



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CARLOS MANUEL OLIVEIRA SOARES DA COSTA

**“AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN POR ECOGRAFIA COM CONTRASTE –
ASPETOS TÉCNICOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS”**

**“ASSESSMENT OF CROHN DISEASE BY CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND – TECHNICAL
ISSUES AND CLINICAL APPLICATIONS”**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE RADIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LUÍS MIGUEL CATARINO CURVO SEMEDO

ABRIL / 2020

**“AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN POR ECOGRAFIA COM CONTRASTE –
ASPETOS TÉCNICOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS”**

*“ASSESSMENT OF CROHN DISEASE BY CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND – TECHNICAL
ISSUES AND CLINICAL APPLICATIONS”*

Carlos Manuel Oliveira Soares da Costa

carlosmoscosta@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Luís Miguel Catarino Curvo Semedo

lmcsemedo@fmed.uc.pt

Doutorado pela Universidade de Coimbra

Professor Auxiliar de Radiologia

Serviço de Imagem Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ÍNDICE

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	1
RESUMO/ ABSTRACT	2
PALAVRAS-CHAVE/ KEYWORDS.....	2
INTRODUÇÃO	3
1) MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
2) RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	6
2.1) ASPETOS TÉCNICOS DA CEUS.....	6
2.2) CARACTERÍSTICAS DO CONTRASTE	8
2.3) APLICAÇÕES CLÍNICAS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA.....	9
2.4) APLICAÇÕES CLÍNICAS: AVALIAÇÃO DE COMPLICAÇÕES	16
2.4.1) ABCESSO E FLEIMÃO	16
2.4.2) DOENÇA FISTULIZANTE	19
2.5) APLICAÇÕES CLÍNICAS: AVALIAÇÃO DE DOENÇA ESTENOSANTE	21
2.6) APLICAÇÕES CLÍNICAS: RECIDIVA PÓS-OPERATÓRIA.....	26
2.7) APLICAÇÕES CLÍNICAS: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA.....	30
3) CONCLUSÃO	34
AGRADECIMENTOS.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

Abreviaturas e Acrónimos

AUC	Area Under the Curve
AUCWI	AUC during wash-in
AUCWO	AUC during wash-out
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound
CDAI	Crohn's Disease Activity
DC	Doença de Crohn
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECEV	Ecografia com Contraste Endovenoso
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
PCR	Proteína C-reativa
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
USGA	<i>Ultrasound Global Assessment of disease Activity</i>
VS	Velocidade de sedimentação

Abstract

Crohn's disease (CD) is a lifelong chronic inflammatory disease which affects mainly young adults. Recently, developments in ultrasound technology and the use of intravenous contrast agents have significantly increased the capacity to assess disease location, activity and complications, to distinguish between fibrotic and inflammatory segments, as well as to predict response to biological and immunosuppressive therapies. Recent inflammatory bowel disease's international guidelines underline the value of more frequent disease assessments and imaging surveillance, which must be safe, readily available and accurate, in order to guide treatment adjustments. Given the young age of majority of the patients and the need for regular assessments, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has emerged as a crucial imaging modality offering an appealing advantage over other techniques. The following review highlights the current role of CEUS in the assessment of CD.

Keywords: Crohn's disease; Contrast-enhanced ultrasound; Inflammatory bowel disease; Imaging; Small bowel

Resumo

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que atinge sobretudo adultos jovens. Recentemente, avanços tecnológicos nos equipamentos ecográficos e o surgimento de agentes de contraste endovenosos permitiram uma maior capacidade de localização, determinação da atividade inflamatória da doença, detecção de complicações, distinção entre segmentos inflamatórios e fibróticos, bem como na avaliação da resposta às mais recentes terapêuticas biológicas. As mais recentes guidelines internacionais sobre doenças inflamatórias crônicas destacam a importância de uma monitorização imagiológica regular da doença, que deve ser segura, eficaz e acessível. Dada a idade jovem da maioria dos doentes ao diagnóstico e a necessidade regular de avaliação imagiológica destes doentes, a ECEV têm conquistado um lugar de destaque entre outras modalidades imagiológicas, pelas inúmeras vantagens que apresenta. Estas revisões da literatura têm por objetivo realçar os mais recentes avanços nesta área e o papel da ECEV na avaliação do doente com doença de Crohn.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Doença inflamatória crônica; Ecografia com contraste endovenoso; Imagiologia; Intestino delgado

Introdução

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica idiopática com envolvimento multi-sistémico que afeta de uma forma descontínua em “skip lesions” qualquer parte do trato gastro-intestinal.¹ A prevalência de DC nos países Europeus varia de <10 a 150 por 100.000 habitantes.² Caracterizada por períodos de remissão alternados com períodos de exacerbação, a doença é localizada apenas ao intestino delgado em 30 a 40% dos doentes e destes o envolvimento do íleon terminal surge em 90%. O envolvimento do colón e do íleon ocorre em 40 a 55% dos doentes, e apenas numa minoria, 15 a 25%, a localização é apenas cólica.¹ Está claramente comprovada uma maior prevalência da doença em países desenvolvidos, mas a etiologia não está totalmente esclarecida apesar de já terem sido identificados alguns fatores genéticos e ambientais implicados na etiopatogenia da DC.³ A Doença de Crohn compreende uma variedade de complexos fenótipos em termos de apresentação inicial, localização da doença e comportamento. O sintoma mais frequentemente relatado é a diarreia crónica, acompanhada geralmente de dor abdominal, fadiga, anorexia, podendo ser palpada uma massa inflamatória. As manifestações extra-intestinais envolvendo articulações (artrites inflamatórias), globo ocular (uveítes) e cavidade oral (úlceras aftosas) podem mesmo surgir antes dos sintomas gastrointestinais.³ A investigação laboratorial concentra-se na procura de sinais agudos de resposta inflamatória, recorrendo ao hemograma com forma leucocitária, contagem de plaquetas e parâmetros inflamatórios como a PCR e VS. Achados como anemia e trombocitose são os parâmetros laboratoriais mais frequentemente encontrados aquando do diagnóstico de DC.³

À data do diagnóstico, 80% dos doentes tem menos de 40 anos e por isto torna-se premente uma procura ativa, pela comunidade científica, de metodologias de investigação diagnósticas e sobretudo de follow-up que diminuam a quantidade de radiação ionizante recebida por estes doentes.⁴ A Ecografia surge, então, como uma modalidade alternativa a métodos de imagem seccionais como a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), que são métodos frequentemente menos acessíveis, dispendiosos e no caso da TC com recurso a radiação ionizante. A ileonoscopia, apesar de ser o exame “gold-standard” no diagnóstico e na avaliação da severidade da Doença de Crohn, é um exame invasivo, com limitações na visualização da porção proximal do intestino delgado, do envolvimento transmural e/ou complicações adjacentes e em doentes com estenoses infranqueáveis pelo colonoscópio.^{5,6} Por seu turno, a Ecografia surge como um método pouco oneroso, não-invasivo, livre de radiação ionizante e seguro na avaliação da Doença de Crohn.⁷ Nos últimos anos, têm surgido avanços significativos na área da ecografia, entre eles o surgimento da ecografia com administração de contraste endovenoso (ECEV) que melhorou substancialmente várias vertentes da avaliação da DC, esbatendo algumas limitações que a ecografia convencional

apresentava.⁴ Recentemente, as guidelines das Sociedades Europeias de Ecografia em Medicina e da ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) consideram-na crucial na avaliação da atividade inflamatória da doença (figura 1), na diferenciação entre áreas de estenose fibróticas e inflamatórias, na caracterização de complicações da doença como abscessos e fistulas e na monitorização da resposta à terapêutica, demonstrando interessantes resultados em recentes meta-análises e revisões sistemáticas em todas estas vertentes, sendo inclusivamente superior em algumas delas em relação à TC, RM e métodos endoscópicos, outrora indiscutivelmente superiores no diagnóstico e follow-up da doença.^{5,6,8}

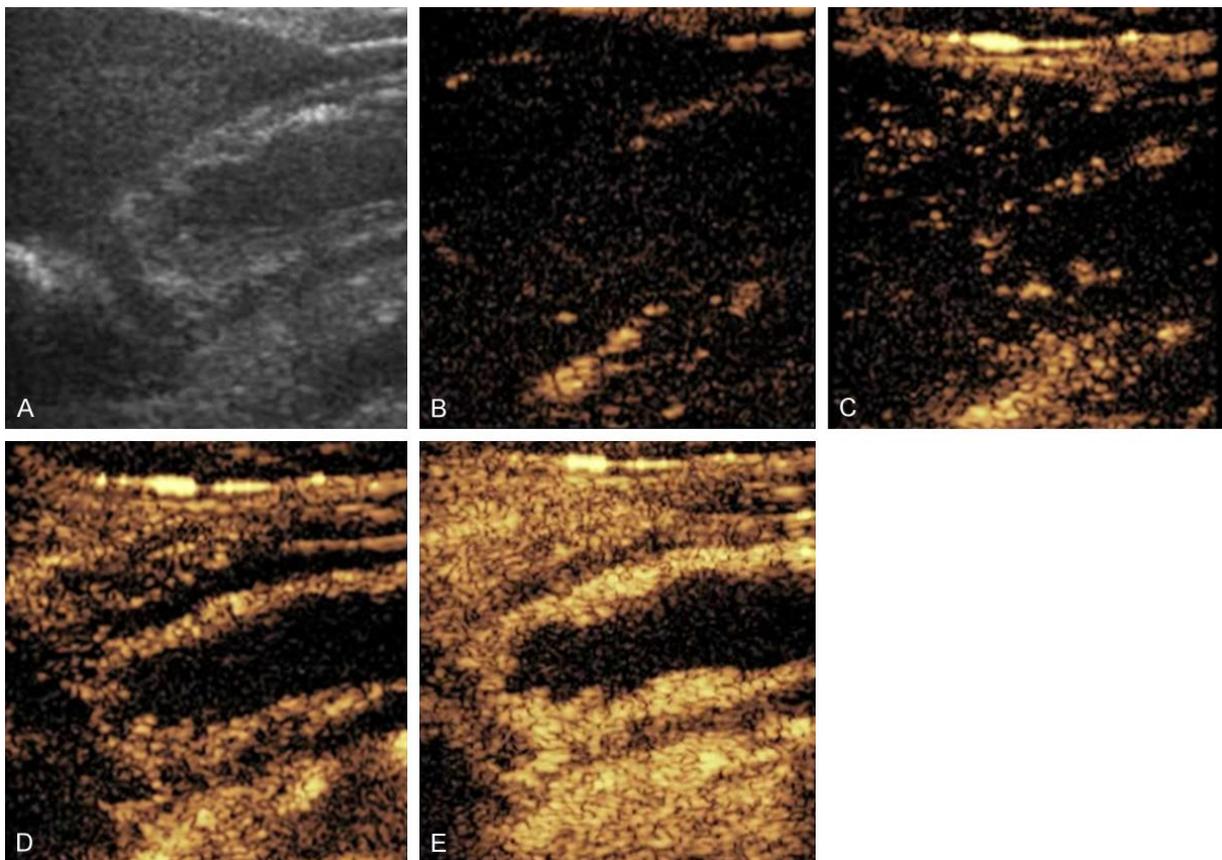


Figura 1. Ecografia convencional e ECEV em doente com doença de Crohn com atividade inflamatória moderada. a) Ecografia modo-B mostra ângulo hepático do cólon de parede espessada. b) 3 segundos após a administração de contraste endovenoso não há realce da parede. c) 12 segundos após contraste endovenoso, surge um preenchimento punctiforme da camada mais interna da parede. d) 14 segundos após contraste endovenoso, há um realce homogéneo da camada interna, não havendo preenchimento da camada externa. e) 19 segundos após o contraste endovenoso, há um preenchimento homogéneo da camada interna enquanto que a camada externa continua sem captar contraste.⁹

1) Materiais e Métodos

Estratégia de pesquisa:

Revisão da literatura sobre o papel da ecografia com contraste endovenoso no doente com doença de Crohn. A pesquisa foi realizada de junho de 20 a agosto de 2019, na base de dados on-line Pubmed utilizando os termos meSH (Medical Subject Headings): “CEUS”, “Crohn’s disease”, “Crohn's Enteritis”, “Contrast-enhanced ultrasound”, “Inflammatory bowel disease”, “terminal ileitis”.

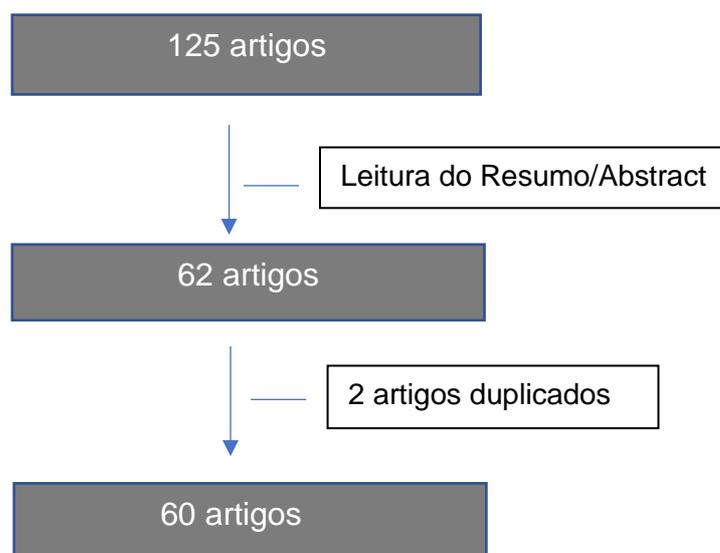
Critérios de inclusão:

Artigos publicados em língua inglesa entre janeiro de 2014 e setembro de 2019, incluindo artigos originais, meta-análises, revisões sistemáticas da literatura e guidelines de sociedades médico-científicas.

Critérios de exclusão

Artigos publicados antes de janeiro de 2014 ou de língua não-inglesa.

A pesquisa na base de dados com os critérios de inclusão e exclusão mencionados identificou 125 artigos. Após a leitura do resumo/abstract dos mesmos, apenas 62 artigos do total foram considerados potencialmente relevantes para o tema em revisão. Destes excluíram-se 2 artigos por estarem duplicados. Desta forma, foi avaliado um total de 60 artigos.



2) Resultados e Discussão

2.1) Aspectos técnicos da CEUS

O médico deverá começar por questionar o doente sobre antecedentes médicos e cirúrgicos relevantes e a sua medicação habitual. O exame deverá preferencialmente ser realizado em jejum de forma a conter o mínimo conteúdo luminal possível, reduzindo também o fluxo sanguíneo à região, evitando falsas leituras pelo examinador. O doente deve colocar-se em decúbito dorsal e o examinador utilizará uma sonda linear de alta resolução a operar no intervalo entre 7 a 13MHz, o que permite uma boa resolução espacial da parede intestinal, essencial para a medição da sua espessura.^{1,5} Se o doente tiver um panículo adiposo considerável, sondas convexas de baixa frequência podem ser usadas de forma a melhorar a penetração dos ultrassons. Realizando uma abordagem sistemática, o examinador deve percorrer todas as porções de intestino, aplicando uma compressão gradual sob a área de interesse, adquirindo imagens em eixo curto e longo, seguindo-se um exame mais detalhado nas áreas consideradas mais suspeitas ou frequentemente acometidas na DC. O intestino delgado pode ser distinguido do cólon pela sua posição mais central, menor dimensão ântero-posterior, ausência de haustras, presença das válvulas coniventes e peristalse mais evidente. Por outrem, o colón assume uma posição mais periférica, relativamente constaste, mais fixa e com um maior diâmetro. A porção distal do íleon pode ser identificada em todos os doentes, mas as suas porções mais proximais e o jejuno não são, na maioria dos casos, passíveis de visualização dada a sobreposição de ansas.¹ Um intestino sem patologia inflamatória apresenta cinco camadas concêntricas que são facilmente identificadas pelas suas diferentes ecogenicidades (figura 2).

