

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

A evolução da terapêutica conservadora no tratamento do
Megacólon Tóxico

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

JULIANY OLIVEIRA LOURENÇO

**A evolução da terapêutica conservadora no tratamento do
Megacólon Tóxico**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Esp. Claudia Vieira Aniceto

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

L892e

Lourenço, Juliany Oliveira.

A evolução da terapêutica conservadora no tratamento do megacólon tóxico. / Juliany Oliveira Lourenço. – 2021.

50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profa. Esp. Claudia Vieira Aniceto.

1. Megacólon tóxico. 2. Terapêutica conservadora.
3. Doenças inflamatórias intestinais. I. Título.

CDU: 6



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

JULIANY OLIVEIRA LOURENÇO

A evolução da terapêutica conservadora no tratamento do Megacólon Tóxico

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Esp. Claudia Vieira Aniceto

Gama, 10 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Profa. Esp. Claudia Vieira Aniceto
Orientadora

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura
Examinador



Dedico este trabalho à minha mãe Luciane Gomes de Oliveira e à minha avó Neusa Gomes de Oliveira, minhas maiores inspirações. Obrigada pelo amor e por todos os ensinamentos.



AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo à minha mãe e melhor amiga Luciane, pelo amor incondicional, pelas oportunidades a mim proporcionadas e por nunca me deixar desistir dos meus objetivos. A realização deste sonho não seria possível sem você.

À minha avó Neusa, por todos os ensinamentos, conselhos, companhia e amor. Você faz parte das minhas conquistas.

Ao meu pai Luiz, pelo amor, apoio, incentivo aos estudos e por sempre me encorajar a buscar novos aprendizados.

Ao meu namorado Guilherme, pelo amor, carinho e por estar ao meu lado em todos os momentos.

À Dra. Cristina Brolhani, por todo carinho, assistência e disponibilidade para a realização deste trabalho.

À Dra. Claudia Vieira Aniceto, por toda a atenção e pela oportunidade de tê-la como orientadora.



RESUMO

O Megacólon tóxico (MT) é uma entidade clínica rara com alta morbimortalidade que ocorre como complicação de diversas etiologias, principalmente secundária às doenças inflamatórias intestinais, em 51,6% dos casos. Suas principais características clínicas são os sinais de toxicidade sistêmica e dilatação colônica os quais deve-se levar em conta para que o tratamento seja realizado assim que alguns sinais clínicos forem identificados com a finalidade de controlar sua evolução para uma forma mais grave e com necessidade de uma terapêutica cirúrgica. É uma condição na qual os mecanismos fisiopatológicos ainda não foram completamente elucidados, o que a torna relevante para a realização de mais pesquisas para elucidação de sua fisiopatologia, com o objetivo de aprimorar a condução do seu tratamento e acompanhamento. Complementando, seu tratamento pode ser cirúrgico ou conservador, sendo este primordial para o manejo inicial e para o impedimento de outras complicações. Assim sendo, deve-se enfatizar a importância do tratamento conservador, de sua constante evolução e da realização de novas pesquisas para que, dessa forma, haja o controle dos sintomas, a remissão da doença, e conseqüentemente, para que o prognóstico seja favorável e garanta a qualidade de vida do paciente, evitando cirurgias e complicações pós-operatórias. Para tanto, este trabalho tem por objetivo compreender a evolução e o desenvolvimento da terapêutica conservadora do MT, identificando seus modelos e principais avanços terapêuticos, avaliando sua segurança e eficácia, além de demonstrar a importância da realização de novos estudos para o tratamento da patologia em questão. Foi realizada uma revisão de literatura mediante um levantamento de informações por meio de pesquisas bibliográficas em base de dados nacionais e internacionais como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os estudos analisados demonstraram a forma com que a evolução dessa terapêutica teve influência no prognóstico e na evolução clínica de maneira favorável enfatizando a melhoria na qualidade de vida dos pacientes assim manejados. Ademais, a constante atualização e a procura de um aprimoramento da terapêutica conservadora do MT é de extrema importância para que seja realizado um tratamento eficaz e seguro, evitando medidas cirúrgicas que possam influenciar de forma prejudicial a vida do paciente.

