



Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Direção de Educação Superior
Programa de Residência em Pediatria



ERONILDE GESSI BORILE HAMMARSTROM

**A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL COM INÍCIO EM IDADE ATÍPICA:
RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dourados – MS

2021

ERONILDE GESSI BORILE HAMMARSTROM

**A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL COM INÍCIO EM IDADE ATÍPICA:
RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Programa de Residência Médica em Pediatria
do Hospital Universitário da UFGD.

Orientador: Prof. Me. Renato Guilherme Silveira
Corrêa Silva.

Dourados – MS

2021

ERONILDE GESSI BORILE HAMMARSTROM

**A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL COM INÍCIO EM IDADE ATÍPICA:
RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

BANCA EXAMINADORA

Prof.Me. Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva.
Universidade Federal da Grande Dourados

Esp. Taimara Viviane Torraca Delgadillo
Universidade Federal da Grande Dourados

Esp. Nancy Karol Guimmarresi Torres
Universidade Federal da Grande Dourados

Dourados-MS, _____ de 2021.

O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende é com a vida e com os humildes.

Cora Coralina

Dedico este trabalho à minha família, que sempre foi meu apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me conduzido e abençoado por todo o caminho ao longo do curso.

Ao meu pai (em memória) por todo amor e dedicação até o último instante da sua vida e à minha mãe e irmãs pelo incentivo e proteção.

Ao meu esposo pelo apoio incondicional, pela compreensão da ausência e pelas palavras de conforto.

Ao Dr. Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva, que me acompanhou pontualmente dando todo o auxílio necessário para a elaboração desse trabalho.

À Dra. Nancy Karol Guimmarresi Torres e a Dra. Taimara Viviane Torraca Delgadillo pela amizade, carinho e ensinamentos.

Agradeço, ainda, a cada paciente que participou da minha construção como profissional, assim como cada colega de residência, por tornarem esta jornada mais leve e prazerosa.

HAMMARSTROM, Eronilde Gessi Borile. **A doença inflamatória intestinal com início em idade atípica: relato de caso e revisão bibliográfica.** 2021. 35p. Trabalho de Conclusão de Curso – Residência Médica em Pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2021.

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição inflamatória crônica do intestino caracterizada por períodos alternados de remissão e recidiva. Compreende a doença de Crohn, colite ulcerativa e colite indeterminada. Sua incidência tem aumentado significativamente nos últimos anos, e em faixas etárias cada vez mais precoces. A faixa etária típica de doença inflamatória intestinal é representada por adolescentes e adultos jovens, porém 25% dos casos têm origem antes dos 20 anos de idade. Quando surge em idade inferior a 6 anos, designa-se DII de início muito precoce, o que acontece em cerca de 4 a 10% dos paciente pediátricos com DII. Essas crianças tendem a apresentar um curso mais agressivo e refratário da doença em comparação a crianças mais velhas e adultos, assim como, apresentam maior risco de associação com condições de origem genética. Dado que uma cura para a DII ainda não foi desenvolvida, os tratamentos disponíveis atualmente têm como objetivo principal induzir e manter a remissão da doença. Uma vez que na literatura estão disponíveis poucas publicações das formas de início em idade atípica, torna-se importante relatar casos de DII de início em idade atípica e também informar sobre a relevância do tema. Assim, o presente trabalho tem por objetivo relatar o caso de uma criança de 1 ano de idade diagnosticada com doença inflamatória intestinal de início em idade atípica que faz acompanhamento no serviço de gastroenterologia pediátrica do HU-UFGD, com revisão da literatura médica sobre casos de doença inflamatória intestinal com início em idade atípica. Para isso foram realizadas revisões do prontuário médico, dados da admissão, exames laboratoriais e de imagem, tratamento, evolução, condições da alta e acompanhamento em ambulatório especializado de gastropediatria do HU-UFGD.

Palavras-chave: 1 Doença inflamatória intestinal. 2 Pediatria. 3 Início precoce. 4 Tratamento.

HAMMARSTROM, Eronilde Gessi Borile. **Inflammatory bowel disease aged onset atypical: case report and literature review**. 2021. 35p. Trabalho de Conclusão de Curso – Residência Médica em Pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2021.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory bowel condition characterized by alternating periods of remission and relapse. It comprises Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis. Its incidence has increased significantly in recent years, and in increasingly early age groups. The typical age group of inflammatory bowel disease is represented by adolescents and young adults, but 25% of cases originate before 20 years of age. When it appears at the age of less than 6 years, it is called very early-onset IBD, which happens in about 4 to 10% of pediatric patients with IBD. These children tend to have a more aggressive and refractory course of the disease compared to older children and adults, as well as being at greater risk of association with conditions of genetic origin. Since a cure for IBD has yet to be developed, currently available treatments are primarily aimed at inducing and maintaining disease remission. Since few publications are available in the literature few publications of atypical onset forms of onset at atypical age, it is important to report cases of IBD with onset at atypical age and also inform about the relevance of the topic. Thus, the present work aims to report the case of a 1-year-old child diagnosed with inflammatory bowel disease at an atypical age who is monitored in the health service of pediatric gastroenterology at the HU-UFGD, with a review of the medical literature on cases of inflammatory bowel disease with onset at an atypical age. For this purpose, medical records, admission data, laboratory and imaging tests, treatment, evolution, discharge conditions and follow-up in a specialized gastropediatrics clinic at the HU-UFGD were carried out.

Key- words: 1 Inflammatory bowel disease. 2 Pediatrics. 3 Early onset. 4 Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Biopsia da válvula de íleo cecal + cólon direito.....	27
Figura 2 – Biopsia de reto.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI).....	21
Tabela 2 – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI).....	22
Tabela 3 – Exames laboratoriais.....	27
Tabela 4 – Exames laboratoriais	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.2 ETIOPATOGENIA.....	14
2.3 CLASSIFICAÇÃO.....	16
2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	16
2.5 DIAGNÓSTICO.....	18
2.6 TRATAMENTO	19
2.7 ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA.....	20
2.8 METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3 RELATO DE CASO	25
3.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica e recorrente do trato gastrointestinal, com períodos de exacerbação e remissão. São induzidas pela interação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da microbiota intestinal. São subdivididas em doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU) e colite indeterminada (CI) (GEDIIB, 2019). Sua incidência é de aproximadamente 26 para cada 100.000 crianças, sendo que 4 a 10% compreendem a faixa de idade de início muito precoce (MORAN, 2017).

Os sintomas mais frequentes são diarreia e dor abdominal. A diarreia sanguinolenta é mais comum na RCU, o atraso no crescimento, perda de peso, anemia e febre são mais frequentes na DC. Manifestações extraintestinais podem estar presentes ao diagnóstico em 6% a 23% das crianças (LEVINE et al., 2012). A DII pode ser classificada de acordo com a idade de surgimento: menores de 10 anos são classificados pelos critérios de Porto em “A1a”, grupo em que esse trabalho irá incidir, e os com idade entre 10 a 17 anos em “A1b”. O grupo A1a é ainda subdividido em: DII de início precoce (<10 anos), DII de início muito precoce (<6 anos), DII infantil (<2 anos), e DII neonatal (até 28 dias de vida) (UHLING et al., 2014; GEDIIB, 2019).

