A3: > 40 anos	A1a: 0 - <10 anos A1b: 10 - <17 anos A2: 17-40 anos A3: > 40 anos
Localização	L1: íleo terminal ± doença limitada ao ceco L2: colônico L3: ileocolônico L4: doença superior isolada	L1: 1/3 distal do íleo ± doença cecal isolada L2: colônico L3: ileocolônico L4a: doença superior isolada proximal ao ligamento de Treitz L4b: doença superior isolada distal ao ligamento de Treitz e proximal ao 1/3 distal do íleo
Comportamento	B1: não-estenosante e não-penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: doença perianal	B1: não-estenosante e não-penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante e penetrante P: doença perianal
Crescimento	-	G0: sem evidência de prejuízo de crescimento G1: prejuízo de crescimento
Retocolite ulcerativa		
Extensão	E1: Proctite ulcerativa E2: Colite esquerda (distal a flexura esplênica) E3: Pancolite (proximal a flexura esplênica)	E1: Proctite ulcerativa E2: Colite esquerda (distal a flexura esplênica) E3: Extensa (distal a flexura hepática) E4: Pancolite (proximal a flexura hepática)
Severidade	S0: remissão S1: RCU leve S2: RCU moderada S2: RCU severa	S0: nunca severa S1: em algum momento, severa (PUCAI ≥ 65)

Adaptado de: Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>

ANEXO 2 - Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)		
Evacuações	0-1 líquidas, sem sangue	0
	2-5 líquidas, ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
	Sangramento intenso, > 6 diarreias líquidas ou diarreia noturna	10
Peso	Ganho de peso ou perda de peso voluntária	0
	Perda de peso involuntária de 1-9%	5
	Perda de peso involuntária > 10%	10
Estatura (ao diagnóstico)/ Velocidade de crescimento (seguimento)	<1 canal de percentil de decréscimo/ ≥ -1 desvio padrão	0
	≥ 1 a -2 canais de percentil de decréscimo/ < -1 e > -2 desvio padrão	5
	> 2 canais de percentil de decréscimo/ ≤ -2 desvio padrão	10
Abdome	Sem sensibilidade abdominal, sem massa	0
	Sensibilidade abdominal ou massa	5
	Sensibilidade abdominal, defesa involuntária, massa de contornos definidos	10
Doença perianal	Nenhuma, plicoma assintomático	0
	1-2 fístulas indolentes, drenagem escassa, sem sensibilidade	5
	Fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10
Manifestações extraintestinais (febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ por 3 dias na última semana, artrite, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)	0	0
	1	5
	≥ 2	10
Hematócrito	<10 anos Fem 11-19anos Masc 11-14 anos Masc 15-19 anos	0
	$\geq 33\%$ $\geq 34\%$ $\geq 35\%$ $\geq 37\%$	2,5
	28-32% 29-33% 30-34% 32-36%	5
	$< 28\%$ $< 29\%$ $< 30\%$ $< 32\%$	
VHS	≤ 20 mm/h	0
	20-50 mm/h	2,5
	> 50 mm/h	5
Albumina	$\geq 3,5$ g/dL	0
	3,1-3,4 g/dL	5
	≤ 3 g/dL	10

Adaptado de: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. JPGN. Maio de 1991;12(4):439-47.

ANEXO 3 - Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)		
Número de evacuações líquidas	Em 24h	x2
Dor abdominal	Nenhuma = 0 Leve = 1 Moderada = 2 Intensa = 3	x5
Sensação de bem estar	Bem = 0 Desconfortável = 1 Ruim = 2 Péssimo = 3 Terrível = 4	x7
Número de complicações	Artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, febre >37,8°C	x20
Uso de difelonato ou loperamida	Não = 0 Sim = 1	x30
Massa abdominal	Não = 0 Questionável = 1 Sim = 5	x10
Hematócrito	Homens: 47 - Ht% Mulheres: 42 - Ht%	x6
Peso	(1 - peso/peso padrão x 100)	x1

Adaptado de: Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. março de 1976;70(3):439-44.