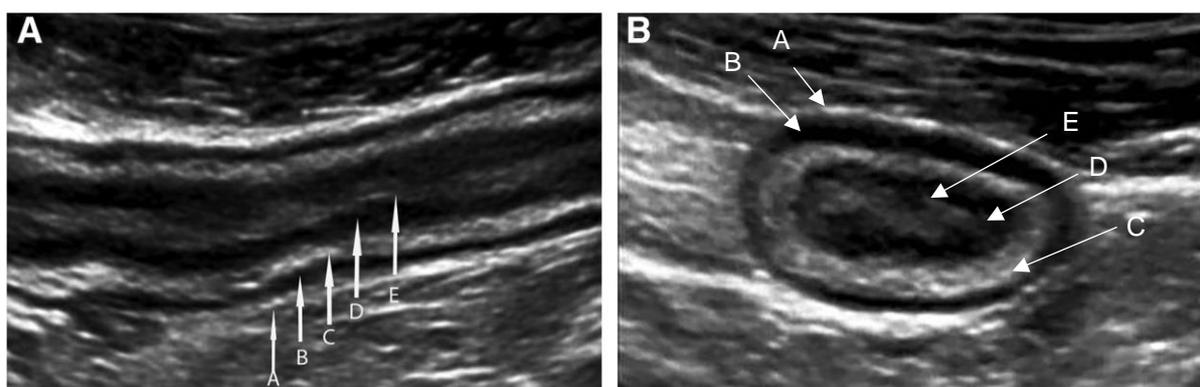


Figura 2. Ecografia modo-B da região do íleon terminal normal: aquisição longitudinal (a) e axial (b). São perceptíveis 5 camadas concêntricas: A- serosa , B- muscularis mucosa, C- submucosa, D- mucosa, E- interface mucosa-lúmen.⁵

Por ordem, a interface da serosa com as estruturas adjacentes resulta numa imagem ecogénica, seguida por uma hipoecogénica (muscular própria), uma ecogénica (submucosa), uma hipoecogénica (mucularis da mucosa) e a camada mais interna, hiperecogénica que representa a interface entre a mucosa e o lúmen.¹ Recorrendo a sondas de alta frequência a espessura da parede intestinal é geralmente <3 mm, sob compressão moderada.¹ Além da espessura, a ecomorfologia, ou seja a integridade da arquitetura da parede intestinal e das estruturas adjacentes também devem ser avaliadas (figuras 3 e 4).¹ Ao Eco-Doppler, as ansas intestinais sem patologia inflamatória devem revelar um fluxo Doppler mínimo ou mesmo ausente (figura 5).⁵

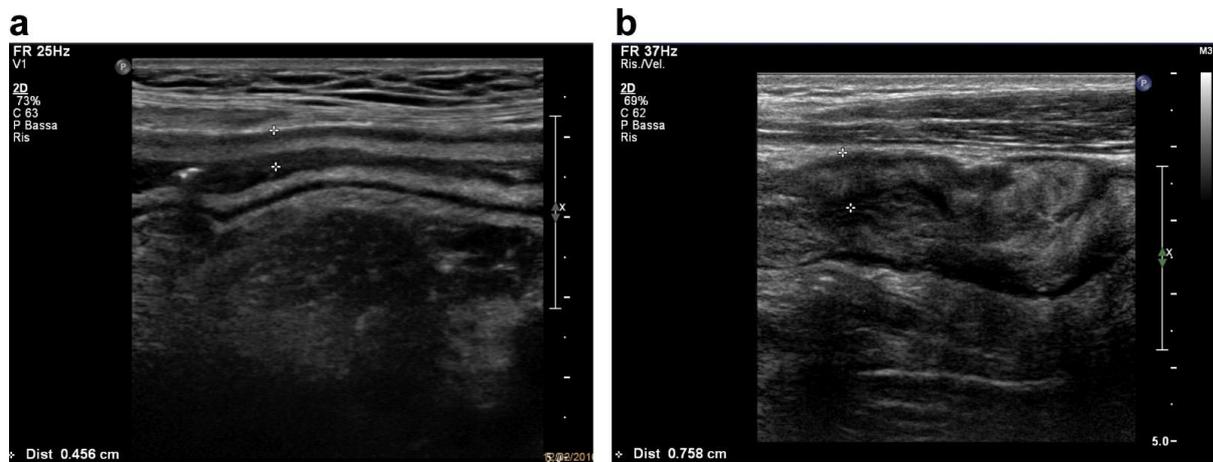


Figura 3. Imagem ecográfica em modo-B com aquisições longitudinais. a) espessamento parietal de ansa intestinal com preservação da estratificação. b) ansa espessada com perda da estratificação da parede em doente com DC “ativa” com clínica de diarreia aguda e dor abdominal.¹⁰

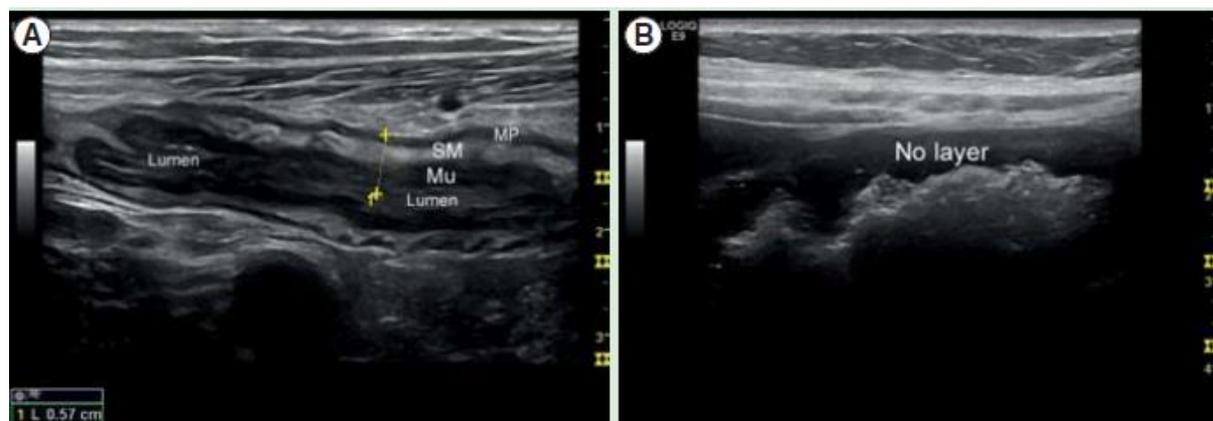


Figura 4. a) inflamação transmurais com preservação da estratificação parietal na DC. b) perda da estratificação parietal.¹¹

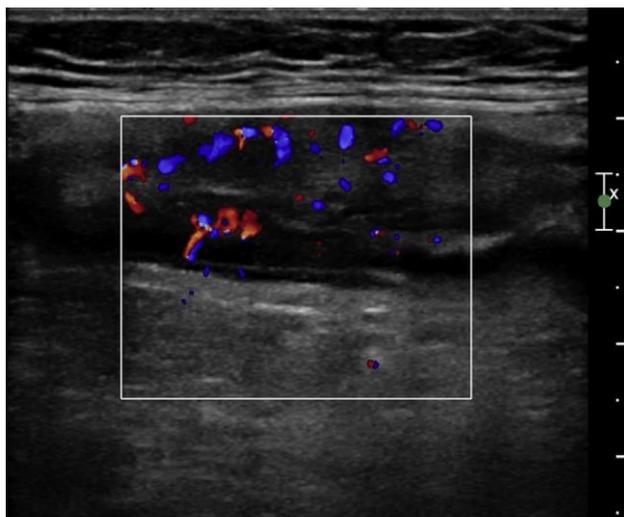


Figura 5. Imagem de Color-Doppler mostrando aumento da vascularização da parede intestinal em doente com DC “ativa” com diarreia sanguinolenta.¹⁰

2.2) Características do contraste

O hexafluoreto de enxofre (Sonovue®) é um gás inerte, inócuo e pouco solúvel em soluções aquosas que é utilizado como contraste endovenoso ecográfico. Atualmente, é o agente de contraste de segunda geração mais utilizado em toda a Europa. A substância ativa em pó liofilizado é adicionada a uma solução de NaCl a 0,9%, seguida de agitação forte originando a produção de microbolhas de hexafluoreto de enxofre. Estas microbolhas têm um diâmetro médio de 2,5 μm , sendo que 90% possui um diâmetro inferior a 6 μm e 99% possui um diâmetro inferior a 11 μm . A intensidade do sinal refletido depende da concentração destas microbolhas e da frequência dos ultrassons e é a interface entre elas e o meio aquoso que atuam como refletor da onda de ultrassom, modificando a ecogenicidade sanguínea e o contraste entre o sangue e os tecidos envolventes.

Avançados sistemas de software interpretam a alteração de determinadas propriedades físicas como a viscosidade, rigidez e a elastância destas microbolhas, extrapolando a partir destas, alguns dados como o padrão de preenchimento microvascular, a quantificação do pico de intensidade do contraste, o tempo de “wash-out” e alterações da intensidade do sinal com o tempo.¹² Após a administração, o contraste atinge a microcirculação na parede intestinal em 10 a 15 segundos, com um pico de intensidade após 30 segundos. Não deve ser administrado em doentes com cardiomiopatias (contra-indicação absoluta). Apresenta raros efeitos adversos, permanecendo na corrente sanguínea por 15 minutos, sendo excretado por via pulmonar, anulando praticamente o risco de nefrotoxicidade, frequentemente associado a agentes de contraste endovenosos.^{13,14}

2.3) Aplicações clínicas: Avaliação da atividade inflamatória

A Doença de Crohn é caracterizada por períodos de exacerbação e remissão, com uma elevada variabilidade clínica, podendo mesmo nos períodos de exacerbação/fase ativa apresentar-se de forma subclínica. Assim, é necessária uma eficiente avaliação da atividade inflamatória da doença de forma a evitar as complicações e a sua progressão, o que pode ser conseguido pela otimização da terapêutica nas fases ativas da DC.^{2,7} O estudo da atividade da doença é baseado na clínica, nos exames endoscópicos, histológicos, radiológicos e bioquímicos, não havendo ainda nenhum gold-standard para a avaliação da atividade da doença.⁷ Ao longo dos anos várias escalas foram propostas para determinar o grau de atividade inflamatória da DC. Atualmente a mais aceite é o CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*, que se correlaciona com o grau de severidade endoscópica e reflete a atividade inflamatória encontrada na análise histológica.⁵ Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre a ECEV e o CDAI. Num deles, numa amostra de 47 doentes, o coeficiente de correlação linear entre a ECEV e ecografia convencional com o CDAI foi de 0.74 e 0.68, respetivamente ($P < 0.0001$).¹⁵ Este índice, contudo, apresenta importantes limitações dado a dependência da literacia do doente, da subjetividade inerente a alguns tópicos avaliados e da dificuldade na avaliação da doença estenosante e/ou fistulizante, com resseções extensas prévias ou presença de estomas. Além disso, o seu valor preditivo pode ser confundido pela presença de outras doenças sistémicas.⁷ Segundo as recomendações da ACCO, a doença é considerada “ativa” se CDAI >220 , em remissão se CDAI <150 , responsiva se há uma descida do CDAI >100 e CDAI >450 é marcador de DC ativa severa (tabela I).³

Tabela I. Parâmetros avaliados no “Crohn’s disease activity index” (CDAI), índice que avalia a gravidade da DC ativa.¹⁶

Variable	Description		Multiplier
Number liquid stools	Sum of 7 days		×2
Abdominal pain	Sum of 7 days ratings	0 = none 1 = mild 2 = moderate 3 = severe	×5
General well being	Sum of 7 days ratings	0 = generally well 1 = slightly under par 2 = poor 3 = very poor 4 = terrible	×7
Extraintestinal complications	Number of listed complications	Arthritis / arthralgia, iritis / uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous stomatitis, anal fissure / fistula / abscess, fever > 37.8 °C	×20
Antidiarrhoeal drugs	Use in the previous 7 days	0 = no 1 = yes	×30
Abdominal mass		0 = no 2 = questionable 5 = definite	×10
Hematocrit	Expected-observed Hct	Males: 47-observed Females: 42-observed	×6
Body weight	Ideal / observed ratio	$[1 - (\text{ideal}/\text{observed})] \times 100$	×1 (NOT < -10)

A fase ativa da Doença de Crohn caracteriza-se por uma intensa neoangiogênese que resulta num aumento de perfusão sanguínea regional da microvasculatura.² O eco-Doppler, apesar de eficaz na detecção do aumento da vascularização regional, quantifica sobretudo fluxos de vasos de grande calibre que suplementam a parede intestinal mas em muito menor escala da microcirculação que se desenvolveu pela inflamação, e que é o parâmetro que mais se correlaciona com a severidade clínica e endoscópica da doença. Por seu turno, a ECEV apresenta uma excelente resolução na avaliação desta microvascularização.⁵ Após a identificação de uma zona de “interesse”, é avaliado o local onde se inicia o preenchimento na parede intestinal, a direção e comportamento do mesmo (preenchimento “mínimo”, da submucosa; transparietal “outward” e “inward”, dependendo se o preenchimento se inicia pela camada submucosa ou nos vasos periviscerais) permitindo uma avaliação por camadas da parede do intestino e consequente quantificação do fluxo da microcirculação intra-mural, intrinsecamente relacionado com a atividade inflamatória e a obtenção de parâmetros como o pico do realce e a AUC (figuras 6 e 7).^{4,5,15}

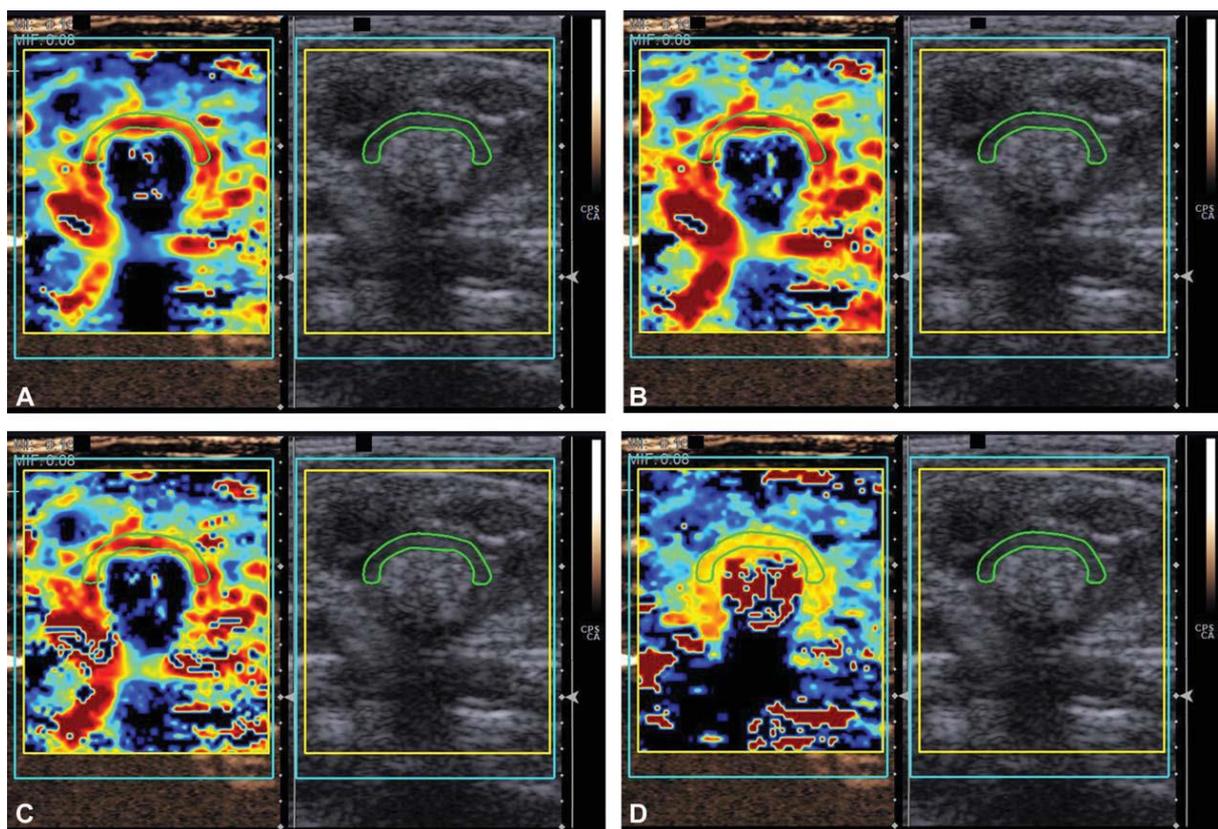


Figura 6. Ecografia com administração de contraste endovenoso obtendo parâmetros quantitativos expressos com mapas cromáticos. A- pico de preenchimento; B- AUC de “Wash-in”; C- Combinação do AUC Wash-in” e “Wash-out”; D- tempo para o pico de preenchimento.¹⁷