A doença inflamatória intestinal na forma dita precoce ainda é rara, e definida com o início do quadro inflamatório antes dos 10 anos de idade. Geralmente esses pacientes apresentam quadros mais graves, podendo cursar com doença limitada ao cólon, dor abdominal, sangramento intestinal, atraso de crescimento e doença perianal (LEVINE et al., 2012). No entanto, a classificação de doença como RCU ou DC pode ser difícil nessa faixa etária, sendo classificada como colite indeterminada com frequência.

Crianças com doença de início em idade atípica, tendem a apresentar um fenótipo distinto, e manifestar um curso de doença mais agressiva e refratária quando comparada a crianças mais velhas. Além disso os defeitos monogênicos podem estar associados a essa faixa etária, abrindo a possibilidade de associação com outros quadros importantes como as deficiências imunológicas de origem genética (KELSEN et al., 2020).

O presente estudo tem como proposta relatar um caso de doença inflamatória intestinal com início em idade atípica (DII infantil) e fazer uma revisão da

literatura sobre o tema, com a finalidade de demonstrar as particularidades da doença inflamatória intestinal nessas faixas etárias, contribuindo assim, para a diminuição do intervalo entre o diagnóstico e conduta terapêutica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença inflamatória intestinal é definida como doença crônica, de etiologia desconhecida, mas capaz de desenvolver uma reação inflamatória gastrointestinal de natureza imunológica., com interação de fatores ambientais, genéticos e da microbiota intestinal. É classificada em doença de Crohn, retocolite ulcerativa e colite indeterminada de acordo com os achados clínicos, laboratoriais, de imagem, endoscópicos e histopatológicos. Tipicamente ocorre em adolescentes e adultos jovens.

Possuem evolução variável e sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas. No ano de 2017 havia 6,8 milhões de casos de DII em todo o mundo (NEGOI et al., 2019). A prevalência da doença inflamatória intestinal, aumentou ao longo das últimas três gerações em países desenvolvidos, já nos países em desenvolvimento esse aumento foi observado na última geração (últimos 25 anos). A doença inflamatória intestinal afeta uma a cada 200 a 300 pessoas em populações de países com alta renda. Os maiores valores de prevalência são relatados na Europa (767 por 100.000 habitantes) e na América do Norte (604 por 100.000). A prevalência em países de baixa e média renda é menor, na América do Sul, por exemplo, acomete em média 85 pessoas a cada 100.000 (NG et al., 2017).

Há uma escassez de informações sobre as taxas de prevalência da DII pediátrica em países em desenvolvimento. Em 2016, nos EUA, a prevalência geral da DII na população pediátrica foi de 77 por 100.000 habitantes. Sendo 45,9 para doença de Crohn, 21,6 para retocolite ulcerativa e 9,3 para colite indeterminada (YE et al., 2020; BENCHIMOL et al., 2011).

A literatura nos mostra que a incidência da DII pediátrica está aumentando rapidamente, englobando 25 a 30% de todos pacientes com DII, sendo que, dos percentuais mencionados, entre 4 a 10% compreendem a faixa de idade de início muito precoce. No Brasil é estimado um crescimento anual de 11% na doença de Crohn e 15% na colite ulcerativa. (GEDIIB, 2019; HEYMAN, KIRSCHNER, GOLD et al., 2015; KELSEN et al., 2020).

2.2 ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da DII permanece desconhecida; embora avanços importantes tenham sido feitos. Todas as evidências atuais indicam que nos indivíduos geneticamente predispostos há alguma alteração imune na mucosa intestinal, e que quando associada a fatores ambientais e da microbiota do intestino desencadeariam uma resposta inflamatória exagerada e não controlada fisiologicamente (GEDIIB, 2019). Nas crianças menores de 6 anos denota-se que a contribuição genômica é mais relevante. Defeitos monogênicos, incluindo genes relacionados à imunodeficiência primária e processos de barreira intestinal foram detectados nessa faixa etária (KELSEN et al., 2020).

Estudos demonstram que mais de 150 loci genéticos contribuem para a hereditariedade da DII, abrangendo aproximadamente 300 genes candidatos potenciais, a esse grupo denominou-se doença poligênica clássica e atribuímos relevância à história familiar (GEDIIB, 2019). Porém há um raro grupo chamado de doenças monogênicas, que não possuem associação na história familiar, e está relacionado às crianças com menor idade. As etiologias monogênicas identificadas até o momento são: desregulação imunológica geral, defeitos de células T e B, defeitos fagocíticos, condições hiper e autoinflamatórias e disfunção da barreira epitelial, às vezes essas condições podem estar sobrepostas. Várias dessas condições monogênicas não respondem à terapia convencional e estão associadas a alta morbidade e mortalidade. Devido ao amplo espectro dessas doenças extremamente raras (aproximadamente 50 distúrbios genéticos), um diagnóstico correto é frequentemente um desafio e muitas vezes postergado (UHLING et al., 2014; CHARBIT-HENRION, PARLATO, HANEIN et al., 2018; KELSEN et al., 2020).

Os distúrbios genéticos que afetam a integridade da barreira intestinal incluem epidermólise bolhosa distrófica, síndrome de Kindler, diarreia familiar causada por mutações ativadoras dominantes na guanilato ciclase C, displasia ectodérmica ligada ao X e imunodeficiência e deficiência de ADAM 17 (UHLIG et al., 2014). Variantes em genes que afetam granulócitos neutrófilos (e outros fagócitos) predispõem à inflamação intestinal semelhante à DII. A doença granulomatosa crônica é caracterizada por defeitos genéticos em componentes do complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase do fagócito. Mutações

genéticas em todos componentes do fagócito NAPH oxidase estão associados à imunodeficiência e podem causar inflamação intestinal semelhante à da DII (UHLIG et al., 2014).

Dentre as doenças hiperinflamatórias e autoinflamatórias, tem-se a deficiência de mevalonato quinase, febre familiar do Mediterrâneo, Síndrome de Hermansky-Pudlak e Síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo 1 e tipo 2. Entre estas, a deficiência de mevalonato quinase é uma doença autoinflamatória prototípica, caracterizada por aumento da ativação da maspase-1 e subsequente ativação da IL-1 β . A inibição da sinalização de IL-1 β com anticorpos que bloqueiam IL-1 β ou antagonistas do receptor de IL-1 pode induzir remissão completa ou parcial nos pacientes, incluindo aqueles com DII de início muito precoce (FAVIERE, SCHULERT, 2016).

Múltiplos defeitos genéticos que alteram a seleção e ativação de células T ou B podem causar disfunção imunológica complexa, incluindo imunodeficiência e autoimunidade, bem como inflamação intestinal. Dentre eles a imunodeficiência comum variável, síndrome de hiper-imunoglobulina-IgG e IgM e síndrome de Wiskott (OUAHED et al., 2019).