ANEXO 4 - Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)		
Dor abdominal	Nenhuma	0
	Dor pode ser ignorada	5
	Dor não pode ser ignorada	10
Sangramento retal	Nenhum	0
	Pequena quantidade (<50% das evacuações)	10
	Pequena quantidade na maioria das evacuações	20
	Grande quantidade (>50% do conteúdo das evacuações)	30
Consistência da maioria das fezes	Formadas	0
	Parcialmente formadas	5
	Completamente não formadas	10
Número de evacuações em 24 horas	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Evacuações noturnas (qualquer episódio causando o despertar)	Não	0
	Sim	10
Nível de atividade	Sem limitação da atividade	0
	Limitação ocasional da atividade	5
	Restrição grave da atividade	10

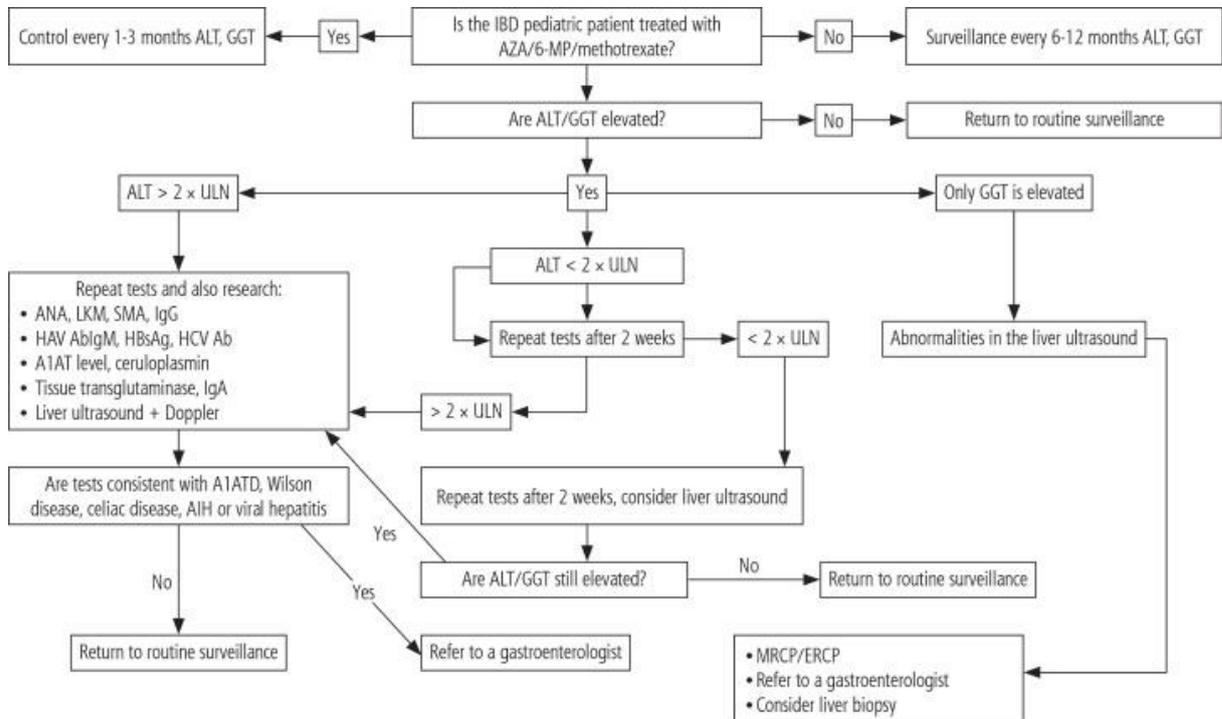
Adaptado de: Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams D, J de Bruijne, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. Agosto de 2007;133(2):423–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>

ANEXO 5 - Escore de Mayo

Escore	Número de evacuações	Sangramento retal	Achados endoscópicos	Avaliação global
0	Habitual	Ausência	Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz)	Normal
1	1-2 vezes além do habitual	Laivos de sangue em menos da metade das evacuações	Doença leve (eritema, leve friabilidade)	Doença leve
2	3-4 vezes além do habitual	Sangue vivo na maioria das evacuações	Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões)	Doença moderada
3	5 ou mais vezes além do habitual	Evacuação apenas com sangue	Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)	Doença grave

Adaptado de: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>

ANEXO 6 - Algoritmo diagnóstico para elevação de enzimas hepáticas em crianças com Doença Inflamatória Intestinal



ALT – alanine aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase, IBD – inflammatory bowel disease, AZA – azathioprine, 6-MP – 6-mercaptopurine, ULN – upper limit of normal, ANA – antinuclear antibodies, LKM – liver kidney microsome, SMA – smooth muscle antibodies, IgG – immunoglobulin G, HAV – hepatitis A virus, AbIgM – immunoglobulin M antibody, HBSAg – hepatitis B surface antigen, HCV – hepatitis C virus, Ab – antibody, A1AT – alpha-1 antitrypsin, IgA – immunoglobulin A, A1ATD – alpha-1 antitrypsin deficiency, AIH – autoimmune hepatitis, MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography, ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Adaptado de: Valentino, PL. Diagnostic algorithm for increased activity in liver enzymes in child with IBD. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. Pediatric inflammatory bowel disease. New York, NY: Springer; 2013. pp. 95–107.