Palavras-chave: Megacólon Tóxico. Terapêutica conservadora. Doenças Inflamatórias Intestinais.



ABSTRACT

Toxic megacolon is a rare clinical entity with high morbidity and mortality, which occurs as a complication of several etiologies, mainly secondary to inflammatory bowel diseases, in 51.6% of cases. Its main clinical conditions are the signs of systemic toxicity and colonic dilatation, which should be considered in order that the treatment is carried out as soon as some clinical signs are identified so that it does not develop into a more severe form with the need for a surgery therapy. It is a condition in which the pathophysiological mechanisms have not been fully elucidated, which makes it a relevant disease for further research to enlighten its pathophysiology, with the aim of improving the conduct of its treatment and monitoring. In addition, its treatment can be surgical or conservative, the latter being essential for the initial management and for the prevention of other complications. Thus, it is necessary to emphasize the importance of conservative treatment, its constant evolution and the realization of new researches so that in this way, there is control of symptoms, remission of the disease and, consequently, so that the prognosis is favorable and to guarantee the quality of life of the patient, avoiding surgeries and postoperative complications. Therefore, this paper aims to understand the evolution and development of conservative therapy in TM, identifying the main therapeutic advances, evaluating its safety and efficacy, in addition to demonstrate the importance of performing new studies for the treatment of this pathology. A literature review was carried out through data collection with bibliographic searches in national and international databases such as PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). The studies analyzed demonstrated the way in which the evolution of this therapy had a favorable influence on the prognosis and clinical conditions and emphasized the improvement in the quality of life of patients managed with this type of treatment. In addition, the constant updating and the search for the improvement of the conservative TM therapy is of utmost importance for an effective and safe treatment to be carried out and for the avoidance of surgical measures that may have an adverse effect on the patient's life.

Keywords: Toxic Megacolon. Conservative Management. Inflammatory Bowel Disease.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Raio X Abdominal demonstrando Megacólon Tóxico.....	23
Figura 2 - Tomografia Computadorizada demonstrando dilatação colônica de 7 cm.....	26



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
CMV	Citomegalovírus
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
IJP	Potencial Inibitório Juncional
IL	Interleucinas
IV	Intravenoso
LCPA	Leucocitaférese
MT	Megacólon Tóxico
NANC	Inibição não adrenérgica e não colinérgica
NPT	Nutrição Parenteral Total
OH	Óxido Nítrico
PCR	Proteína C Reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF	Fator de Necrose Tumoral
USG	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de Hemossedimentação



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Objetivo geral	14
1.2. Objetivos específicos	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. A epidemiologia do Megacólon Tóxico	15
2.2. As principais etiologias	16
2.3. Os mecanismos fisiopatológicos	18
2.4. Os critérios diagnósticos	20
2.4.1. Manifestações clínicas	20
2.4.2. Exame físico	21
2.4.3. Exames Laboratoriais	22
2.4.4. Achados radiológicos	22
3. O TRATAMENTO DO MEGACÓLON TÓXICO	26
3.1. A modalidade cirúrgica	28
3.2. A terapêutica conservadora e seus modelos	29
3.2.1. A era dos corticosteroides	29
3.2.2. O uso de imunossupressores: Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina e Tacrolimus	31
3.2.3. As terapias adicionais: Leucocitaférese e Oxigênio Hiperbárico	32
3.2.4. A terapia biológica: um avanço terapêutico em constante evolução	33
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	35
5. DISCUSSÃO	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	45



1. INTRODUÇÃO

O Megacólon Tóxico (MT), uma complicação gastrointestinal grave que pode ocorrer em decorrência de diversas etiologias, principalmente secundária às Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), Retocolite Ulcerativa (RCU) e Doença de Crohn (DC), possui diversas formas terapêuticas, tanto cirúrgicas, quanto conservadoras. (ALANI; CAGIR, 2021). Suas principais características clínicas incluem toxicidade sistêmica, distensão colônica segmentar e parâmetros como aumento da temperatura corporal e da frequência cardíaca, além de aumento dos linfócitos. (MARSCHAK *et al.*, 1950 apud CARRILO-ESPER *et al.*, 2012). Dessa forma, demanda um acompanhamento rigoroso, e quando necessária, uma intervenção cirúrgica de urgência, que em alguns casos pode ser evitada através do manejo precoce quando o tratamento conservador pode ser realizado.