Mutações de perda de função homozigótica em interleucina 10 (IL-10) foram os primeiros genes a serem identificados em crianças com idade muito precoce. Estão relacionados à inflamação grave, foliculite e doença perianal, principalmente na faixa etária neonatal e infantil, também estão associados à artrite e predisposição ao linfoma. Defeitos nas células T reguladoras podem ter uma variedade de doenças intestinais, incluindo colite grave. Múltiplos defeitos genéticos que afetam o desenvolvimento ou a função do sistema imune adaptativo têm sido associados à imunodeficiência combinada grave (UHLING et al., 2014; KELSEN et al., 2020).

Deve-se suspeitar de DII associada a defeitos monogênicos nas seguintes situações: idade de início muito precoce, história familiar de DII ou imunodeficiência em membros da família, infecções recorrentes ou atípicas, doença perianal de início muito precoce ou grave, DII muito grave ou sem resposta à terapia convencional, associação com quadros de autoimunidade, como por exemplo, artrite, colangite esclerosante primária e desenvolvimento precoce de tumores, como linfoma não Hodgkin (GEDIIB, 2019).

A análise genética é necessária para identificar a causa do distúrbio e oferecer ao paciente opções de tratamento adequados, que incluem terapia médica, cirurgia ou transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Além disso, o diagnóstico com base na análise genética pode levar ao aconselhamento genético para os familiares dos pacientes (LEVINE et al., 2014).

2.3 CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a classificação de Paris, que se refere à classificação de Montreal modificada, a DII pediátrica divide-se em dois grupos: Aqueles menores de 10 anos em “A1a” e os com idade entre 10 a 17 anos em “A1b”. Esta reclassificação fundamenta-se em vários achados que apontam que crianças diagnosticadas com DII antes dos 10 anos de idade, desenvolvem um fenótipo de doença diferente de adolescentes e adultos, como, maior agressividade e propensão para maior extensão da doença (LEVINE et al., 2014). Há também uma subdivisão: DII de início precoce (<10 anos), DII de início muito precoce (<6 anos), DII infantil (<2 anos), e DII neonatal (até 28 dias de vida) (KELSEN et al., 2020; GEDIIB, 2019).

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A manifestação clínica da DII pode ser variável, a depender de sua localização e extensão. Devido à semelhança das manifestações entre DC e RCU, muitas vezes a criança é classificada como uma delas, mas posteriormente pode mudar de classificação, principalmente no primeiro ano de diagnóstico da doença (cerca de 40% dos pacientes) (MORAN, 2017). Um dos sintomas em crianças com doença com início de idade atípica é a dor/desconforto abdominal. Também podem estar presentes outros sintomas como atraso de crescimento, hematoquezia e doença perianal. Um recente estudo brasileiro reforçou a alta prevalência de diarreia com sangue nesses pacientes, que reflete a localização colônica (mais frequente em crianças). Dados apontam para uma apresentação mais extensa e agressiva da doença, assim como maior risco de complicações, o que afeta fortemente a morbidade e a mortalidade dos pacientes (LEVINE et al., 2012; KAPPELMAN,

GRAND, 2008; MAMULA et al., 2002; IBD, 2005; GEDIIB,2019; PENATTI et al., 2021).

Na colite ulcerativa o sintoma mais comum é a diarreia com sangue. A RCU é caracterizada por um processo inflamatório que afeta exclusivamente o cólon, apresenta inflamação contínua da mucosa, começando distalmente ao reto, de forma contínua e simétrica, poupando o intestino delgado. Na macroscopia encontramos achados como eritema, mucosa friável, exsudato e pequenas úlceras superficiais. Sinais de cronicidade como desordem na arquitetura da cripta são bons preditores de DII (LEVINE et al., 2014; IBD, 2005; SELDENRIJK et al., 1991). Na faixa etária de menores de 10 anos pode haver apresentações atípicas, como mucosa retal preservada macroscopicamente, úlceras no estômago isoladas e não serpiginosas, cripta com arquitetura normal, e na biópsia pode haver ausência de sinais crônicos (IBD, 2005, PAUL et al., 2006; LEVINE et al., 2014).

Na doença de Crohn, como sintomas mais comuns tem-se dor abdominal, atraso de crescimento, diarreia, anemia e febre. A clássica “tríade” de dor abdominal, diarreia e perda de peso estão presentes em somente 25% dos pacientes pediátricos. Nos pacientes em idade atípica a perda de peso é frequente como sintoma na primeira consulta, indicando comprometimento nutricional importante. Falta de crescimento, na apresentação é indicativo de um diagnóstico final de DC ou CI. A DC é caracterizada por atingir qualquer parte do trato digestivo, da boca ao ânus, de forma focal, segmentar e descontínua, embora as localizações mais comuns sejam o íleo terminal e vários segmentos do cólon. Nessa doença, o processo inflamatório pode acometer toda a espessura da parede do trato digestivo, desde a mucosa até a serosa, com conseqüente aparecimento de fissuras, fístulas ou abscessos. Na macroscopia encontramos úlceras aftosas, lineares, serpiginosa, quando cercam áreas de mucosa normal, são denominadas “em aspecto de pedras de calçamento”. Na histologia a presença de granuloma não caseoso é patognomônico, porém infrequente, também podemos encontrar criptas rotas (SELDENRIJK et al., 1991; MAMULA et al., 2002; GUPTA et al., 2006; LEVINE et al., 2014).

2.5 DIAGNÓSTICO

Em crianças com suspeita de DII, outras infecções intestinais devem ser descartadas, sendo necessário a pesquisa de bactérias, incluindo *Clostridium difficile* e pesquisa de parasitas em regiões endêmicas. Com respeito aos exames laboratoriais incluem-se hemograma, marcador inflamatório (PCR, VHS e calprotectina, sendo essa última superior aos outros), albumina, transaminases e gama-GT, lembrando que exames normais não excluem o diagnóstico. Mesmo que a maioria das vezes os marcadores sorológicos (ASCA e pANCA) estejam negativos, é importante dosar para a diferenciação entre DC e RCU (GEDIIB, 2019; MAGRO et al., 2013; SACHARBIOMARKERS, 2011).

O exame de calprotectina fecal é superior a qualquer marcador inflamatório sérico, como PCR e VHS, para detecção de inflamação intestinal. É extremamente sensível para identificar inflamação da mucosa, porém não são específicos para DII. A calprotectina fecal é uma proteína ligadora de cálcio e zinco, presente nos granulócitos, e sua quantidade nas fezes depende da migração de neutrófilos da parede intestinal inflamada para a mucosa. Níveis normais ($< 50 \mu\text{g/g}$) de calprotectina fecal sugerem baixa probabilidade de doença em atividade no intestino delgado e cólon, já valores superiores a $150 \mu\text{g/g}$ são sugestivos de doença orgânica e sugerem realização de colonoscopia (MOSLI et al., 2015; LASSON et al., 2015; WEINSTEIN-NAKAR et al, 2018).