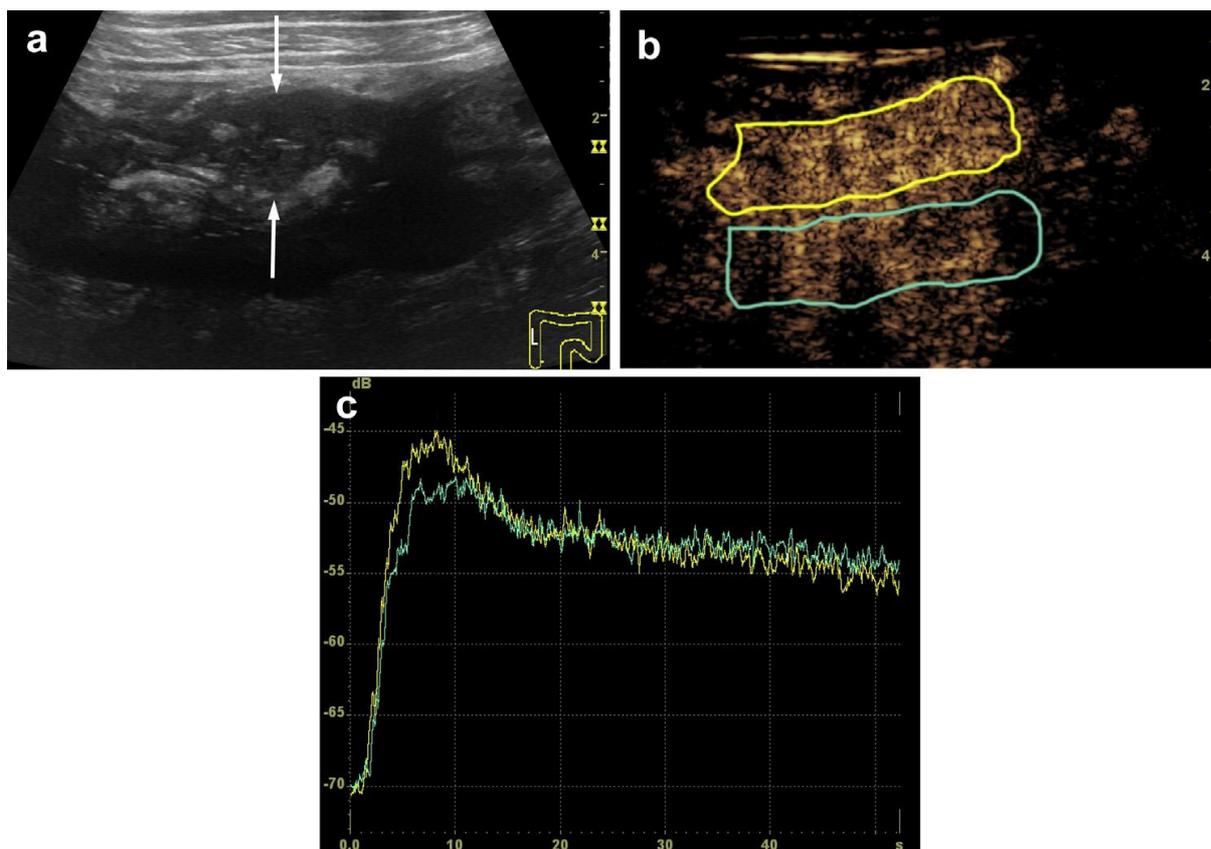


Figura 7. Doente do sexo masculino, 24 anos com DC “ativa” do cólon ascendente. a) aquisição em eixo longo em modo-B mostra espessamento parietal de 12mm (setas) com perda da estratificação da parede. b) 15 segundos após administração de contraste endovenoso há um preenchimento parietal de toda a parede anterior e posterior (representado pelas linhas amarela e verde, respetivamente). c) gráfico mostrando a curva intensidade-tempo (dB vs tempo em segundos).¹⁸

Nos doentes que após a realização da ecografia convencional e do Eco-Doppler, a atividade da doença seja indeterminada, dúbia ou com resultados díspares, a realização da ECEV pode ter um importante papel discriminatório (figuras 8 e 9). Com os dados obtidos é aplicado o score USGA - Ultrasound Global Assessment of disease Activity que estratifica os doentes em 4 categorias: inativo/remissão, intermédio, moderado e severo (tabela II).⁵ Nas mais recentes guidelines da EFSUMB, a ECEV é recomendada na avaliação da doença ativa na DC com um nível de evidência B1b.²

Tabela II. Score USGA – Ultrasound Global Assessment of disease Activity que classifica os doentes em quatro categorias com base em vários parâmetros à ecografia modo-b, Doppler e ECEV.⁵

US Feature of Activity	Classification			
	Inactive	Mild	Moderate	Severe
Wall thickness (mm)	<4	4.0–6.0	6.1–8	>8
CDI	Absent	Small regions of color, no vessel structure	Medium vessel length	Circumferential vessels ± mesenteric vessels
Inflammatory fat	Perienteric region resembles normal mesenteric fat	Masslike, slightly echogenic, less area than bowel on axial view	Masslike, more echogenic, equal area to bowel on axial view	Masslike, substantially echogenic, greater area than bowel on axial view
CEUS peak enhancement, dB	Absent <15	15–18	18–23	>23
USGA	No signs of active disease	Mild wall thickness, inflammatory fat, minimal signal on CDI, wall layer preservation	Moderate wall thickness, inflammatory fat, moderate signal on CDI ± wall layer preservation	Moderate to severely thickened bowel wall, abundant inflammatory fat, long continuous mural blood vessels on CDI ± wall layer preservation ± spiculation of serosal border

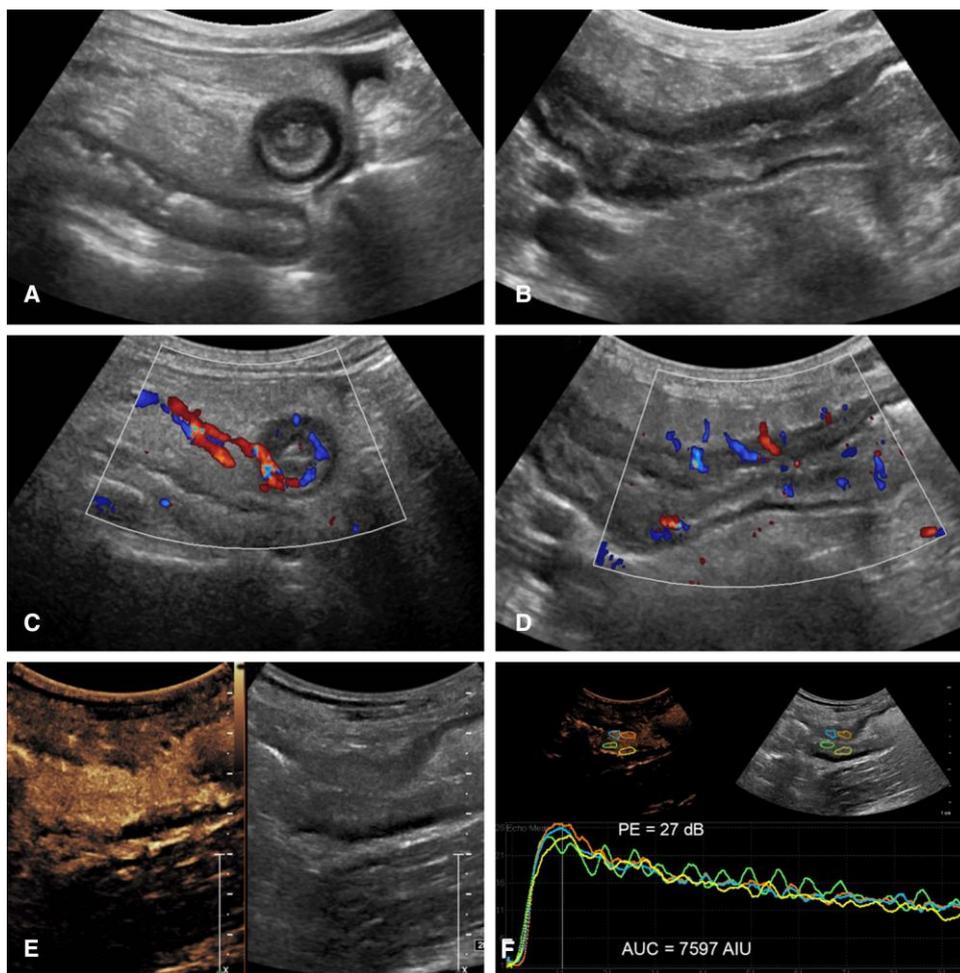


Figura 8. Doente do sexo feminino de 41 anos com doença de Crohn “ativa” severa do ileon neoterminal. a) e b) aquisições axial e sagital de ansa de parede espessada (1cm) com perda de

diferenciação das camadas concêntricas, rodeada de gordura peri-inflamatória ecogênica e líquido livre. c) e d) imagem color-Doppler em aquisições axial e sagital mostrando marcada vascularização da parede. e) Preenchimento da parede por contraste na ECEV comparada com aquisição em modo-B. f) curvas tempo-intensidade de 4 regiões de interesse (círculos coloridos) da parede anterior e posterior com picos de preenchimento elevados, mas similares, durante período de “wash-in”, seguida de declínio progressivo do realce ao longo do tempo.¹⁹

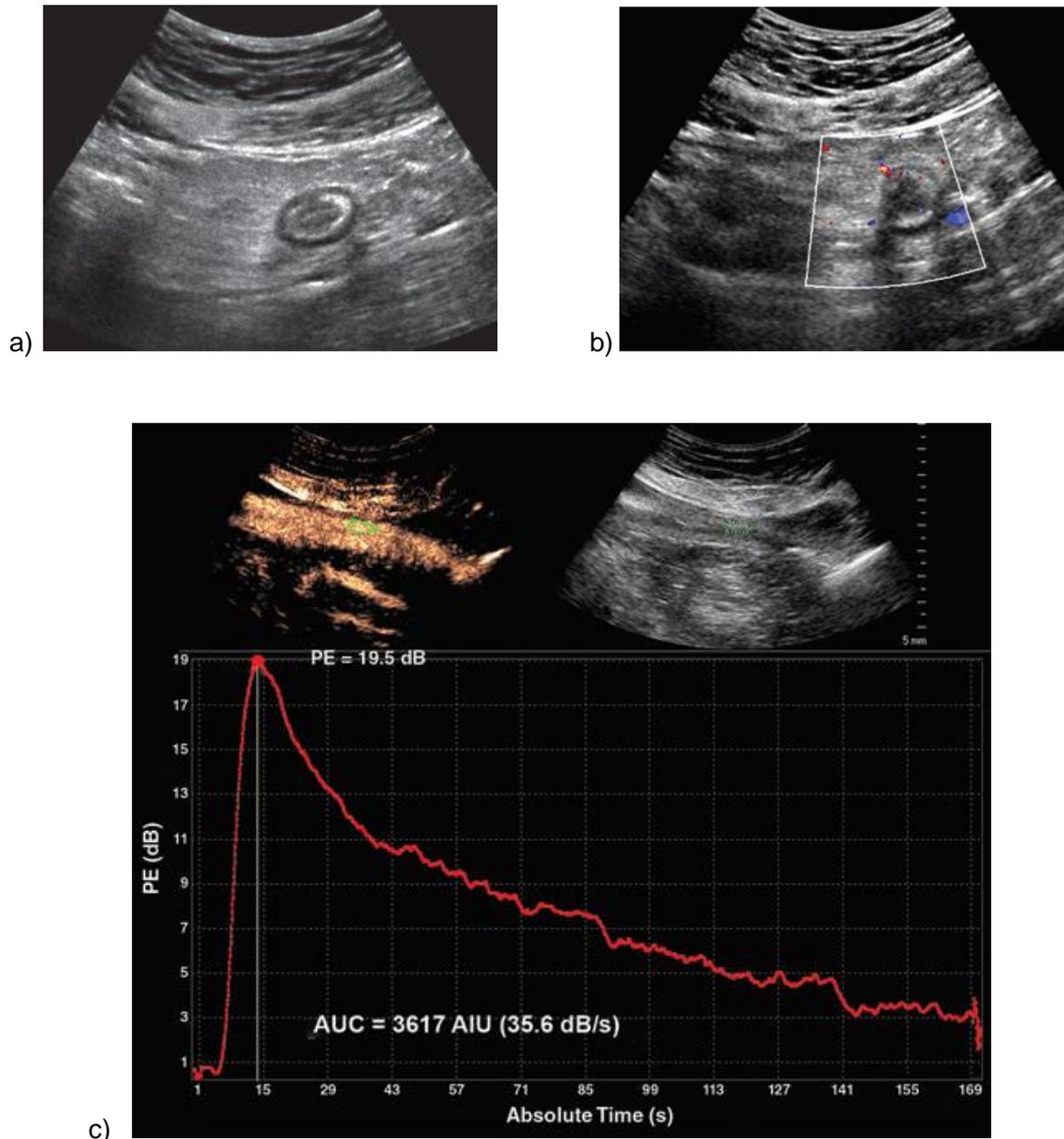


Figura 9. Caso de atividade inflamatória indeterminada em doente do sexo masculino de 49 anos com doença de Crohn ativa do ileon terminal. Imagem ecográfica em modo-B basal (a) sugere doença ativa que não foi confirmada pelo color-Doppler, tornando o caso “indeterminado”. a) Aquisição de eixo-curto revela espessamento parietal (7mm) com preservação da estratificação parietal e moderada

ecogenicidade da gordura peri-inflamatória. b) Aquisição eixo-curto por color-Doppler do mesmo segmento revelando fluxo mínimo na parede. c) ECEV (em cima à esquerda) com regiões de interesse e ecografia modo-B (em cima à direita) e curva logarítmica intensidade-tempo da ECEV, mostrando pico de intensidade de 19.5 dB e AUC de 3617, sugerindo doença moderadamente ativa. Os parâmetros da ECEV ajudam a esclarecer casos indeterminados como este.²⁰