Autores confirmam a grande importância do tratamento conservador, que deve ser agressivo e iniciado assim que as evidências supracitadas forem identificadas (MUNGAS; RAHIM MOOSSA; BLOCK, 1976; DESAI *et al.*, 2020), buscando, dessa forma, a interrupção do curso da doença e evitando outras possíveis complicações. Pesquisas sobre o tratamento conservador estão sendo constantemente atualizadas com o objetivo de aperfeiçoar as formas de tratamento dos pacientes acometidos por esta complicação grave.

O MT é um tema de relevância a ser abordado tendo em vista seu reconhecimento como uma entidade clínica ainda não completamente compreendida com evolução rápida e com altas taxas de mortalidade. Pode-se afirmar então que o MT é diferenciado de outras possíveis condições pela sua capacidade de toxicidade sistêmica e a ocorrência de um processo inflamatório, infeccioso ou isquêmico adjacente. (ANDERSON; GRUCELA, 2019).

Deve-se, portanto, estudar as diversas formas de tratamento para evitar uma possível intervenção cirúrgica, o que possivelmente pode ocorrer na grande maioria dos casos, sendo a forma terapêutica conservadora fundamental para a estabilidade clínica e recuperação do paciente,



garantindo sua qualidade de vida e diminuindo sua morbimortalidade, enfatizando a relevância do avanço na realização de pesquisas sobre o assunto.

Esta revisão de literatura visa demonstrar a importância da evolução da terapêutica conservadora no tratamento do Megacólon Tóxico, uma vez que é uma complicação intestinal grave, mas que pode ser manejada de forma segura, precoce e eficaz.

1.1. Objetivo geral

O presente estudo visa descrever e discutir o desenvolvimento da terapia conservadora para o Megacólon Tóxico.

1.2. Objetivos específicos

- Identificar os modelos da terapêutica conservadora utilizados no tratamento do Megacólon Tóxico.
- Discutir a evolução do tratamento conservador e os principais avanços terapêuticos.
- Descrever o uso e a segurança dos diferentes tipos de terapêuticas conservadoras apresentadas.
- Documentar a importância da terapia conservadora no tratamento da patologia em questão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O Megacólon Tóxico é uma entidade clínica rara que se desenvolve como complicação de diversas condições que levam à inflamação do cólon intestinal. Foi primeiramente descrito em 1930 como dilatação colônica associada a sepse, entretanto, em 1950, foi definido por Marschak *et al.* (1950) como uma distensão colônica segmentar ou total maior de 6 cm concomitantemente



com colite aguda e sintomas de toxicidade sistêmica (MARSCHAK *et al.*, 1950 apud CARRILO-ESPER *et al.*, 2012). Jalan *et al.* estabeleceram, em 1969, critérios para o seu diagnóstico que podem incluir além de uma dilatação colônica maior de 6 centímetros com evidência por imagem radiológica, uma temperatura corporal acima de 38,6°C, com frequência cardíaca maior de 120 batimentos por minuto, contagem de leucócitos maior de 10,5 ($\times 10^9/L$) e anemia (JALAN *et al.*, 1969 apud ANDERSON; GRUCELA, 2019).

2.1. A epidemiologia do Megacólon Tóxico

O MT possui uma alta morbidade e mortalidade que podem chegar até 45% dos casos dependendo de sua etiologia (LOPES *et al.*, 2009). Segundo Autenrieth e Baumgart, em 2011 ainda havia uma escassez de dados precisos sobre a epidemiologia do MT.

Entretanto, DOSHI *et al.* (2018) relataram em seu estudo que a proporção da ocorrência de MT está relacionada, em 51,6% dos casos, aos distúrbios gastrintestinais, principalmente as DII, RCU e DC, apesar de não ter informado a frequência relativa entre cada uma dessas condições, e como segundo principal motivo a infecção por *Clostridium difficile*, em 11,2% dos casos.