A esofagogastroduodenoscopia (EGD) e ileocolonoscopia com múltiplas biópsias devem ser realizadas, pois os achados macroscópicos e histológicos são o padrão ouro para o diagnóstico. Dentre os exames de imagem, a enterorressonância é a mais indicada (GEDIIB, 2019; JUNG, 2012; SACHARBIOMARKERS, 2011). Infelizmente, a confirmação histológica nem sempre pode ser obtida no início do curso da doença, atrasando o diagnóstico e o tratamento e, em última análise, o potencial de crescimento ideal e a qualidade de vida da criança.

Os estudos imunológicos devem ser realizados em todas as crianças com doença de início muito precoce e incluem avaliação da imunidade humoral e deficiência de anticorpos, portanto é importante a coleta de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), subclasses IgG, quantificação de linfócitos T e subpopulação: CD3, CD4 e CD8, quantificação dos linfócitos B, resposta de anticorpos contra antígenos

das vacinas (que buscarão defeitos de memória), complemento total, C3, C4 e CH50, entre outros, e investigação genética, como a IL-10 (GEDIIB, 2019; KELSEN et al., 2020; MUISE et al., 2012).

Um recente estudo identificou que o aumento da ferritina sérica e da IL-10 são indicadores úteis para o diagnóstico precoce de crianças jovens e defeitos monogênicos (SU et al., 2021). Dentre as características patológicas que parecem estar associadas a defeitos monogênicos temos infiltrados eosinofílicos, atrofia vilosa e aumento de linfócitos intraepiteliais (KELSEN et al., 2020)

2.6 TRATAMENTO

O objetivo terapêutico é a modificação da história natural da doença, por meio da cicatrização da mucosa e a escolha do tratamento depende da gravidade e forma de apresentação. A nutrição enteral exclusiva (EEN) é recomendada como tratamento de primeira linha para indução da remissão em casos de crianças com DC luminal ativa, no entanto não há dados firmes sobre a eficácia da EEN na pancolite de Crohn isolada grave e nas doenças orais ou perianais isoladas. Os corticosteroides são potentes anti-inflamatórios usados na indução da remissão tanto em paciente com RCU como em DC, porém não devem ser usados como terapia de manutenção, em relação aos efeitos colaterais pode ocorrer supressão adrenal e atraso de crescimento. Os aminossalicilatos (Mesalazina e Sulfassalazina) são recomendados como terapia de primeira linha para remissão e manutenção na RCU leve a moderada, em especial, a sulfassalazina deve ser considerada como droga de escolha na artrite periférica por RCU, sendo usados na DC somente em casos muito leves, eventos adversos graves são raros e incluem complicações renais, pancreáticas e cardíacas. Os antibióticos (Metronidazol, Ciprofloxacino) são recomendados quando há doença fistulizante perianal. Outro grupo de medicamento usado na manutenção da remissão da doença são as Tiopurinas (Azatiopirina ou 6-mercaptopurina), que são usadas nos casos de RCU corticodependentes ou com recidiva frequente, e na DC em crianças com risco de desfecho ruim da doença, podem apresentar como efeito colateral hepatotoxicidade e mielossupressão. O Metrotrexato (efetivo no tratamento da artrite reumatoide) passou a ser usado na manutenção da remissão da DC refratária e nos pacientes com DII associada a

artrite, efeitos adversos como vômitos e aumento de transaminases são comuns. E por último a classe dos imunobiológicos, representada pela terapia anti-TNF (fator de necrose tumoral) que pode ser utilizada nas formas graves e refratárias da doença inflamatória intestinal, seu uso aumenta o risco de infecções oportunistas, como por exemplo, infecções fúngicas invasivas e reativação da tuberculose latente (TURNERD et al., 2012; GEDIIB, 2019; RUEMMELE et al., 2014). É importante que a escolha medicamentosa seja individualizada, realizada de forma escalonada, afim de minimizar efeitos adversos, contribuindo para o crescimento adequado, diminuindo complicações e melhorando a qualidade de vida do pequeno paciente.

2.7 ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA

A gravidade da doença de Crohn e da colite ulcerativa podem ser monitoradas com emprego dos índices de atividade da doença, como o índice pediátrico de atividade da doença de Crohn (PCDAI) para a DC e o índice pediátrico de atividade da colite ulcerativa (PUCAI) para a CU. O PCDAI é calculado segundo os seguintes parâmetros: sinais e sintomas subjetivos (dor abdominal, frequência de evacuações por dia, estado geral), exame físico (peso, altura, presença de massa abdominal, fístula ou fissura anal e manifestações extra-intestinais) e três exames laboratoriais comuns (hematócrito, velocidade de hemossedimentação e albumina). A pontuação podia variar de zero a 100 pontos (Tabela 1). De acordo com a soma dos pontos, os pacientes são classificados em: 0 a 10: sem atividade inflamatória, 11 a 30: atividade inflamatória leve e > 30: atividade inflamatória moderada ou grave (SHAOUL, DIA, 2021).

O PUCAI é não invasivo, exigindo a aplicação de um questionário abordando a presença de sinais e sintomas. Avalia dor abdominal, sangramento retal, consistência das fezes na maioria das evacuações, número de evacuações por 24 horas, evacuações noturnas e nível de atividade (Tabela 2). Escores ≥ 65 indicam atividade grave, de 35 a 64, atividade moderada, de 10 a 34, atividade leve e <10 ausência de atividade (SHAOUL, DIA, 2021).

Tabela 1 – Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Item	Pontos
Dor abdominal	
Nenhuma	0
Leve (episódios rápidos, não interfere nas atividades diárias)	5
Moderada/grave (frequente/persistente, interfere nas atividades diárias)	10
Funcionalidade do paciente/ Bem-estar geral (última semana)	
Nenhuma limitação / bem	0
Dificuldades ocasionais em manter atividades adequadas para a idade/ Abaixo da média	5
Limitações frequentes das atividades/ muito ruim	10
Evacuações	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10
Peso	
Ganho de peso ou perda de peso voluntária	0
Perda de peso involuntária 1-9%	5
Perda de peso involuntária > 10%	10
Estatura (ao diagnóstico) / velocidade de crescimento (seguimento)	
<1 canal de percentil de decréscimo/ \geq -1 desvio-padrão	0
\geq 1 a <2 canais de percentil de decréscimo / <-1 e >-2 desvio-padrão	5
> 2 canais de percentil de decréscimo/ \leq -2 desvio-padrão	10
Abdome	
Sem sensibilidade abdominal, sem massa	0
Sensibilidade abdominal ou massa sem sensibilidade abdominal	5
Sensibilidade abdominal, defesa involuntária, massa de contornos definidos	10
Doença perianal	
Nenhuma, plicoma assintomático	0
1-2 fistulas 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 11-19 anos (menina) 11-14 anos (menino) 15-19 anos (menino)				
$\geq 33\%$	$\geq 34\%$	$\geq 35\%$	$\geq 37\%$	0
28-32%	29-33%	30-34%	32-36%	2,5
$< 28\%$	$< 29\%$	$< 30\%$	$< 32\%$	5
VHS				
≤ 20 mm/hr				0
20-50 mm/hr				2,5
> 50 mm/hr				5
Albumina				
$\geq 3,5$ g/dL				0
3,1-3,4 g/dL				5
$\leq 3,0$ g/dL				10
Soma dos pontos do PCDAI: 0-100: < 10 pontos: doença sem atividade; 11-30 pontos: doença leve; ≥ 31 pontos: doença moderada/grave				