Uma metanálise publicada em 2016 que incluiu 8 artigos, abrangendo um total de 428 doentes, com o objetivo de avaliar a performance da ECEV na detecção da DC ativa revelou uma acuidade diagnóstica superior a 80% na diferenciação entre DC ativa e quiescente. A sensibilidade e especificidade da ECEV para a detecção da DC ativa foi de 93% (IC95%: 89–95%) e 87% (IC95%: 81-91%), respetivamente, usando a endoscopia, biópsia ou scores clínicos como referências.⁷ Outra metanálise obteve resultados semelhantes na detecção da inflamação “ativa” da DC pela ECEV: sensibilidade e especificidade de 94% (IC95%: 87–97%) e 79% (IC 95%: 67–88%), respetivamente.²

Noutro estudo mais recente, de 2018, com uma amostra de 180 doentes, ficou patente que a ECEV é a ferramenta ecográfica mais fidedigna na avaliação da atividade da DC. A ecografia modo-B, utilizando como parâmetro de avaliação o espessamento parietal (figura 10) e o eco-Doppler, isoladamente, avaliaram corretamente a atividade inflamatória em 76.6% e 72.2% dos doentes, respetivamente. Com a ECEV isoladamente a detecção da doença ativa atingiu os 91.1% (164 dos 180 doentes) de acuidade. Além destes resultados, parece que doentes com grau 2 ou 3 ao Doppler, não terão benefício adicional na avaliação com contraste endovenoso, devendo portanto esta ser reservada para todos os outros casos, que correspondem a mais de 50% dos doentes.²¹

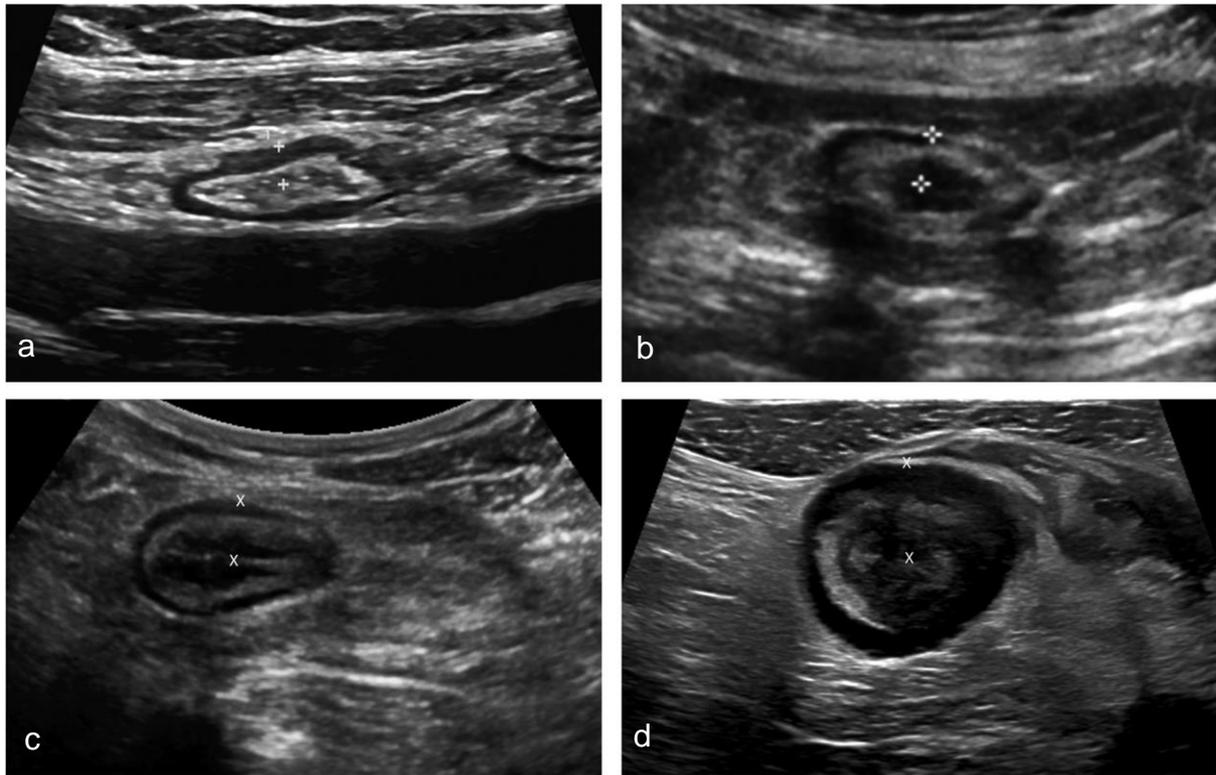


Figura 10. Aquisições axiais ecográficas da espessura da parede intestinal de acordo com o score USGA; a) espessura normal (<4mm); b) espessamento intermédio (4.1-6mm); c) espessamento moderado (6.1-8mm); d) severo (>8mm).⁵

Em comparação com métodos de imagem seccionais, em recentes revisões e meta-análises, a ecografia mostrou ser tão sensível e específica como a TC e a RM na monitorização da atividade inflamatória da DC.⁵ Num destes estudos, de 2015, com uma amostra de 105 doentes com DC ativa do íleon terminal, a ECEV e a RM demonstraram uma sensibilidade de 100% e 87% e especificidade de 92% e 100%, respetivamente, na avaliação da atividade inflamatória da DC.⁴

O seu papel na deteção da atividade da DC parece promissor, considerando o seu carácter não invasivo e os seus resultados até à data. Contudo, há uma grande heterogeneidade dos estudos existentes na literatura, em relação à definição clara e precisa de “cut-offs” para definir uma doença de Crohn “ativa”, aos diferentes parâmetros ecográficos avaliados e às diferentes modalidades de aquisição de dados. Portanto, há a necessidade de estudos prospetivos em maior escala sobre o papel da ECEV na deteção da atividade da DC de forma a surgir um consenso entre peritos mais alargado culminando com a sua definitiva introdução na prática clínica.^{2,7,19,22}

2.4) Aplicações clínicas: Avaliação de complicações

Durante o período “ativo” da doença, várias complicações podem surgir: formação de estenoses, abscessos, fleimões e fístulas, reduzindo consideravelmente a qualidade de vida do doente, resultando frequentemente em abandono da terapêutica, ansiedade e mesmo depressão.²³ Durante o curso da doença, 50 a 70% dos doentes desenvolverão complicações¹³ e aos 5 anos após o diagnóstico até 40% dos doentes experimentarão complicações de doença “penetrante”.²⁴ Estas incluem micro e macrop perfurações, que são as mais comuns e representativas da severa inflamação transmural, podendo estar na gênese de massas inflamatórias ou de trajetos fistulosos.⁵ Em 2018, a EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) publicou recomendações que visam implementar e reforçar o benefício da utilização da ECEV como complemento à ecografia convencional e ao color-Doppler na avaliação destes doentes.^{25,26} Atualmente, o papel da ileocolonosopia na avaliação das complicações da DC é muito limitada: além de ser um procedimento invasivo com risco de perfuração intestinal, desconfortável, com baixa adesão pelo doente, é incapaz de avaliar a extensão transmural da doença bem como a existência de lesões nos tecidos envolventes. Desta forma, o papel da ecografia na DC têm sido, ao longo dos anos, cada vez mais relevante quer na avaliação da atividade da doença, quer na monitorização das complicações, mostrando uma alta acuidade diagnóstica comparável com a da TC e da RM de acordo com a ECCO (European Crohn and Colitis Organisation)²⁷, sem o risco da exposição ionizante repetida que a TC acarreta e o custo elevado e a baixa disponibilidade da RM. O seu papel poderá até ser primordial em populações jovens ou grávidas. Previsivelmente, num futuro próximo, a ECEV ocupará um lugar essencial no arsenal diagnóstico de complicações da DC.¹⁹

2.4.1) Abscesso e Fleimão

Uma perfuração “contida” no trato gastrointestinal pode levar ao desenvolvimento de uma massa inflamatória em redor. Em 12 a 30% dos doentes com DC, um abscesso ocorre como resultado de uma fístula ou na sequência de uma intervenção cirúrgica.²⁶ Alguns autores sugerem também a hipótese de que fístulas e abscessos surjam em áreas de grande espessamento parietal num contexto de alto gradiente de pressão intra-luminal, uma vez que frequentemente surgem proximalmente a segmentos intestinais estenóticos.²⁸

Um abscesso apresenta-se como uma coleção purulenta líquida organizada, avascular, que pode apresentar septações internas, com uma parede irregular e fluxo Doppler periférico, que se distingue das ansas intestinais pela ausência de peristalse e pela diferente morfologia

seccional (figura 11). Podem ser retroperitoneais ou intraperitoneais, os mais comuns. Estes podem ainda ser superficiais se adjacentes à parede abdominal ou profundos se localizados entre as ansas intestinais e o mesentério. Já um fleimão surge como uma massa “menos organizada”, vascularizada, sem parede definida, em redor de gordura mesentérica ecogénica e sem sinais internos ao eco-Doppler. Após administração de contraste endovenoso (ECEV), um fleimão preenche totalmente, enquanto que um abscesso apenas parcialmente (figura 12c, 12d), havendo um realce do mesentério envolvente, muitas vezes hipertrofiado na sequência do processo inflamatório (figura 12a, 12b).^{5,24,31} À ecografia convencional ambas são, habitualmente, estruturas hipocogénicas. O diagnóstico diferencial entre fleimão e abscesso reveste-se de importância clínica uma vez que tem implicações na estratégia terapêutica e no prognóstico. Abscessos podem requerer intervenção cirúrgica ou drenagem percutânea, sobretudo se de grandes dimensões¹⁹, enquanto que, normalmente, o fleimão responde eficazmente à terapêutica médica. Além disso, a exclusão de abscessos é obrigatória antes de iniciar agentes biológicos como o anti-TNF, uma vez que a sua presença está associada a uma alta taxa de falência terapêutica e a um aumento do risco de sépsis.²⁴ A introdução da ECEV permitiu diferenciar ambas as lesões com alto grau de especificidade²⁸ (nível de recomendação A+ nas guidelines da EFSUMB de 2018).²⁶ Num estudo retrospectivo em 50 doentes para perceber se a utilização de contraste endovenoso pode melhorar a diferenciação entre abscesso e fleimão na cavidade peritoneal, a ECEV revelou uma especificidade de 100%, tendo a totalidade das lesões sido confirmadas por outras técnicas ($k=0.972$).²⁴ Assim, um fleimão ou abscesso suspeitos em ecografia convencional, podem ser eficazmente distinguidos/confirmados com recurso ao contraste endovenoso.

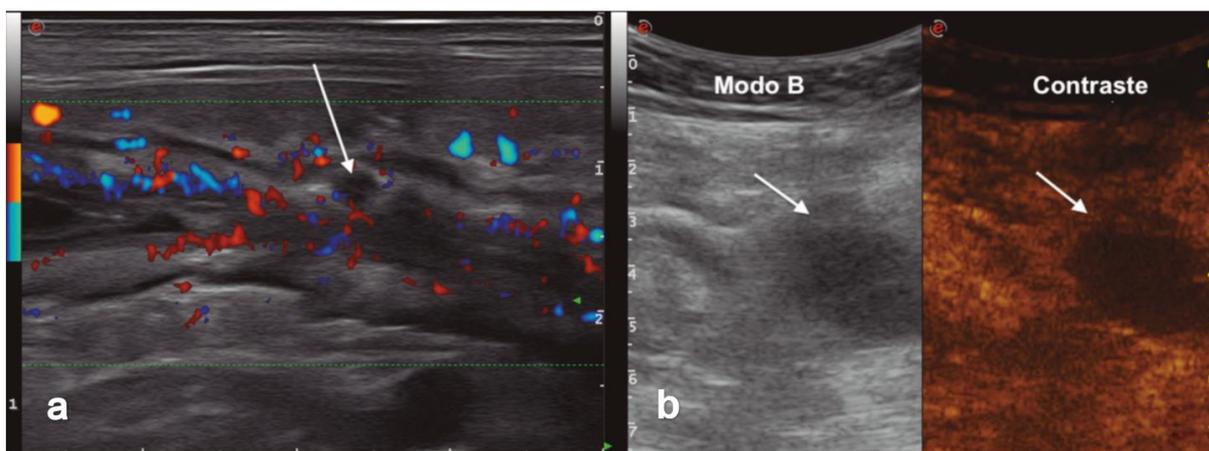


Figura 11. a) Ao eco-Doppler: ansa intestinal espessada com marcada hiperémia e formação hipocogénica avascular (seta) sugestiva de abscesso intra-mural. b) Formação hipocogénica mesentérica (seta) que não preenche após a administração de contraste endovenoso, correspondendo por isso a um abscesso intra-abdominal.³¹

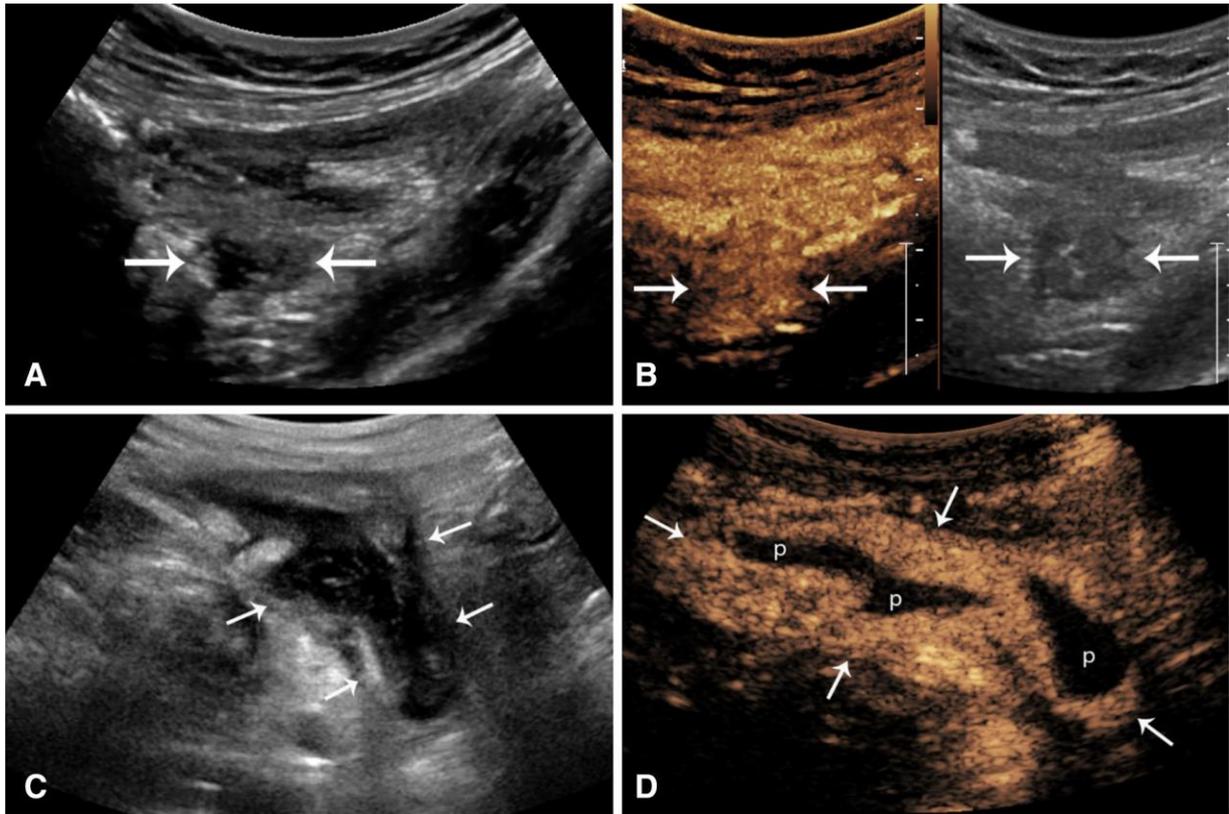


Figura 12. Doente do sexo masculino de 81 anos com DC. a) ecografia modo-B em aquisição axial mostra massa hipoecogénica (setas) de natureza indeterminada, localizada profundamente a uma ansa intestinal. b) ECEV mostra preenchimento homogéneo sugerindo fleimão mesentérico. c) e d) aquisições no quadrante inferior direito de uma doente de 46 anos do sexo feminino com doença de Crohn mostrando uma massa hipoecogénica bem definida (setas) de localização cecal. Após administração de contraste endovenoso (d) há um preenchimento periférico sugestivo de abscesso (setas) com centro avascular e/ou com material purulento.¹⁹