Alguns estudos demonstraram que o MT ocorre com maior frequência como complicação secundária à RCU severa ou fulminante (SOBRADO; SOBRADO, 2016). Um estudo citado por Desai *et al.* (2020), datado do ano de 1980, reportou uma incidência maior de MT em pacientes com DC, comparado aos casos de RCU (4,4 a 6,3% e 1 a 2,5%, respectivamente). De acordo com Anderson e Grucela (2019), a incidência de MT nesses casos pode atingir 6% das admissões hospitalares, com uma incidência ao longo da vida que pode variar entre 1 a 2,5%.

Com relação ao outro principal motivo para a ocorrência do MT, é importante ressaltar que a incidência nos casos de complicação por *C. difficile* foi relatada entre 0,4 a 3% dos casos ocorridos antes da década de 90 e após esse período, de 4,3%, o que prova a crescente incidência (DESAI *et al.*, 2020), a qual pode ser explicada, de acordo com Autenrieth e Baumgart (2012),



pelo aumento do uso de antibióticos de amplo espectro, o que pode, por consequência, ter causado o surgimento de cepas hipervirulentas dessa bactéria.

Outros aspectos importantes que podem ser considerados são os fatores como idade, sexo e etnia. Desai *et al.*, em 2020, frisaram que a prevalência exata do MT ainda é subnotificada, assim, pode-se citar alguns estudos que trazem algumas estimativas. Doshi *et al.* (2018) afirmaram, com base em estudos, que o MT foi mais prevalente em mulheres em comparação aos homens (56,4% e 43,6%, respectivamente), com idade média de 62,4 anos e com maior prevalência em pacientes brancos (79,7%). Em 2020, Desai *et al.* confirmaram os dados de estudos que afirmaram que o gênero feminino e idade maior que 40 anos foram associados a uma maior mortalidade. Ainda de acordo esse autor, com relação ao tratamento, se realizado antes do ano de 1976, o índice de mortalidade por MT era de 27% em casos tratados de forma conservadora e 19% nos casos tratados através de cirurgia, porém esse número obteve um decréscimo considerável, chegando em 0 a 2% em pacientes com DII.

Por fim, de acordo com Ian Gan *et al.* (2003), o MT pode desenvolver mais frequentemente em pacientes com uma recidiva da DII já anteriormente estabelecida, porém muitos casos são associados à fase precoce dessas inflamações, ocorrendo dentro de 2 a 3 meses do diagnóstico. Concluindo-se, sua duração média tem sido relatada entre 3 a 5 anos.

2.2. As principais etiologias

Nos casos de colite ulcerativa aguda, em 1969, Jalan *et al.* afirmaram que uma possível causa da dilatação colônica nesses casos tinha como suspeita a utilização de agentes incluindo opioides, anticolinérgicos e corticosteroides, além disso, também foi vista uma possível influência com relação à hipocalcemia, estenose distal e gravidez.

De acordo com Sobrado e Sobrado (2016), quando realizado o manejo de uma das etiologias responsáveis pelo desenvolvimento do MT, a RCU, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais



(AINES), de drogas anticolinérgicas e de opioides pode acelerar a evolução dessa condição para o MT e devem ser descontinuadas de forma imediata para que não ocorra uma evolução desfavorável.

O MT é visto com maior frequência como complicação das DII, tanto a DC, e principalmente, a RCU. Alguns fatores atuam principalmente de forma conjunta para que ocorra a inflamação da mucosa do trato gastrointestinal (TGI) e por consequência, a ocorrência dessas patologias. Dentre eles, cita-se o Microbioma, alteração na microbiota intestinal, o Imunoma, alterações na imunidade do hospedeiro, com um desbalanço no sistema imune inato e adaptativo dos pacientes com DII, além do Expossoma, uma influência ambiental e do Genoma/Epigenoma, com a ocorrência de variações genéticas. (ZATERKA *et al.*, 2016). Entretanto, estudos indicam que cada paciente possui uma forma diferente de combinação desses fatores citados, o que teria uma influência no modo como a doença é manifestada, com possíveis diferenças no quadro clínico, além de diversas formas de resposta ao tratamento. (TRIANAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011). Esse mesmo autor cita que o prejuízo do sistema imune, o fator Imunoma, pode causar uma desregulação na resposta inflamatória do TGI. Pode ocorrer então a ativação do sistema imune adaptativo, o que pode levar a um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias derivadas dos linfócitos T CD4.