Fonte: Melo et al. (2008)

Tabela 2 – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

Item	Pontos
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
Soma dos pontos do PUCAI: 0-85 < 10 pontos: doença em remissão; 10-34 pontos: doença leve; 35-64 pontos: doença moderada; ≥ 65 pontos: doença grave	

Fonte: Melo et al. (2008)

Estes índices de atividade de doença são úteis para avaliar a gravidade das doenças inflamatórias intestinais durante o acompanhamento dos pacientes.

2.8 METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado de acordo com a resolução 510/16 das diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo CAPE, CEP-UFGD. O termo de assentimento e consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido da criança e dos pais ou responsáveis legais da criança, após esclarecimento em relação ao trabalho proposto.

Trata-se de um relato de caso de uma criança de 1 ano de idade admitida no HU-UFGD em Setembro de 2019 e em seguimento ambulatorial desde então. Após aprovação do CEP e obtenção do termo de assentimento livre, realizou-se a revisão do prontuário médico, dados da admissão, exames laboratoriais e de imagem, tratamento, evolução, condições da alta e acompanhamento em ambulatório especializado de gastropediatria do HU-UFGD.

Efetuu-se revisão da literatura médica a respeito do tema, onde foram utilizados bancos de dados indexados no Pubmed, SciELO e Bireme conforme os critérios de seleção, artigos descritos e organizados em português e inglês, usando, como termos de busca: “doença inflamatória intestinal”, “pediatria”, “crianças” e “início precoce”.

3 RELATO DE CASO

Paciente de 1 ano e 10 meses de idade, do sexo feminino, encaminhada ao Hospital Universitário da UFGD devido quadro de diarreia com sete dias de evolução, tendo presença de sangue vivo misturado às fezes, em média 3 a 4 vezes ao dia, com odor pútrido e dor abdominal. Referiu também febre recorrente (sem causa aparente) e anemia há dois meses. Evoluiu com artralgia em joelho direito (sem história de trauma) e úlceras orais como sintomas associados. Tinha como antecedente pessoal uma internação aos 8 meses de idade devido à diarreia e outra internação devido a quadro febril e infecção urinária.

Ao exame físico apresentava-se hemodinamicamente estável, hipocorada (+/+4), hidratada, afebril, abdome levemente distendido, RHA+, não-doloroso à palpação superficial e profunda; fígado palpável há 2 cm do rebordo costal direito e baço palpável há 5 cm do rebordo costal esquerdo, sem sinais de defesa e irritação. Edema discreto em joelho direito, mole, sem hiperemia, mas com dor à mobilização ativa, sem crepitação. Não havia quaisquer alterações de pele perceptíveis e sem evidências de gânglios palpáveis. Ao exame de fundo de olho sem presença de uveíte. Na antropometria, o peso foi de 9,400 kg (-1,36 escore z), estatura 79 cm (-1,81 escore z) e índice de massa corporal de 15,06 (- 0,34 escore z).

Foram solicitados exames laboratoriais (Tabela 3) que evidenciaram anemia e marcador inflamatório aumentado; exames de imagem, em que a ultrassonografia abdominal apresentou rins e vias urinárias sem evidências de anormalidade; Tomografia computadorizada de abdome e pelve onde fígado e baço tinham volume aumentados, porém o restante estava sem alterações. Na primeira EDA com biópsia observou-se gastrite enantematosa discreta de antro com biópsia normal; na primeira EDB com biópsia havia presença de fezes formadas e sólidas, progressão do aparelho até o terço médio do sigmoide e a biópsia sem alterações. No RX de quadris e joelhos não foram verificadas alterações. Em segunda EDA com biópsia, o esôfago, estômago, e duodeno estavam normais do ponto de vista endoscópico; no anatomopatológico apresentou fragmentos de mucosa gástrica sem alterações histológicas significativas. Na segunda EDB com biópsia foram verificadas úlceras aftoides, maiores e menores, uma na válvula ileocecal e outras em todo cólon e reto em atividade de moderada intensidade de intestino grosso, com uma

fissura anal na linha média posterior. No anatomopatológico haviam fragmentos de mucosa com padrão de intestino grosso exibindo colite crônica moderada em atividade moderada, e presença de microabscessos de cripta. Retite crônica inespecífica discreta, em atividade discreta e hiperplasia focal dos folículos linfoides (Figuras 1 e 2).

Foi, então, confirmado o diagnóstico de DII, Colite indeterminada – pancolônica. Iniciou-se indução de remissão com Prednisona 20mg/dia (em doses regressivas) associado a Mesalazina 800 mg/dia e terapêutica com Azatioprina 25 mg/dia (apresentava calprotectina fecal no valor de 1013). Porém devido à paciente apresentar leucopenia, a Azatioprina foi suspensa. Após a interrupção da Azatioprina apresentou recaídas com episódios recorrentes de febre, diarreia, dor abdominal, artralgia no joelho direito e calprotectina fecal no valor de 317. Optou-se, por aumentar a dose de Prednisona para 40 mg/dia (e de depois regressão gradativa), substituição da Mesalazina pela Sulfassalazina 1000mg/dia, na tentativa de melhor resposta no controle da artralgia.

Paciente evoluiu com internação nesse serviço devido a quadro de febre e cefaleia de 4 dias de evolução, associado a êmese, adinamia e exantema maculopapular difuso pruriginoso de 1 dia de evolução. Suspeitou-se de dengue (região endêmica) e também de reação adversa a Sulfassalazina (Iniciado a medicação faziam 4 dias); assim foram solicitados exames laboratoriais (Tabela 4) que evidenciaram plaquetopenia e leucopenia, realizado suporte clínico, suspenso a Sulfassalazina, retornado o uso da Mesalazina. A paciente apresentou melhora e recebeu alta.

No retorno ambulatorial foi solicitado dosagem do nível de atividade de Tiopurina Metil Transferase- TPMT, com resultado de 51 (boa atividade), foi então iniciado novamente Azatioprina 25mg/dia e reduzido a dose de prednisona até 5mg/dia.