A ECEV pode ter ainda um importante papel na definição mais precisa dos limites de abscessos (figura 13), no follow-up de doentes sob terapêutica antibiótica³, na definição da sua multilocularidade e/ou comunicação com outros órgãos e/ou tecidos, na caracterização de massas inflamatórias na parede intestinal ou mesentério adjacente.¹⁹ Apresenta, inclusivamente, a vantagem sobre a TC de detetar com maior resolução lesões com <1cm.³¹

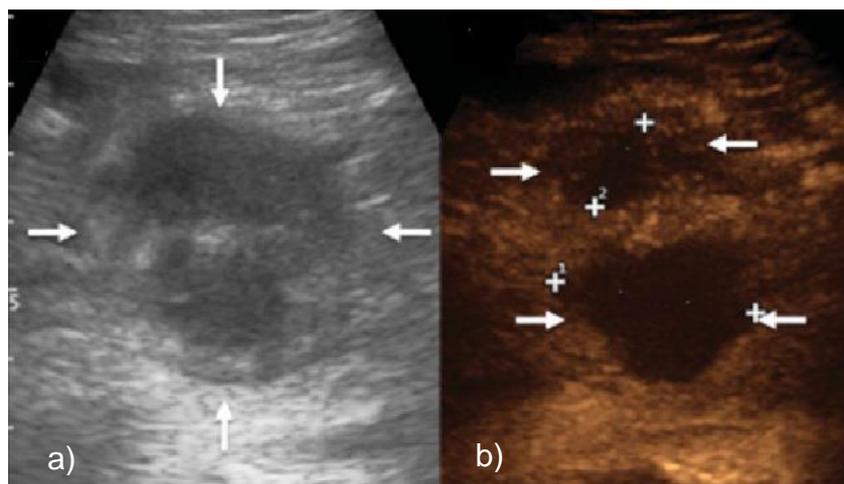


Figura 13. Doente com DC. Lesões correspondentes a abscessos à ecografia modo-B (a) e após administração de contraste endovenoso (b).³²

Numa revisão sistemática de 2019, a sensibilidade da ecografia convencional para deteção de abscessos, utilizando como referência métodos endoscópicos, cirúrgicos e histopatológicos foi de 89-100% e a especificidade de 80-95%. Com o recurso ao contraste endovenoso, obtiveram-se os mesmos valores de sensibilidade e um valor de especificidade de 95%.³³ Quando um abscesso é detetado por ecografia convencional, alguns autores defendem que a realização de uma TC é mandatória antes da drenagem percutânea para confirmar a presença e extensão do abscesso. Contudo, tal gestão do doente não é consensual dada a eficácia que a ECEV já provou apresentar, sobretudo se realizada por um operador experiente, além de ser um método mais inócuo, acessível e de mais baixo custo do que a TC.²⁴

Um estudo que comparou a acuidade na deteção de abscessos entre a ECEV e a RM não encontrou diferenças significativas entre ambas as modalidades.³⁴ A grande vantagem da RM é a ausência de radiação ionizante e a obtenção de uma imagem com elevada resolução de tecidos moles.³⁵ Contudo, dado o seu elevado custo e baixa acessibilidade poderá ser reservado como modalidade de imagem para estudo de complicações na região pélvica e perianal.³⁶

2.4.2) Doença fistulizante

O risco cumulativo de desenvolvimento de fístulas após 10 e 20 anos da doença é de 33% e 50%, respetivamente e ao diagnóstico, 16% dos doentes já apresenta doença fistulizante.^{29,36} A localização mais comum para o aparecimento de fístulas na DC é a região perianal.³⁶ Durante muitos anos, os estudos baritados eram o gold-standard no diagnóstico de fístulas, embora mais de 40% delas não fossem detetadas.³¹ Num estudo retrospectivo publicado em

2010, o VPP para a formação de uma fístula num contexto de estenose foi de 86,2%.^{29,30} Definidas como comunicações inflamatórias não-anatómicas entre duas superfícies epiteliais, manifestam-se por estruturas tubulares hipocogênicas com menos de 2 cm de diâmetro. Geralmente têm origem num ansa intestinal de parede espessada e terminam noutra estrutura (fístula entero-entérica, entero-vesical) ou no mesentério (entero-mesentérica), podendo conter conteúdo hipercogênico.^{28,32} Podem ainda ser divididas em internas, mais frequentemente assintomáticas como as entero-entéricas (figura 14) e externas, mais associadas a sintomatologia e, por isso, mais facilmente diagnosticáveis (fístula entero-vesical, entero-vaginal e entero-cutânea).³⁷ A administração de contraste endovenoso terá um papel importante na melhor definição do trajeto fistuloso (figura 15).³¹ Os principais aspetos a ter em conta na avaliação e gestão de uma fístula são o local de origem e a sua anatomia, identificação ou exclusão de massas inflamatórias e quais os órgãos afetados.³⁸

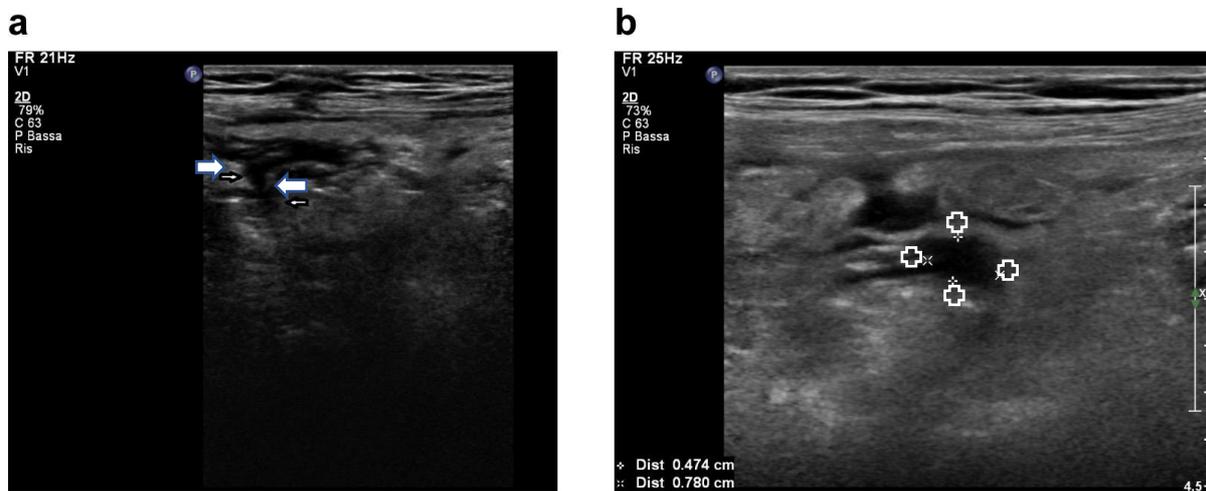
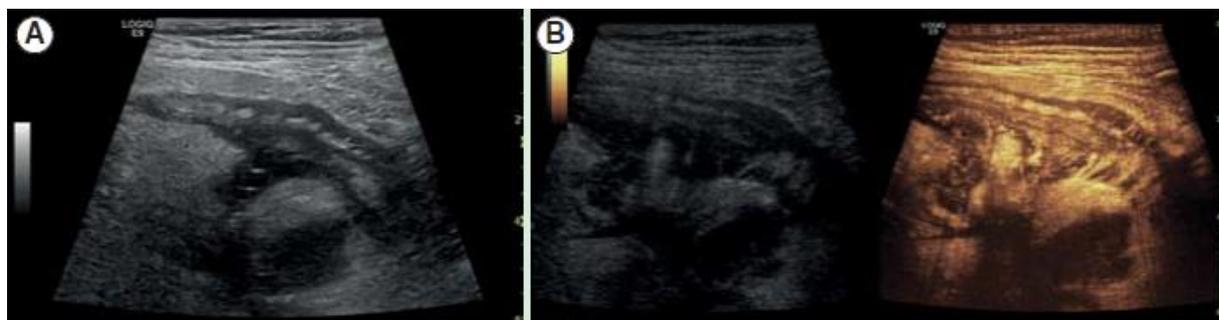


Figura 14. Achados ecográficos de complicações na DC. Doente com diagnóstico de DC que se apresenta com dor abdominal e temperatura axilar de 38°C. a) fístula entero-entérica apresentando-se como um trajeto hipocogênico (setas) entre ansas intestinais. b) lesão hipocogênica (cruzes) compatível com abscesso intra-abdominal com hipertrofia mesentérica em redor (hiperecogênica).¹⁹



Fígura 15. Achados ecográficos típicos na DC: espessamento transmural, trajeto fistuloso e abscesso. a) ecografia modo-B mostra trajeto hipocogênico compatível com fístula. b) após a administração de contraste e.v é possível delinear com maior precisão o trajeto fistuloso e a formação abcedada.³¹

Numa revisão sistemática da literatura, a sensibilidade de deteção de lesões fistulizantes pela ecografia convencional foi de 70.1% (CI 95%, 59.7–80.6%) e especificidade de 95.6% (IC 95%, 92.5–98.8%), valores comparáveis aos obtidos por modalidades de imagem como a TC e a RM.³² Pelo contrário, um estudo mais recente, de 2018, evidenciou uma eficácia superior da RM face à ECEV no diagnóstico de trajetos fistulosos.³⁴ Na prática clínica corrente, a TC é geralmente o método de imagem complementar requisitado pela sua maior disponibilidade em relação à RM. No caso de doença fistulizante peri-anal, a RM é o gold-standard para a sua avaliação.^{3,39}

2.5) Aplicações clínicas: Avaliação da doença estenosante – inflamação vs.

fibrose

Estenoses são segmentos de intestino de lúmen estreitado com graus variáveis de obstrução, e que compreendem fenómenos de inflamação ativa e crónica, fibrose e hipertrofia da muscular, parecendo esta última ter o papel mais preponderante no espessamento da parede e formação da estenose.^{29,40} Cerca de 75% dos doentes com DC serão sujeitos a cirurgia pelo menos uma vez durante a evolução da doença, sendo as estenoses a principal indicação para cirurgia e a primeira causa de hospitalização e de custos na DC.⁴¹ Na história natural da doença, a maioria dos doentes apresenta progressão da doença com o surgimento de complicações. Pela classificação de Viena ao diagnóstico, apenas 11% dos doentes apresenta um fenótipo estenosante (B2), valor que aumenta para 32% aos 10 anos da doença.^{29,42} Os mecanismos que levam ao aparecimento de estenoses predominantemente fibróticas ainda não são completamente esclarecidos, mas acredita-se que mediadores inflamatórios libertados no decurso da inflamação crónica levam a uma excessiva produção de componentes da matriz extracelular como o colagénio e a fibronectina, na tentativa de reparar o dano tecidual causado.²⁹ Essa acumulação de células mesenquimatosas levará, inexoravelmente, a uma redução do diâmetro do lúmen, que, no limite, pode originar uma exacerbação sintomática pela obstrução intestinal.²⁹

A abordagem clínica depende do tipo de estenoses. Geralmente, se fibróticas, respondem pior ao tratamento médico com anti-inflamatórios e/ou imunossupressores e requerem mais vezes intervenção cirúrgica (resseção intestinal, dilatação endoscópica com balão) do que as de características predominantemente inflamatórias.^{42,43} Na abordagem destes doentes, um estudo complementar laboratorial analítico geral complementado com doseamentos da VS, PCR e da calprotectina fecal pode auxiliar o clínico. A TC e a RM são exames de imagem importantes nesta diferenciação. Apesar de ambas serem similarmente eficazes na deteção

de inflamação “ativa”, a RM parece ter vantagem em relação à TC na demonstração de fibrose, através de parâmetros como a hiperintensidade de sinal da parede em T2.⁴⁰ Pelos inconvenientes que estes meios acarretam, tem-se estudado a utilidade e a eficácia da ecografia, sobretudo com administração de contraste endovenoso. Numa revisão sistemática da literatura, a ecografia convencional (modo-B) revela uma sensibilidade diagnóstica para detecção de estenoses na DC de 74% a 100% e uma especificidade entre os 89% e os 93%.⁴³ À ecografia convencional surgem como segmentos com espessamento parietal com um lúmen estreito (diâmetro <1 cm), de dimensões fixas, por vezes com dilatação pré-estenótica (25 – 30mm) se existir algum grau de obstrução, com conteúdo ecogénico e disfunção da peristalse no segmento pré-estenótico (figura 16a).^{40,43,44} A existência de um padrão hipoecogénico é mais típico da estenose inflamatória. No que concerne ao Doppler, o aumento da vascularização intra-parietal aponta para uma mais provável inflamação ativa (figura 16b), enquanto que uma submucosa estratificada sugere uma predominância de fibrose.⁴³

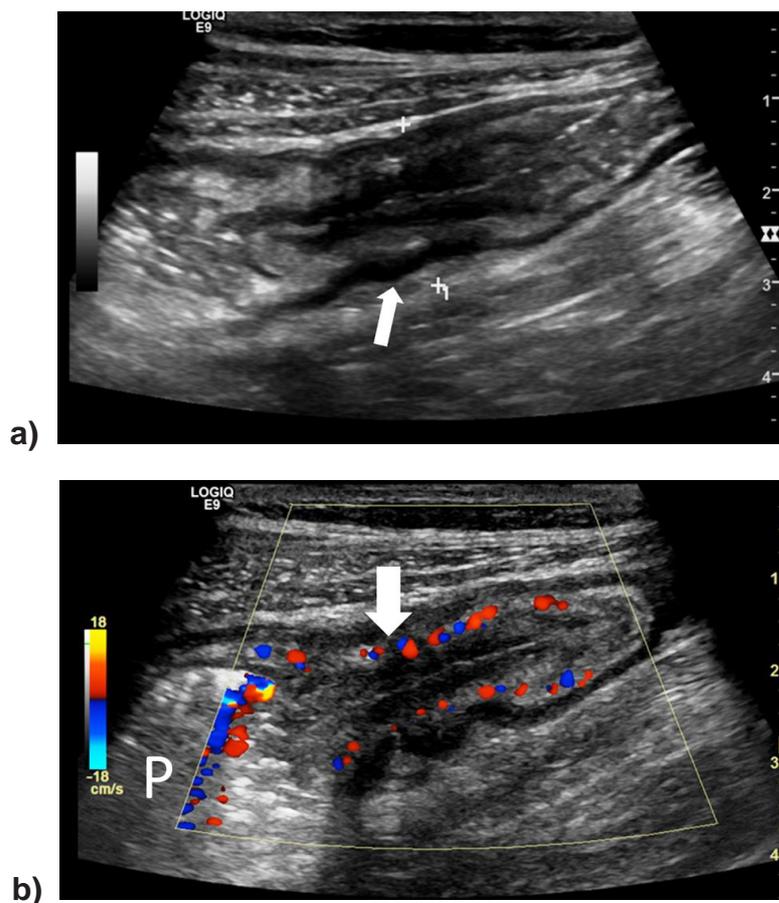


Figura 16. a) estenose do ileon terminal (seta) em doente com doença de Crohn. b) Color-Doppler mostrando aumento da vascularização na estenose ileal. Dilatação proximal à estenose também é visualizada (P).⁴⁵

A ECEV baseia-se genericamente no princípio de que se o componente inflamatório ativo for preponderante irá haver um maior preenchimento da microvasculatura pelo contraste do que se for fibrótico (figura 17).⁴⁶ Dada a diferente gestão e abordagens terapêuticas conforme o doente apresente uma doença predominantemente inflamatória ou estenótica, torna-se crucial esta diferenciação. Na abordagem de doença estenótica predominantemente inflamatória serão privilegiadas terapêuticas com agentes de corticoterapia pela sua potente atividade anti-inflamatória, podendo a escolha do fármaco e via de administração variar de acordo com o estado geral do doente, a localização da estenose e a sua presumível gravidade, após um estudo complementar laboratorial e/ou imagiológico adequado. Em casos de maior gravidade poderão ser utilizados, para além de corticoterapia endovenosa, agentes biológicos anti-TNF, em última linha. Estudos retrospectivos publicados nesta área mostram resultados inconsistentes na relação causal entre o tratamento anti-inflamatório e a prevenção de surgimento de doença fibro-estenótica. Apesar disso, os agentes biológicos, particularmente anti-TNF, parecem mostrar um eventual papel na redução da hospitalização e de cirurgia nestes doentes.