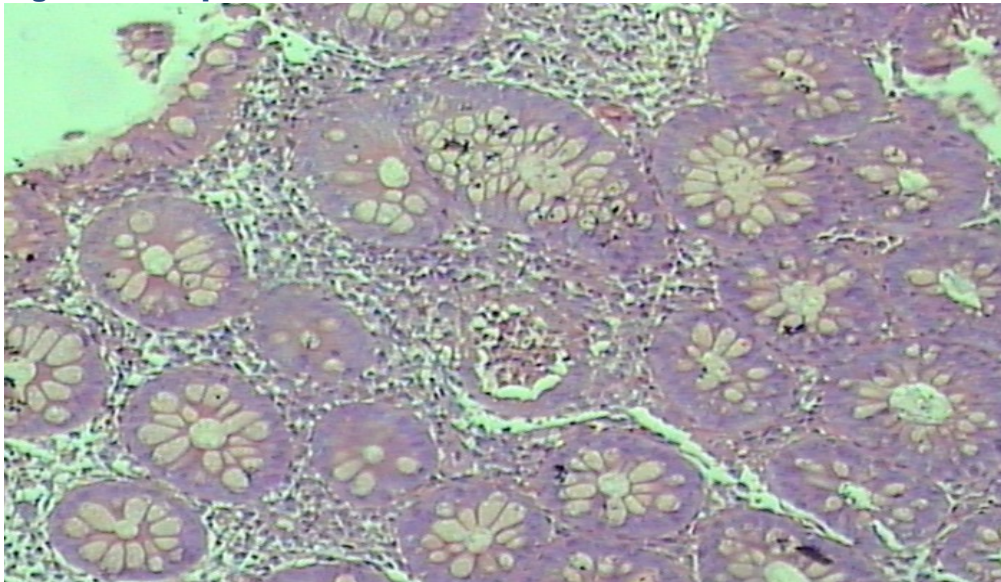
Mantém seguimento com Gastroenterologia Pediátrica, aguardando, interconsulta com imunologista como parte de investigação de imunodeficiência, associada a DII de início precoce.

Tabela 3 – Exames Laboratoriais

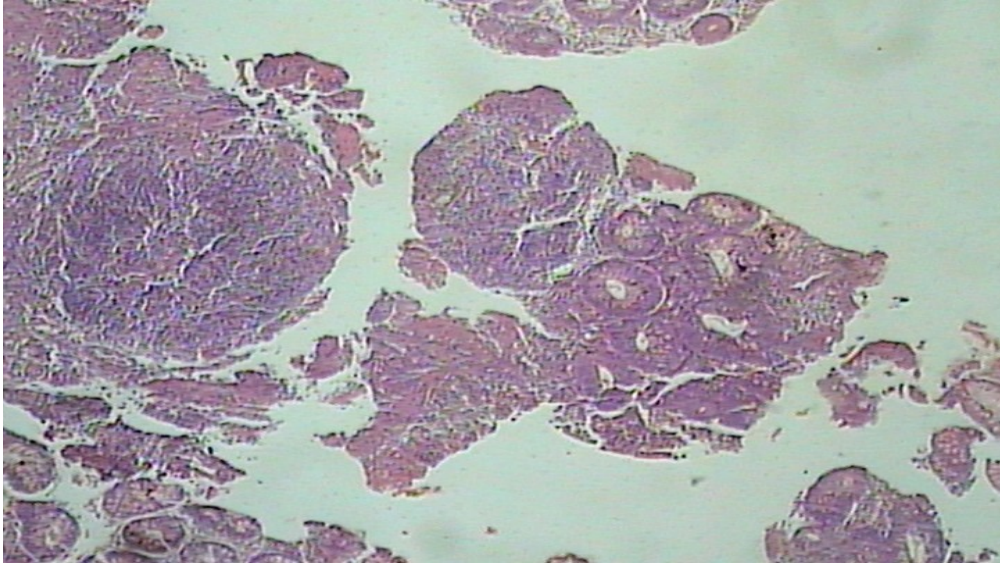
EXAMES	08/09/19	21/01/20	06/10/20	10/11/20	18/12/20	05/08/21	REFERÊNCIA
Hb	8	10.1	11.3	11.5	12.4	13.1	13.5 a 14.5
Ht	28,1	33	34	34,5	37.2	41	40 a 40
Plaquetas	153.000	172.000	107.000	135.000	139.000	167.000	150.000 a 450.000
Leucócitos	5.240	3.600	3.400	3.700	2.500	3.800	5.000 a 10.000
PCR	300,3	44	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	0 a 5
Albumina	3,41	4.3	3.6	-	4.3	3.92	3.5 a 5
VHS	20	12	-	-	12	-	0 a 10
Ferritina	55,8	-	90	-	-	-	7 a 140
Calprotectin a	-	84	392	1013	317	326	<50

Outros: Parasitológico de fezes: Ausente/ Pesquisa de leucócitos em fezes: Positivo/ Sangue oculto: Não reagente/ Coprocultura e urocultura: Não houve crescimento/ Clostridium Difficile Toxina A e B: Negativo/ PPD: Não reator/ HIV: Não reagente/ VDRL: Não reagente/ Citomegalovírus: Imune/ Herpes 1 e 2: Imune/ Rubéola: Imune/Toxoplasmose: Suscetível/ ASCA: Negativo/ C-ANCA e P - ANCA: Negativo

Fonte: Prontuário da paciente

Figura 1 – Biopsia da Válvula de íleo cecal + cólon direito

Fonte: Prontuário da paciente

Figura 2 – Biopsia de reto

Fonte: Prontuário da paciente

Tabela 4 – Exames Laboratoriais

EXAMES	04/03/21	11/03/21	REFERÊNCIA
Hb	11.4	10.8	13.5 a 14.5
Ht	33.4	32	40 a 40
Plaquetas	63.000	192.000	150.000 a 450.000
Leucócitos	3.430	4.640	5.000 a 10.000
Bastões	20	5	0 a 4
Neutrófilos	67	34	50 a 62
Linfócitos	8.2	46	18 a 36
PCR	250.3	2.6	0 a 5
Albumina	3.3	-	3.5 a 5
NS1 / IgM/ IgG Dengue	Não reagente	-	Não reagente
ASLO	2	-	<200
Fator reumatoide	7,6	-	<14
Fator antinuclear (HEP2)	Não reagente	-	Não reagente
CH50	106	-	>60
C3	86	-	90 a 170
C4	22	-	12 a 36
Outros: Toxoplasmose: suscetível/ Rubéola: Imune/ Citomegalovírus: Imune/ Sífilis: Não reagente/ Parvovírus B19: Suscetível/ Urocultura e Hemocultura: Negativos			

Fonte: Prontuário da paciente

3.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença inflamatória intestinal (DII), representada principalmente pela doença de Crohn e colite ulcerativa, constitui um problema crescente em pediatria. As causas para o aumento da incidência não são claras. Fatores como nutrição (incluindo amamentação), estilo de vida, microbiota intestinal e predisposição genética, bem como fatores de risco ambientais, podem desempenhar um papel na patogênese da DII.

A colite na infância abrange um grupo etiológico variado, sendo que a causa mais comum é a infecciosa. A colite infecciosa está associada na maioria das vezes a presença de febre e da identificação de bactérias na coprocultura ou parasitas em exame parasitológico de fezes. Na ausência de processo infeccioso, faz-se necessário afastar a possibilidade de doença inflamatória intestinal (GEDIIB, 2019; MAGRO et al., 2013).

A forma de apresentação clínica depende da localização e extensão da doença. Os sintomas mais frequentes são dor abdominal e diarreia com sangue. Também podem ocorrer: atraso de crescimento, anemia e febre. Manifestações extraintestinais podem estar presentes ao diagnóstico em 6% a 23% das crianças (LEVINE et al., 2012; MAMULA et al., 2002; IBD, 2000).

No caso clínico em questão, a paciente apresentou coprocultura negativa, parasitológico de fezes negativo, assim como pesquisa para *Clostridium Difficile* negativa. Considerando a intensidade dos sintomas (diarreia com presença de sangue, dor abdominal, febre recorrente e anemia), associado a sintomas extraintestinais (artralgia e úlceras orais) aprofundou-se então a investigação para DII. Lembrando que a identificação de um patógeno na pesquisa de fezes, não exclui necessariamente o diagnóstico.

No caso relatado a duração entre o período do início dos sintomas e o diagnóstico de DII foi de aproximadamente 7 meses, o que é consistente com o período observado em um estudo realizado no Brasil. (FIGUEREDO et al., 2004). Vários fatores corroboram para esse resultado, entre eles, dificuldade de acesso aos serviços de saúde especializados e à exames de alta complexidade, o que leva a um maior atraso no diagnóstico.

A maioria dos estudos na literatura utiliza a altura abaixo do terceiro percentil como definição para falha de crescimento. O atraso do crescimento no momento do diagnóstico varia em 10 a 56% nos pacientes com DC e 0 a 10% nos pacientes com RCU. Apenas um estudo avaliou a deficiência de crescimento em pacientes com CI, e revelou que 18% apresentavam falha de crescimento. A paciente do caso em questão apresentava escore Z-1,8 para estatura, não apresentando, portanto, atraso importante no crescimento (ABRAHAM et al., 2012).

Dentre os marcadores sorológicos, a literatura nos relata que o anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) é encontrado mais frequentemente em DC (50-70%), assim como, o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (PANCA) é mais comum na RCU (60-70%) (LEVINE et al., 2014). Na colite indeterminada um número significativo de pacientes parece ter sorologia negativa, assim como a paciente do caso mencionado.

A calprotectina fecal é superior a qualquer marcador sanguíneo para a detecção de inflamação intestinal, valores superiores a 150 µg/g são sugestivos de doença orgânica (LEVINE et al., 2014). Dado esse observado na paciente acima, em que o resultado de calprotectina alcançou o valor de até 1013.

A EDA e EDB com múltiplas biópsias são recomendadas como exame inicial para todas crianças com suspeita de DII. No relato em questão, a macroscopia mostrou úlceras aftoides (uma na válvula ileocecal, outras em todo cólon e reto), que são comuns na DC, porém, é uma das manifestações atípicas da RCU, sendo igualmente um dos critérios de CI. Também apresentou fissura anal na linha média posterior, achado típico da DC. Na microscopia foram observados colite e retite crônica e microabscessos de cripta, que são achados comuns na RCU.

Devido a sobreposição de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, mesmo após uma investigação completa, tornou incerto a diferenciação entre RCU e DC, foi utilizado o sistema de pontuação presente no guideline da ESPGHAN e assim classificada como CI. (LEVINE et al., 2014)

O tratamento para colite indeterminada deve seguir o tratamento da colite ulcerativa (TURNER et al., 2018). Na paciente em questão foi então iniciado Prednisona e Mesalazina associado com Azatioprina. Porém devido a leucopenia foi suspenso essa última. Segundo Turner et al. (2018), dentre os efeitos adversos da Azatioprina, a leucopenia está presente em 5%, sendo que nesses casos é

pertinente dosar o nível de atividade de Tiopurina Metil Transferase- TPMT. A paciente do caso teve um resultado de 51 (boa atividade).

Após a interrupção da Azatioprina apresentou recaídas e artralgia no joelho, foi então realizado a substituição da Mesalazina pela Sulfassalazina, já que a mesma deve ser considerada como tratamento de primeira linha para artrite periférica (TURNER et al., 2018).

Dentre as possíveis associações com medicação imunossupressora e predisposição às infecções, Carvalho et al. (2016), descrevem um caso de febre hemorrágica da dengue em uma criança com doença de Crohn de início precoce sob tratamento imunossupressor.

A febre hemorrágica por dengue (FHD) geralmente ocorre em indivíduos que foram infectados com o vírus da dengue e atualmente estão infectados com um sorotipo diferente do vírus. A ocorrência e a gravidade da FHD também são influenciadas por certos polimorfismos genéticos envolvendo genes de citocinas e sorotipo viral. Foi relatado que monócitos infectados pelo vírus da dengue e células endoteliais produzem múltiplas citocinas, especialmente fatores de necrose tumoral (TNF). Essa citocina tem uma atividade bem conhecida na indução de extravasamento plasmático (CARVALHO et al., 2016; GREEN 2006, RAHIER et al., 2009; ROTHMAN, 2006).

A paciente do relato de caso preenchia critério clínico e laboratorial para o diagnóstico de dengue, porém teve negativo tanto o exame de proteína não estrutural 1 do vírus, como também IgM e IgG. Não foi possível afirmar de forma definitiva que a paciente teve infecção por dengue ou, se tratou de reação adversa à medicação (sulfassalazina).

CONCLUSÃO

A DII é causada por uma resposta imune inapropriada da mucosa à microflora intestinal em hospedeiros geneticamente predispostos. Fato relevante é que a DII tem se manifestado cada vez mais precocemente, acometendo crianças tão jovens quanto 1 ano de idade ou menos, como no caso apresentado. Tal mudança de paradigma acrescenta novos desafios ao diagnóstico e tratamento da DII visto que em idades precoces ocorre uma interface de sinais e sintomas com quadros genéticos raros, de terapêutica e prognóstico diverso.

A natureza crônica do processo inflamatório e a variedade de seus sintomas clínicos podem ser especialmente prejudiciais para o desenvolvimento físico, social e acadêmico das crianças.

O tratamento medicamentoso apresenta alternativas seguras, visando a remissão de sintomas e a manutenção clínica, laboratorial e endoscópica; melhorando a qualidade de vida, restaurando o crescimento e evitando complicações.