Pela evidência atual não existem terapêuticas médicas comprovadamente eficazes para a doença fibro-estenótica, pelo que estes doentes serão mais frequentemente sujeitos a dilatações por via endoscópica ou mesmo a cirurgia, de forma a resolver e prevenir de episódios de sub-oclusão ou oclusão completa.^{29,47,48}

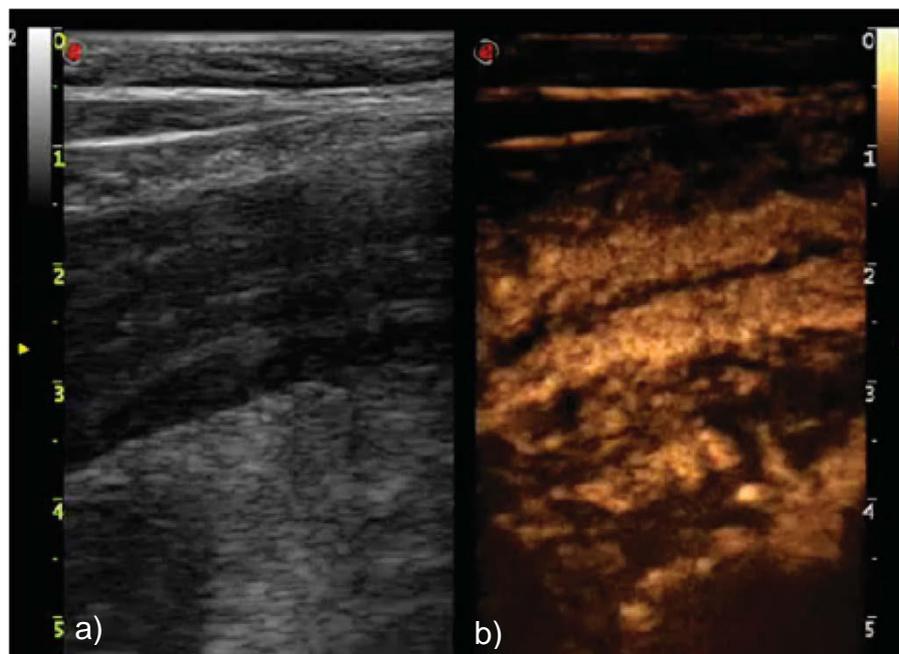


Figura 17. Ecografia modo-B (a) e ECEV (b) com aquisição longitudinal da parede intestinal mostrando estenose do ileon terminal em doente com doença de Crohn. Ao ECEV (b) há um preenchimento difuso pelo contraste sugerindo estenose inflamatória.⁴⁸

Em 2012, uma análise quantitativa de diferentes parâmetros em 28 doentes com estenose do íleon terminal mas com diferenças na predominância do componente inflamatório ou fibrótico, revelou, após a administração do contraste endovenoso, uma percentagem de preenchimento significativamente maior nas estenoses ileais com componente inflamatório mais acentuado: 45,8% vs. 37,3% ($p < 0.05$) e uma AUC de 1168.25 vs. 570.47 ($p < 0.05$), sendo o pico de intensidade do preenchimento considerado não significativo para a distinção: 9.25 vs. 12.01 ($p > 0.05$).^{4,49} Outro estudo publicado em 2013, utilizando também a análise quantitativa obtida pela ECEV, comparando 2 grupos de doentes com fenótipos distintos da DC, parece mostrar uma redução de volume e débito sanguíneo nos doentes com componente fibrótico predominante face ao fenótipo inflamatório: 0.9 vs 3.4 ml por 100 ml de tecido ($p = 0.001$) e 22.6 vs 45.3 ml/min por 100ml de tecido ($p = 0.003$), respetivamente.^{4,50}

Mais recentemente, um estudo de 2017 veio reforçar a utilização de outros parâmetros cinéticos quantitativos como “AUC”, “AUCWI”, “AUCWO” (figura 18), com a identificação de cut-offs para diferenciar estenoses inflamatórias das fibróticas com alta sensibilidade e especificidade, sendo o intervalo de valores para a identificação de estenoses fibróticas mais estreito, uma vez que a fibrose da parede apresenta níveis mais uniformes entre doentes com DC, ao contrário do que acontece nos doentes com inflamação “ativa”. Este estudo reforçou, mais uma vez, que o pico de intensidade do preenchimento contrastado não é relevante nesta distinção.⁴⁷

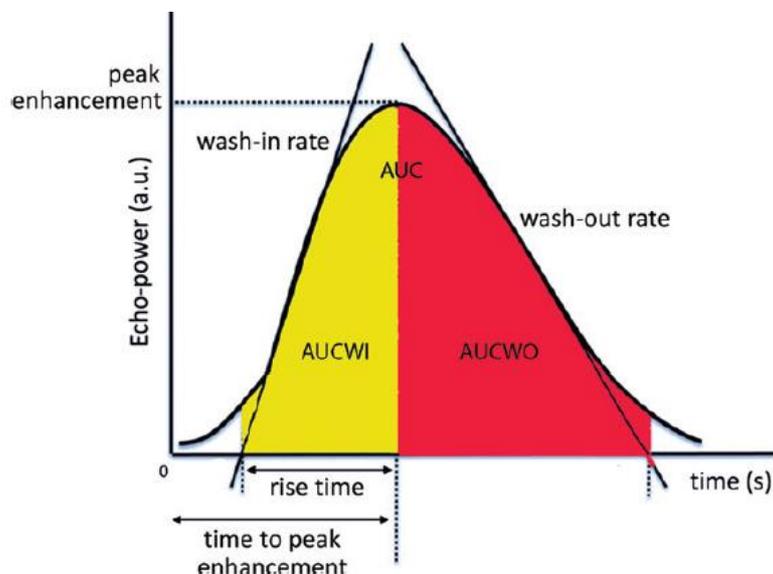


Figura 18. Gráfico intensidade-tempo demonstrando a delimitação das áreas referentes a “AUC”, “AUCWI” e “AUCWO”.

Com o objetivo de perceber a eficácia da ecografia e dos seus diversos parâmetros na discriminação entre estenoses predominantemente inflamatórias ou fibróticas, a ECEV foi avaliada por meio de scores ecográficos. Em 2013, num estudo que envolveu 25 doentes que seriam sujeitos a ressecção eletiva da lesão, correlacionaram-se scores ecográficos pré-definidos (análise quantitativa do preenchimento por contraste, complicações transmuralis, espessamento parietal, grau de power-Doppler) com scores histológicos, de inflamação “ativa” e de fibrose, usados como referência. Dicotomizando os resultados em 2 grupos (inflamatório e fibroestenótico) o número de estenoses corretamente classificadas com base na ecografia com a utilização de todas estas ferramentas foi de 23 em 28 ($\kappa=0.632$), traduzindo uma boa correlação entre os scores ecográficos e os histopatológicos. Entre os vários parâmetros dos scores ecográficos avaliados, a percentagem de aumento de preenchimento de contraste foi significativamente associada ao score histológico de inflamação ($p=0.005$), ou seja, doentes com estenoses inflamatórias tiveram um grande aumento do preenchimento de contraste relativamente ao outro grupo de doentes. Utilizando um cut-off de aumento de preenchimento de contraste de 65%, a ECEV revelou uma sensibilidade de 93% e acuidade de 82% na diferenciação das lesões. Por outro lado, espessamento parietal, extensão da estenose, dilatação pré-estenótica e pico de intensidade máxima de preenchimento não mostraram qualquer correlação com os scores de referência. Ficou também patente a maior dificuldade/limitação em detetar fibrose em relação a inflamação, uma vez que com o uso dos scores ecográficos se detetou inflamação em todos os segmentos histopatologicamente classificados como tal (100% de sensibilidade) enquanto que 5 dos 13 segmentos com fibrose foram classificados como “inflamatórios” quando não o eram (especificidade de 61,5%). De realçar que 4 dos 5 classificados erroneamente, tinham um grau elevado de inflamação concomitante. Assim, parece provável que quando os dois componentes estão presentes no mesmo segmento intestinal, a ecografia detetará de forma mais precisa o componente inflamatório, mas terá mais dificuldade na identificação do fibrótico.

Um estudo de 2017 em modelo animal corroborou esta hipótese, revelando que a capacidade da deteção quantitativa de fibrose pela ECEV falha se há considerável inflamação intestinal, o que levanta uma importante questão sobre o real valor deste meio de avaliação, uma vez que a presença de ambos componentes é frequente. Uma das explicações prende-se com o facto do contraste apresentar unicamente uma fase intra-vascular, o que pressupõe que o grau e padrão de preenchimento do contraste está principalmente relacionado com a perfusão tecidual, que por sua vez se relaciona com o grau de inflamação “ativa”, sendo os parâmetros quantitativos obtidos predominantemente influenciados pelo grau de inflamação, independentemente do grau de fibrose presente.⁵¹

Em relação à comparação da eficácia na identificação de estenoses com outros exames de imagem, nomeadamente com a RM, um estudo de 2018 comparou a eficácia da ecografia, ECEV e da RM na deteção de inflamação ativa vs fibrose em 25 doentes antes de resseção cirúrgica eletiva, utilizando a histopatologia como gold-standard. Os resultados revelaram que o espessamento parietal avaliado pela ecografia convencional é superior ao da RM, talvez devido à possibilidade de determinar com mais exatidão um plano de corte mais fidedigno, mas não encontraram nenhuma correlação nem da ECEV nem da RM com a fibrose ou inflamação “ativa” encontrada na peça histopatológica. Ainda assim, os resultados têm de ser avaliados com cautela pelas suas importantes limitações, identificadas pelos autores do estudo, entre elas: um número pequeno de população (25 doentes) e os scores de classificação nunca terem sido validados, além de possuírem uma natureza semi-quantitativa.^{4,52}

Tendo em conta a literatura publicada nesta área, podemos inferir que a quantificação do preenchimento por contraste, por si só, não será suficiente, na maioria das vezes, para fazer um diagnóstico de certeza entre estenose inflamatória vs fibrótica, mas poderá ser um dado complementar a outros parâmetros ecográficos e resultados de outros exames de imagem ou endoscópicos, sobretudo no caso específico de não haver uma predominância clara de inflamação ou fibrose ou se em diferentes áreas do segmento predominar inflamação e noutras predominar a fibrose, dificultando a diferenciação por ECEV.

2.6) Aplicações clínicas: Recidiva pós-operatória

Ao longo da história natural da doença, cerca de 80% dos doentes são sujeitos a cirurgia e esse número não tem decrescido significativamente apesar do surgimento da terapêutica com imunossuppressores nos últimos anos.^{6,38} A resseção cirúrgica de segmentos intestinais severamente afetados pela DC é um dos tratamentos mais bem estabelecidos, especialmente nos casos refratários à terapêutica médica otimizada ou como forma de tratamento das complicações. A cirurgia não é curativa e a recidiva endoscópica é comum: surge em 73% e 90% dos doentes, após 1 e 3 anos da cirurgia, respetivamente.⁵³

O diagnóstico da recidiva após resseção ileocólica é, portanto, um dos pilares do follow-up na DC, permitindo uma intervenção precoce e possibilidade de proceder ao ajuste do tratamento médico.^{54,55} Atualmente, o gold standard para o diagnóstico e follow-up da recorrência pós-operatória no local da anastomose é a ileocolonosopia, que deve ser realizada 1 ano após a cirurgia, sendo necessário em alguns casos a sua repetição anual.⁵⁵ No entanto, o

procedimento é tecnicamente impossível de executar em até 10% dos casos.⁵⁶ Por esta razão, também neste contexto se verifica um interesse crescente pelas técnicas de imagem seccionais como a ecografia, TC e a RM. Recentemente, recomendações da ACCO consideraram a ecografia como um meio de deteção sensível e específico da recidiva pós-operatória, correlacionando-se bem com os achados endoscópicos (nível de evidência 2B).^{32,53,57}

A recidiva é habitualmente definida e classificada pelo já validado score de Rutgeerts (tabela III) baseado em achados endoscópicos, em que lesões classificadas como i3 e i4 estão associadas a uma grande probabilidade de recidiva e por isso a estratégia terapêutica deve ser revista.

Tabela III. Score de Rutgeerts que avalia a gravidade de recidiva endoscópica no pós-operatório da DC.⁵⁸

Score	Endoscopic lesions
i0	Absence of lesions
i1	≤5 aphthous ulcers
i2	>5 aphthous ulcers with normal intervening mucosa, skip areas of larger lesions, or lesions confined to ileocolonic anastomosis
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with larger ulcers, nodules and/or narrowing

Um score > i1 é definidor de recidiva endoscópica. Atualmente, existem já scores de gravidade com base em achados da TC e RM utilizando achados intra-murais e extra-parietais no íleon terminal correlacionando-os com o score endoscópico de Rutgeerts. Um deles, baseando-se em achados na RM - em que MR0 (normal), MR1 (alterações da mucosa mínimas), MR2 (ileíte aftoide difusa) e MR3 (recidiva severa com alterações intra e extra-murais) - obteve uma concordância com o score de Rutgeerts de 95% e elevada reprodutibilidade.^{3,38,54,58}

O score de Rutgeerts mostrou uma excelente correlação com a medição da espessura da parede intestinal à ecografia convencional, e com a percentagem de preenchimento por contraste da ECEV, sobretudo em doentes com recidivas severas (figura 19a, 19b).⁵⁴

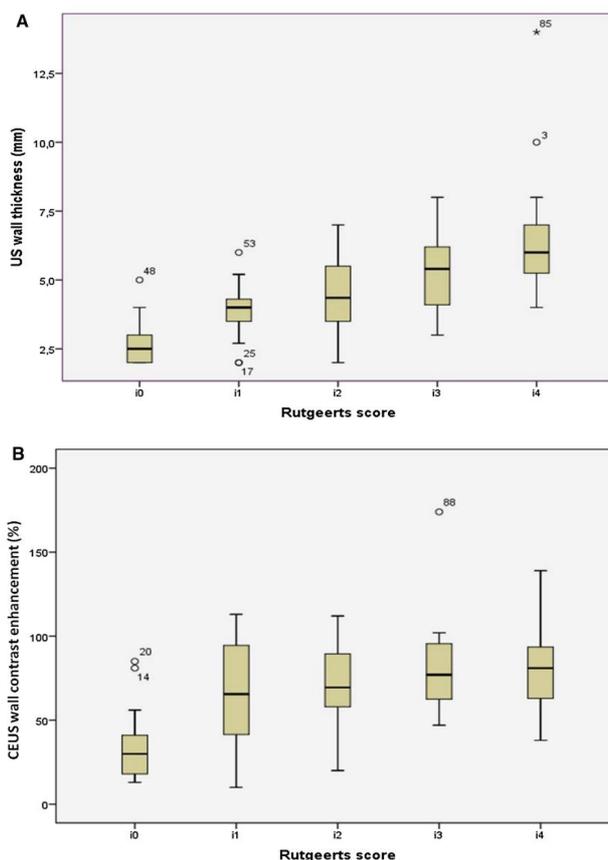


Figura 19 . Representação de diagramas de caixa. No eixo das ordenadas: espessura parietal em milímetros (a) e o preenchimento por contraste endovenoso (b) de acordo com o score de Rutgeerts (eixo das abcissas).⁵⁴

Numa revisão sistemática de 2016, a ecografia convencional revelou uma sensibilidade e especificidade de 81.7% (IC 95%, 77–86.3%) e 88.3% (IC 95%, 83.4–93.2%), respetivamente na deteção de recidiva pós-cirúrgica. Verificou-se também que o aumento da espessura parietal do neo-íleon é o parâmetro mais sensível na avaliação da severidade da recidiva pós-operatória da DC.³²

A avaliação ecográfica destes doentes com administração de contraste endovenoso pode evidenciar um dos sinais mais precoces da DC: o aumento da microvascularização da parede intestinal proximal, em consequência da atividade inflamatória crescente, desta forma permitindo uma deteção precoce que poderia não ser conseguida pela ecografia modo-B.⁵⁵

Um estudo de 2019 avaliou o contributo da ECEV na melhoria dos resultados do eco-Doppler e do modo-B na deteção da recidiva pós-operatória de 118 doentes com DC. Na avaliação da recidiva não severa a ecografia modo-B revelou uma sensibilidade e especificidade de 94.4% e 72.2%, respetivamente. Utilizando uma combinação de critérios da ecografia modo B (espessamento parietal ≥ 5 mm) e do ECEV (preenchimento vascular contrastado $\geq 46\%$), a especificidade aumenta para 88.9%, diminuindo a sensibilidade para os 91.1%. Na deteção

de recidiva severa, também se verificou um aumento da sensibilidade e especificidade se adicionarmos à avaliação do espessamento parietal ($\geq 5\text{mm}$), o preenchimento por contraste ($\geq 70\%$), permitindo obter valores de sensibilidade de 90.3% vs 74.2% e especificidade de 87% vs 82.6%.⁵⁴ Os investigadores formularam ainda um score ecográfico (tabela IV) que permite classificar os doentes com recidivas de baixo (score <4) ou alto grau (score 4-8), utilizando parâmetros independentes, nomeadamente o espessamento parietal, o grau do eco-Doppler, a percentagem de preenchimento contrastado e ainda a presença de complicações.⁵⁴ Este score apresenta valores de sensibilidade, especificidade e acuidade diagnóstica de 90.3%, 73.9% e 83.3%, respetivamente, com valor de $P=0.0001$ e $k=0.635$. Estes valores, com recurso ao contraste endovenoso ficam, contudo, aquém dos obtidos com TC ou RM.⁵⁴ A utilização de scores como este é uma mais-valia por permitir classificar e estratificar os doentes com maior probabilidade de recidiva, de forma mais precoce e follow-up mais eficaz com modificação de tratamento, permitindo, também, um menor recurso à TC e à RM.⁵⁴

Tabela IV. Score ecográfico que permite classificar doentes de baixo ou alto risco de recidiva.⁵⁴

	Score		
	0	1	2
Espessamento parietal (mm)	≤ 3.5	$>3.5 - 4.9$	≥ 5
Score color- Doppler	Não significativo	Moderado	Moderado a Severo
Preenchimento vascular (ECEV)	$< 46\%$	$\geq 46 - 69\%$	$\geq 70\%$
Complicações extra-intestinais	Ausentes	-	Presentes

Uma outra metanálise de 2019 lançou algumas dúvidas sobre a utilidade da ECEV. Os resultados deste estudo revelaram que apesar da melhoria da sensibilidade face à ecografia convencional (92.5-100% vs 79-81%), há um enorme decréscimo da especificidade de 86-95% para valores na ordem dos 20% e por isto o real valor da ECEV residirá na possibilidade de ser uma ferramenta complementar à ecografia convencional e ao eco-Doppler, sendo sobretudo útil na avaliação do grupo de doentes com doença moderada a severa.³³

Apesar dos promissores resultados da ecografia com administração de contraste endovenoso na avaliação de recidiva pós-operatória, dada a heterogeneidade das populações estudadas, severidade da doença, medicação habitual, testes usados como referência, entre outros, é consensual entre peritos que serão precisos estudos mais robustos para incluir definitivamente o papel da ECEV na prática clínica, neste contexto.³²

2.7) Aplicações clínicas: Avaliação da resposta à terapêutica

A resposta à terapêutica pode ser categorizada em: completa, parcial (dividida em vários graus) ou ausente. Esta categorização pode ser obtida, avaliando parâmetros na ecografia modo-B e na ECEV. Numa resposta completa espera-se, virtualmente, a resolução total de todos os achados compatíveis com inflamação “ativa”, enquanto que num respondedor parcial mais frequentemente haverá apenas a “resolução inflamatória” na ECEV, mas manutenção dos achados da ecografia modo-B. Uma ausência completa de melhoria quer na ECEV quer na ecografia modo-B sugere frequentemente a necessidade de escalonamento ou mudança da terapêutica.¹⁹

Os “endpoints” do tratamento da DC são o controlo da atividade inflamatória e a sua manutenção por longos períodos, modificando o curso e prognóstico da doença e não apenas o simples controlo sintomático. A terapêutica na DC compreende um conjunto de fármacos imunomoduladores, úteis na fase de manutenção da DC como a mercaptopurina ou a azatioprina e fármacos utilizados sobretudo na fase de inflamação “ativa” como corticosteroides. Nos casos de cortico-resistência ou de maior gravidade é ponderado o recurso a terapêuticas biológicas com anticorpos monoclonais (anti-TNF) de que são exemplos o infliximab, o adalimumab e o golimumab. Apesar destes agentes biológicos conferirem um marcado benefício terapêutico comparado com as restantes modalidades disponíveis, cerca de 30% dos doentes tem uma resposta incompleta e uma pequena percentagem revela ausência de resposta. A monitorização da eficácia destes tratamentos é, portanto, crucial na otimização destas dispendiosas terapêuticas. Na prática clínica, a avaliação com ecografia modo-B e ECEV é feita por rotina para avaliação da atividade da DC, com o objetivo de ajustar a terapêutica.²¹

Nos estudos científicos sobre a eficácia de terapêuticas farmacológicas em doentes com DC, o “endpoint” primário utilizado frequentemente é o valor CDAI pré e pós-tratamento. Apesar da sua utilidade, apresenta uma baixa especificidade, refletindo o seu componente subjetivo. À semelhança de outros domínios de avaliação do doente com DC, também na avaliação da resposta à terapêutica, a ECEV tem ganho relevo, dado os interessantes resultados que apresenta, permitindo uma avaliação objetiva e quantificada de resposta, surgindo como alternativa a outras técnicas de referência como a TC, a RM e a endoscopia, que são consideravelmente mais invasivas, dispendiosas e menos acessíveis, sobretudo quando se pretende um follow-up regular do doente.

Os primeiros estudos que investigaram o papel da ECEV na avaliação da terapêutica biológica da DC mostravam uma correlação positiva entre a percentagem de preenchimento por contraste em determinadas regiões de interesse com ansas inflamadas e a resposta à

terapêutica, tendo como referências valores como o CDAI, PCR e contagem leucocitária. Apesar dos interessantes resultados, eram estudos de pequena escala e de grande heterogeneidade.⁴ Recentemente, foi publicado um estudo prospectivo com uma amostra de 50 doentes com DC propostos para terapêutica biológica (infliximab e adalimumab), que realizaram ECEV antes do início do tratamento e posterior avaliação às 6 semanas. A análise dos parâmetros cinéticos derivados das curvas “intensidade-tempo” permitiu concluir que alguns deles permitem discriminar doentes respondedores e não respondedores com boa sensibilidade e especificidade (figuras 20 e 21), tendo como referência para a resposta a terapêutica o valor de CDAI (respondedor se queda do CDAI >70 em relação ao valor basal pré-tratamento) e o valor de PCR. Em particular, o valor do “AUC no wash-out” mostrou uma sensibilidade e especificidade de 86.1% e 100% respetivamente nesta discriminação. Outro parâmetro importante nesta diferenciação é o valor do “pico de preenchimento” revelando uma sensibilidade e especificidade de 77.8% e 100%, respetivamente.⁵⁹

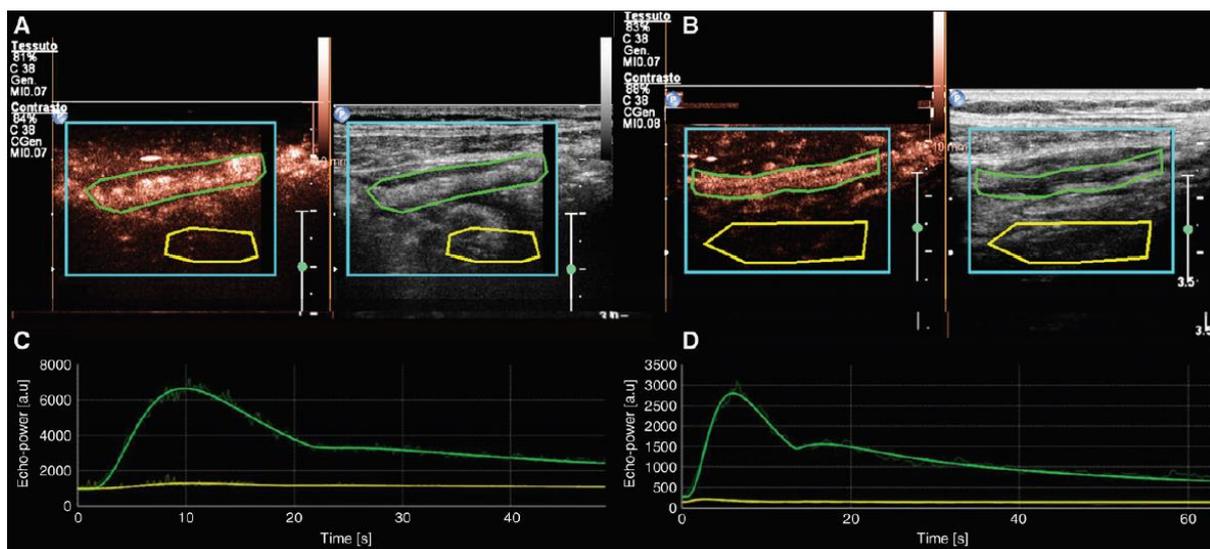


Figura 20. Doente do sexo masculino, de 25 anos com doença de Crohn com resposta à terapêutica com infliximab. Identificadas as regiões de interesse (a, b): parede anterior do intestino (verde) e mesentério adjacente (amarelo). Curvas intensidade-tempo do íleon terminal obtidas antes (c) e 6 semanas após o início da terapêutica (d).⁵⁹

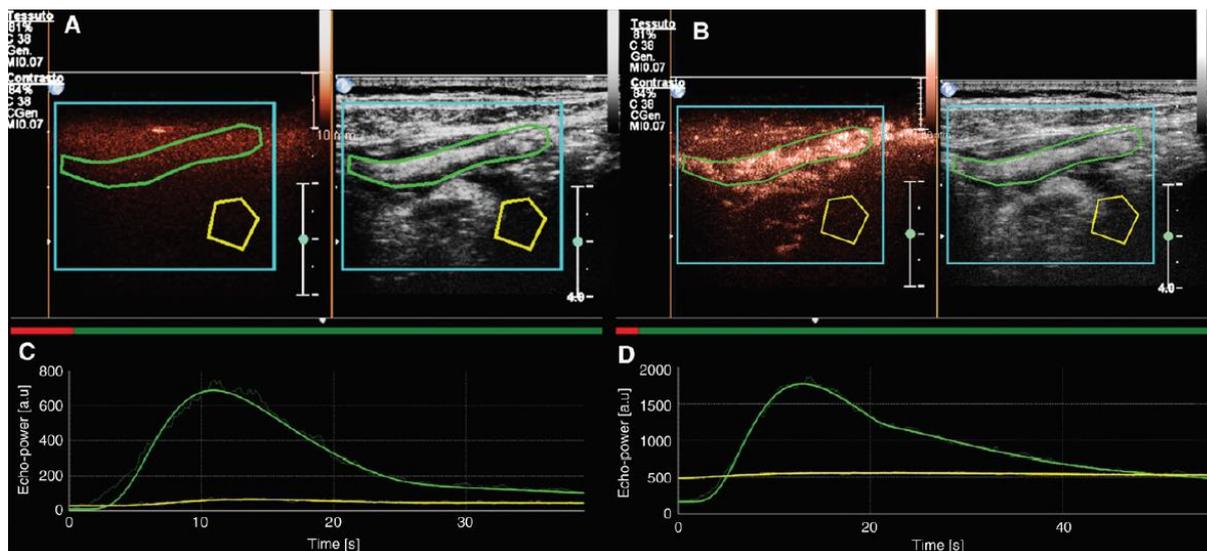


Figura 21. Doente do sexo masculino, de 45 anos com doença de Crohn não responsiva à terapêutica com infliximab. Identificadas as regiões de interesse (a, b): parede anterior do intestino (verde) e mesentério adjacente (amarelo). Curvas intensidade-tempo do íleon terminal obtidas antes (c) e 6 semanas após início da terapêutica (d).⁵⁹

Estes e outros parâmetros (tabela V) são capazes de prever e quantificar objetivamente a resposta à terapêutica biológica na DC, permitindo ajustar a terapêutica em doentes não respondedores e/ou diminuir a duração do tratamento, evitando cursos terapêuticos desnecessariamente longos, com vantagens na diminuição de efeitos secundários e tornando estas terapêuticas mais custo-efetivas.^{4,59}

Tabela V. Parâmetros da ECEV avaliados na diferenciação de doentes respondedores vs doentes não respondedores à terapêutica biológica.⁵⁹

Areas under the Receiver Operating Characteristic Curve, Sensitivity, and Specificity of Percent Change to Differentiate Responders from Nonresponders				
Parameter	AUC	Cut-off Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Peak enhancement	0.893 (0.77, 0.96)	≤ -52.24	77.8 (60.8, 89.9)	100 (76.8, 100)
Wash-in rate	0.829 (0.69, 0.92)	≤ -28.23	86.1 (70.5, 95.3)	85.7 (57.2, 98.2)
Washout rate	0.889 (0.76, 0.96)	≤ -34.12	77.78 (60.8, 89.9)	100 (76.8, 100)
Wash-in perfusion index	0.893 (0.77, 0.96)	≤ -53.91	77.8 (60.8, 89.9)	100 (76.8, 100)
AUC	0.881 (0.75, 0.95)	≤ -26.49	86.1 (70.5, 95.3)	100 (76.8, 100)
AUC during wash-in	0.868 (0.64, 0.97)	≤ -17.69	77.8 (60.8, 89.9)	100 (76.8, 100)
AUC during washout	0.889 (0.76, 0.96)	≤ -31.72	86.1 (70.5, 95.3)	100 (76.8, 100)

Note.—Data in parentheses are 95% confidence intervals. The areas under the receiver operating characteristic curve are produced by the different cut-off values of the percent increase of AUC, AUC during wash-in, and AUC during washout.