Portanto, trata-se de uma doença desafiadora, que merece ser lembrada como diagnóstico diferencial em idades cada vez mais precoces, exigindo alto índice de suspeição do médico assistente bem como acompanhamento específico e regular.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM BINCY P, MEHTA SEENA, ELSERAG EL HASHEM B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, p. 581-589, 2012.
2. BENCHIMOL EI, FORTINSKY KJ, GOZDYRA P, VAN DEN HEUVEL M, VAN LIMBERGEN J, GRIFFITHS AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 17, n. 1, p. 423-439, 2011.
3. CARVALHO MA, DIAS JT, SATRAPA D, SILVA, RENATO GSC, MACHADO NC. Dengue hemorrhagic fever in a child with early-onset fistulizing Crohn's disease under treatment with infliximab and azathioprine. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 62, e. 1, p. 7-9, Janeiro 2016.
4. ABRAHAM BINCY P, MEHTA SEENA, ELSERAG EL HASHEM B, FAVIER L, SCHULERT GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. **Appl Clin Genet.**, v. 9, p. 101-110, 2016.
5. FIGUEREDO, A. A. et al. Colite ulcerativa inespecífica em crianças e adolescentes: análise de casuística. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 4, n. 3, p. 309-315, 2004
6. GEDIIB – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. **Doença inflamatória intestinal em Pediatria**. São Paulo: Mazzoni, 2019.
7. GREEN S, ROTHMAN A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. **Curr Opin Infect Dis.**, v. 19, n. 5, p. 429-436, 2006.
8. GUPTA N, BOSTROM AG, KIRSCHNER BS, COHEN SA, ABRAMSON O, FERRY GD, GOLD BD, WINTER HS, BALDASSANO RN, SMITH T, HEYMAN MB. Presentation and course of disease at onset - compared to late-onset pediatric Crohn's disease. **Am J Gastroenterol**, v. 103, n. 8, p. 2092-2098, 2008.
9. IBD Working group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. **JPGN**, v. 41, p. 1-7, 2005.
10. JUNG AS. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: what is the role of colonoscopy. **Clin Endosc.**, v. 45, n. 2, p. 254-262, Setembro de 2012.
11. KAPPELMAN MD, GRAND RJ. Does inflammatory bowel disease develop in babies? **Inflamm Bowel Dis.**, v. 14, n. 2, S6 - S8, 2008.
12. KELSEN JR, SULLIVAN KE, RABIZADEH S, SINGH N, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position paper on the Evaluation and Management of Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. **JPGN**, v.70, n. 3, p. 389-403, 2020.
13. LASSON A, STOTZER PO, ÖHMAN L, ISAKSSON S, SAPNARA M, STRID H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. **J Crohns Colitis.**, v. 9, n. 1, p. 26-32, 2015.
14. LEVINE A, GRIFFITHS A, MARKOWITZ J, WILSON DC, TURNER D, RUSSEL RK, et al. Pediatric modification of the Montreal Classification for inflammatory bowel disease: The Paris Classification. **Inflammatory Bowel Disorder**, v. 17, p. 1314-1321, 2012.

15. LEVINE A, KOLETZKO Y, TURNER Z, ESCHER JC, CUCCHIARA S, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. **JPGN**, v.58, n. 6, p. 795-806, 2014.
16. MAMULA P, TELEGA GW, MARKOWITZ JE, BROWN KA, RUSSO PA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age or younger. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 8, p. 2005-2010, 2002.
17. MELO MCB, GAZZINELLI BF, OLIVEIRA APP, FERREIRA AR, FAGUNDES EDT et al. Doença inflamatória intestinal na infância. **RMMG**, v. 26, s. 2, 2008.
18. MORAN CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. **Semi Pediatr Surg.**, v. 26, n. 6, p. 356-359, dez 2017.
19. MOSLI MH, ZOU G, GARG SK, FEAGAN SG, MACDONALD JK, CHANDE N et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol.**, v. 110, n. 6, p. 802-819, 2015.
20. MUISE AM, SNAPPER SB, KUGATHASAN S. The age of gene discovery in very Early on set inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 143, n. 2, p. 285-288, 2012.
21. NEGOI I, NGUYEN TH, NGUYEN C et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 5, p. 17-30, jan. 2020.
22. NG SC, SHI HY, HAMIDI N, UNDERWOOD FE, TANG W et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet**, v. 23, n. 390, p. 2769-2778, 2020.
23. OUAHED J, SPENCER E, KOTLARZ D, SHOUVAL DS, KOWALIK M, PENG M et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 26, n. 6, p. 820-841, 2019.
24. PAUL T, BIRNBAUM A, PAL DK, PITTMAN N, CEBALLOS C, LELEIKO NS, BENKOV K. Distinct phenotype of inflammatory bowel disease in early childhood. **J Clin Gastroenterol.**, v. 40, n. 7, p. 583-586, 2006.
25. PENATTI DA, MACHADO NC, CARVALHOMA, RODRIGUESMAM. Clinical characteristics and outcomes of very early-onset inflammatory bowel disease in Brazilian children. **JPGN Reports**, v. 2, e. 1, p. 32, 2021.
26. RAHIER JF, BEN-HORIN S, CHOWERS Y, CONLON C, MUNTER PDE, D'HAENS G, et al. Evidence-Based European Consensus on Prevention, Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Inflammatory Bowel Diseases. **Colitis J Crohns**, v. 3, n. 2, p. 47-91, 2009.
27. RUEMMELE FM, VERES G, KOLHO KL, GRIFFITHS A, LEVINE A, ESCHER JC, DIAS JÁ, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. **Journal of Crohn's Colitis**, v. 8, p. 1173-1207, 2014.
28. SACHARBIOMARKERS DB. Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: a “non-systematic” review. **Inflamm Bowel Dis.**, n. 20, p. 2511-2518, 2011.
29. SELDENRIJK CA, MORSON BC, MEUWISSEN SGM, SCHIPPER NW, LINDEMAN J, MEIJER CJLM. Histopathological evaluation of colon mucosa

- biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. **Intestine**, n. 32, p. 1514-1520, 1991.
30. SHAOUL R, DIA AS. An Overview of Tools for Scoring Severity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. **Front Pediatr.**, v. 9, n. 61, a. 615216, 2021.
 31. SU W, YU S, XU S, WANG XW, et al. Valuable clinical indicators for identifying infantile-onset inflammatory bowel disease patients with monogenic diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v.27, p. 92-106, 2021.
 32. TURNER DAN, RUEMMELE, FRANK M, ORLANSKI-MEYER, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.67, p 257-291, 2018.
 33. TURNERD, LEVINE A, ESCHER J, GRIFFITHS A, RUSSELL RK, DIGNASS A. Treatment of pediatric ulcerative colitis: Evidence-based consensus guidelines from Joint ECCO and ESPGHAN. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, ed. 3, p. 340-361, 2012.
 34. UHLIG HH, SCHWERD T, KOLETZKO S, SHAH N, KAMMERMEIER J, ELKADRI A, OUAHED J, WILSON DC, TRAVIS SP, TURNER D, KLEIN C, SNAPPER SB, MUISE AM. The diagnostic approach for very early-onset monogenic inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 147, n. 5, p. 900-1007, 2014.
 35. WEINSTEIN-NAKAR I, FOCHT G, CHURCH P, WALTERS TD, ABITBOL G, ANUPINDI S et al.; Image Kids study group. Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 16, n. 7, p. 1089-1097, 2018.
 36. YE Y, MANNE S, TREEM WR, BENNETT D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates From Large National Databases in the United States, 2007-2016. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 4, n. 26, p. 619-625, 2020.