Além da utilização de contraste endovenoso, a avaliação de parâmetros ecográficos em modo-B é fundamental nesta avaliação como provou um recente estudo multicêntrico com 51 doentes avaliados antes do tratamento, às 12 semanas e 1 ano após o início do mesmo, que além da avaliação do preenchimento contrastado parietal por ECEV, avaliou a espessura parietal, o grau de color-Doppler e a presença de complicações e/ou estenoses. Este estudo mostrou que uma resposta positiva à terapêutica a longo-prazo (1 ano) era mais frequente em doentes que já apresentavam melhoria dos parâmetros ecográficos às 12 semanas, em relação aos que tinham pouca “resposta ecográfica” (85% vs 28% $P < 0.0001$). Às 12 semanas praticamente todos os parâmetros ecográficos melhoraram com a terapêutica biológica.⁶⁰

3) Conclusão

A Doença de Crohn compreende uma variedade de complexos fenótipos em termos de apresentação inicial, localização da doença e comportamento. No que concerne à avaliação da atividade inflamatória da doença, existe uma boa correlação entre a ECEV e o índice que avalia a atividade na DC (CDAI), revelando-se superior ao eco-Doppler na avaliação da microvascularização, parâmetro importante na avaliação do grau de inflamação, e o que mais se correlaciona com a gravidade endoscópica da doença. Além disso o seu papel pode ser determinante na avaliação de um doente cuja atividade da doença seja inconclusiva ou indeterminada após realização do eco-modo B e do eco-Doppler.

Na avaliação de complicações, a ECEV permite com boa acuidade, confirmar a presença de um abscesso ou fleimão, inicialmente suspeito à ecografia em modo-B, permitindo, igualmente a diferenciação entre as 2 estruturas. Além disso, apresenta importante papel na definição mais precisa dos limites do abscesso (superior à TC na deteção de lesões com <1cm), da sua multilocularidade, comunicação com órgãos e/ou tecidos adjacentes e no follow-up do doente sob terapêutica antibiótica. Em relação à doença fistulizante, apesar da ECEV conseguir detetar com boa acuidade trajetos fistulosos, a TC e a RMN, na doença peri-anal, continuam a ser métodos superiores, na identificação e clarificação da anatomia da fístula.

Na avaliação da doença estenótica, a quantificação do preenchimento por contraste não é suficiente, na maioria das vezes, para um diagnóstico de certeza entre estenose inflamatória e fibrótica, mas é um dado que deverá ser complementado a outros parâmetros ecográficos. O real valor da ECEV nesta vertente, residirá na possibilidade de ser uma ferramenta complementar à ecografia convencional e ao eco-Doppler, sendo sobretudo útil na avaliação do grupo de doentes com doença moderada a severa. Quando os dois componentes estão presentes no mesmo segmento, a ECEV detetará de forma mais precisa o componente inflamatório, mas têm menor acuidade na identificação do fibrótico. A definição e validação de scores ecográficos que estratifiquem os doentes com maior probabilidade de recidiva de forma mais precoce, permitirão um menor recurso à TC e à RM.

Em relação ao papel da ECEV na resposta à terapêutica, estudos recentes em doentes sob tratamento biológico demonstraram que a ECEV discrimina com uma boa acuidade, respondedores de não respondedores e por isso surge como potencial alternativa à TC e RM na avaliação regular destes doentes. Estudos comparativos com a TC e RM serão necessários para definir com maior exatidão a sua posição no algoritmo de follow-up de monitorização terapêutica.

A ECEV surge como um método pouco oneroso, não-invasivo, livre de radiação ionizante e seguro na avaliação da Doença de Crohn, alternativa a métodos seccionais como a TC e a RM, frequentemente menos acessíveis, dispendiosos e no caso da TC com recurso a radiação ionizante. Recentemente, as guidelines das Sociedades Europeias de Ecografia em Medicina e da ECCO consideram-na fundamental na avaliação da atividade inflamatória da doença, na diferenciação entre áreas de estenose fibróticas e inflamatórias, na caracterização de complicações da doença e na monitorização da resposta à terapêutica, demonstrando promissores e interessantes resultados em recentes meta-análises e revisões sistemáticas. O seu papel poderá até ser primordial em populações jovens ou grávidas. Para a sua definitiva introdução no arsenal diagnóstico e de follow-up na DC, serão necessários estudos com maior robustez, aumentando a evidência científica, incidindo sobretudo na comparação com métodos já estabelecidos (TC e a RM), de forma a estabelecer exatamente, de forma mais clara, em que sub-grupos de doentes e em que vertentes a utilização da ECEV apresenta um custo-benefício superior.

Agradecimentos

Presto um especial agradecimento ao Doutor Luís Semedo por toda a ajuda, disponibilidade, crítica e paciência para comigo e sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.
À Raquel e aos meus pais pela lealdade e apoio incondicional.

Referências Bibliográficas

1. Strobel, D. *et al.* Diagnostics in inflammatory bowel disease : Ultrasound. 17, 3192–3197 (2011).
2. Serafin, Z., Bialecki, M. & Bialecka, A. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn ' s Disease Activity : Systematic Review and Meta-analysis. 354–362 (2016).
3. Gomollón, F. *et al.* ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn ' s Disease 2016 : Part 1 : Diagnosis and Medical Management. 3–25 (2017).
4. Pecere, S. *et al.* Usefulness of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Dig. Liver Dis.* 50, 761–767 (2018).
5. Lu, C., Merrill, C., Medellin, A., Novak, K. & Wilson, S. R. Bowel Ultrasound State of the Art: Grayscale and Doppler Ultrasound, Contrast Enhancement, and Elastography in Crohn Disease. *J. Ultrasound Med.* 38, 271–288 (2019).
6. Ercole, E. Role of bowel ultrasound in the management of postoperative Crohn's disease. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 5, 457 (2014).
7. In, C. U., Diagnosis, T. H. E. & Patients, O. F. Original Contribution contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of patients suspected of having active crohn ' s disease : meta-analysis. 41, 659–668 (2015).
8. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall der Medizin* 33, 33–59 (2012).
9. Liu, C. *et al.* Conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in evaluating the severity of Crohn's disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 123–134 (2015).
10. Conti, C. B., Giunta, M., Gridavilla, D., Conte, D. & Fraquelli, M. Role of Bowel Ultrasound in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound Med. Biol.* 43, 725–734 (2017).

11. Schreiber-Dietrich, D. *et al.* Particularities of Crohn's disease in pediatric patients: Current status and perspectives regarding imaging modalities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 1313–1325 (2015).
12. Nylund, K. *et al.* EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound - Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall der Medizin - Eur. J. Ultrasound* 38, e1–e15 (2017).
13. Mocci, G. *et al.* SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *J. Ultrasound* 20, 1–9 (2017).
14. Greis, C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur. Radiol.* 14 Suppl 8, P11–5 (2004).
15. Scanu, D., Azzali, L. & Virgilio, G. Imaging and Advanced Technology in Crohn ' s Disease. *YGAST* 137, 43–52 (2009).
16. Ni, R. S. *et al.* Review article : Crohn ' s disease : monitoring disease activity. 17, 11–17 (2003).
17. Dillman, J. R., Rubin, J. M., Johnson, L. A., Moons, D. S. & Higgins, P. D. R. Can Contrast-Enhanced Sonography Detect Bowel Wall Fibrosis in Mixed Inflammatory and Fibrotic Crohn Disease Lesions in an Animal Model? *J. Ultrasound Med.* 36, 523–530 (2017).
18. Cheng, W. *et al.* Preliminary analysis of clinical situations involved in quantification of contrast-enhanced ultrasound in crohn's disease. *Ultrasound Med. Biol.* 42, 1784–1791 (2016).
19. Medellin, A., Merrill, C. & Wilson, S. R. Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the bowel. *Abdom. Radiol.* 43, 918–933 (2018).
20. Medellin-Kowalewski, A., Wilkens, R., Wilson, A., Ruan, J. & Wilson, S. R. Quantitative contrast-enhanced ultrasound parameters in Crohn disease: Their role in disease activity determination with ultrasound. *Am. J. Roentgenol.* 206, 64–73 (2016).

21. Ripollés, T., Martínez-Pérez, M. J., Paredes, J. M., Vizuite, J. & Martin, G. The Role of Intravenous Contrast Agent in the Sonographic Assessment of Crohn's Disease Activity: Is Contrast Agent Injection Necessary? *J. Crohns. Colitis* 13, 585–592 (2019).
22. Wale, A. & Pilcher, J. Current Role of Ultrasound in Small Bowel Imaging. *Semin. Ultrasound, CT MRI* 37, 301–312 (2016).
23. Zhu, H. X., Zhao, J., Chen, L. P. & Pang, S. J. The diagnostic value of three detection techniques of ultrasound in the active stage of Crohn's disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21, 57–61 (2017).
24. Ripollés, T. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur. J. Radiol.* 82, e525–e531 (2013).
25. Rübenthaler, J., Reiser, M. & Clevert, D. A. The added value of contemporary ultrasound technologies in the diagnosis of malignant tumours of the gastrointestinal system - A case report. *Med. Ultrason.* 20, 105–107 (2018).
26. Maconi, G. *et al.* EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall der Medizin* 39, 304–317 (2018).
27. Biernacka, K. B., Barańska, D., Grzelak, P., Czkwianianc, E. & Szabelska-Zakrzewska, K. Up-to-date overview of imaging techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. *Prz. Gastroenterol.* 14, 19–25 (2019).
28. Dillman, J. R. *et al.* Pediatric small bowel crohn disease: Correlation of US and MR enterography. *Radiographics* 35, 835–848 (2015).
29. Rieder, F. *et al.* HHS Public Access. 62, 1072–1084 (2016).
30. Ru, B. & Ju, M. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn ' s disease independent of the IL23R genotype. 721–731 (2010).

31. Poza-Cordón, J. & Ripollés-González, T. Utility of abdominal ultrasonography in the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 106, 395–408 (2014).
32. Calabrese, E. *et al.* Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn ' s Disease . A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. 22, (2016).
33. Bollegala, N., Griller, N., Bannerman, H., Habal, M. & Nguyen, G. C. Ultrasound vs endoscopy, surgery, or pathology for the diagnosis of small bowel Crohn's disease and its complications. *Inflamm. Bowel Dis.* 25, 1313–1338 (2019).
34. Imsirovic, B. *et al.* Comparison of conventional ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance (MR) enterography in evaluation patients with Crohn's disease. *Acta Inform. Medica* 26, 93–97 (2018).
35. Li, Y. & Hauenstein, K. New Imaging Techniques in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Visz. Gastrointest. Med. Surg.* 31, 227–234 (2015).
36. Kim, S. H. Computed Tomography Enterography and Magnetic Resonance Enterography in the Diagnosis of Crohn's Disease. *Intest. Res.* 13, 27 (2015).
37. Carnevale Maffè, G., Brunetti, L., Formagnana, P. & Corazza, G. R. Ultrasonographic findings in Crohn's disease. *J. Ultrasound* 18, 37–49 (2015).
38. Caprilli, R. *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : special situations. 36–58 (2006).
39. Sica, G. S. *et al.* Treatment of peri-anal fistula in Crohn ' s disease. 20, 13205–13210 (2014).
40. Lu, C. *et al.* Ultrasound Shear Wave Elastography and Contrast Enhancement: Effective Biomarkers in Crohn's Disease Strictures. *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 421–430 (2017).
41. Spinelli, A., Correale, C., Szabo, H. & Montorsi, M. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery? *Curr. Drug Targets* 11, 242–248 (2010).

42. Louis, E. J., Collard, A., Oger, A.-F., Groote, E. De & Belaiche, J. Location and behavior of Crohn's disease according to Vienna classification evolution over the course of the disease. *Gastroenterology* 120, A141 (2001).
43. Sciences, C. *et al.* EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases EFSUMB-Empfehlungen und klinische Leitlinien für den gastrointestinalen Ultraschall (GIUS) chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) . 304–317 (2018).
44. Universitario, H., Paz, L., Universitario, H. & Peset, D. Utility of abdominal ultrasonography in the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease. (2014).
45. Deepak, P. *et al.* Update on magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of Crohn's disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 12, 226–236 (2016).
46. Wilson, S. R. & Burns, P. N. N State of the Art - Microbubble-enhanced US in Body Imaging : What Role ? 1. 257, (2010).
47. Uaia, E. M. Q., Ennari. Differentiation of inflammatory from fibrotic ileal strictures among patients with crohn ' s disease through analysis of time – intensity curves obtained after microbubble contrast agent injection. 1–8 (2017).
48. Coelho, R., Ribeiro, H. & Maconi, G. Bowel thickening in Crohn's disease: Fibrosis or inflammation? Diagnostic ultrasound imaging tools. *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 23–34 (2017).
49. Uaia, E. M. Q., Aoli, Tocca, T. I. S., Abibbo, B. I. C. & Asagrande, F. E. C. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with crohn ' s disease. 38, 1324–1332 (2012).
50. Comparison, Q. C. U., Inflammatory, B., Lesions, F. & Patients, i. N. Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with crohn ' s disease. 39, 1197–1206 (2013).
51. Dillman, J. R., Rubin, J. M., Johnson, L. A., Moons, D. S. & Higgins, P. D. R. Can Contrast-Enhanced Sonography Detect Bowel Wall Fibrosis in Mixed Inflammatory and Fibrotic Crohn Disease Lesions in an Animal Model? *J. Ultrasound Med.* 36, 523–530 (2017).

52. Wilkens, R. *et al.* Validity of Contrast-enhanced Ultrasonography and Dynamic Contrast-enhanced MR Enterography in the Assessment of Transmural Activity and Fibrosis in Crohn's Disease. 48–56 (2018).
53. Rispo, A. *et al.* Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Detection of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review with Meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 24, 977–988 (2018).
54. Martínez, M. J. *et al.* Intravenous Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing and Grading Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Dig. Dis. Sci.* 18–21 (2019).
55. María, J. *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography : Usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* 7, 192–201 (2013).
56. Task, T. U. S. M. Clinical – Alimentary tract Factors Associated With Incomplete Colonoscopy : A Population-Based. 2297–2303 (2007).
57. Kucharzik, T., Kannengiesser, K. & Petersen, F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* 30, 135–144 (2017).
58. Gklavas, A., Dellaportas, D. & Papaconstantinou, I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. 598–612 (2017).
59. Quaia, E., Sozzi, M., Angileri, R., Gennari, A. G. & Cova, M. A. Time-intensity curves obtained after microbubble injection can be used to differentiate responders from nonresponders among patients with clinically active Crohn disease after 6 weeks of pharmacologic treatment. *Radiology* 281, 606–616 (2016).
60. Ripollés, T. *et al.* Ultrasonographic Changes at 12 Weeks of Anti-TNF Drugs Predict 1-year Sonographic Response and Clinical Outcome in Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 2465–2473 (2016).



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

ABRIL / 2020