De acordo com Zaterka *et al.*, (2016, p. 759) no Tratado de Gastroenterologia:

Na RCU, os antígenos da luz intestinal ativam as células epiteliais e apresentadoras de antígenos a produzir IL-13, que age sobre os linfócitos intraepiteliais transformando-os em células T com característica de NK, por outro lado, na DC as principais células envolvidas são as células T CD4 +, com produção de citocinas tipo Th1/Th-17.

Segundo Autenrieth e Baumgart (2012), o MT também pode ser consequência de outra condição inflamatória do cólon, como a DC, além de causas infecciosas relacionadas a bactérias como *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, além de casos por Citomegalovírus (CMV) e rotavírus, e parasitárias como ocorre nos casos de infecções por *Entamoeba*.



Outros importantes fatores citados por Alani e Cagir (2021), são o uso de terapia com medicamentos antidepressivos, enemas de bário, colonoscopia, preparo intestinal e imunoterapias. Para Tariq *et al.* (2015), a relação do MT com a preparação intestinal para colonoscopia ainda não foi identificada, porém a colonoscopia em si pode exacerbar a irritação do cólon e por consequência gerar inflamação e ser um possível gatilho para o desenvolvimento do MT.

Outras etiologias relatadas como responsáveis pelo desenvolvimento do MT foram colite isquêmica e por radiação (ALANI; CAGIR, 2021), uso de quimioterápicos causando colite inespecífica (WODZINSKI; SNOWDEN; REILLY, 1994) e Metotrexate (LAWRENCE *et al.*, 1984).

2.3. Os mecanismos fisiopatológicos

O mecanismo fisiopatológico envolvido no desenvolvimento do MT ainda não está completamente elucidado, sendo de grande importância citar algumas evidências que existem na literatura. Sendo assim, diversos fatores devem ser considerados e podem contribuir para a ocorrência dessa complicação.

De acordo com Sobrado e Sobrado (2016, p. 202):

Inúmeras evidências indicam que o processo infeccioso na presença de ulcerações colônicas levaria ao relaxamento do músculo liso com ausência de contração e inibição do reflexo gastrocólico em resposta à ação de inibidores de óxido nítrico, polipeptídeo intestinal vasoativo-VIP e substância P, com consequente dilatação.

Além disso, outro autor afirma que “as alterações na resposta do cólon a mediadores químicos resultam em contração defeituosa do músculo liso e uma diminuição da pressão basal do lúmen do cólon, o que pode desempenhar um papel essencial no desenvolvimento do MT.” (DESAI *et al.*, 2020, p. 204, tradução nossa).

Em 1995, Mourelle *et al.* (1995) realizaram um estudo com o objetivo de demonstrar a presença da enzima Óxido Nítrico Sintase na muscular própria do tecido colônico em pacientes os



quais desenvolveram o MT como complicação de RCU. Foi observado que, nesse caso, ocorreu uma produção excessiva de mediadores inflamatórios os quais são responsáveis pelos reflexos intrínsecos e que tem por função a inibição do tônus muscular do cólon. Por conseguinte, esse fato foi considerado um possível e importante mecanismo patogênico da complicação supracitada. O que também pode ser explicado por Flora e Filho e Zilberstein (1998, p. 344), como um

Relaxamento muscular mediado por atividade neuronal com hiperpolarização das membranas dos miócitos. Este sistema é chamado de Potencial Inibitório Juncional (*Inhibitory Junction Potentials – IJP*), sendo, porém, mais conhecido como Inibição Não adrenérgica e não colinérgica (*Inhibition Non Adrenergic and NonCholinergic - NANC*).

De acordo com os mesmos autores, os neurotransmissores atuantes nesse sistema seriam as substâncias ativas VIP (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*) e o ATP (Adenosina Trifosfato), porém esses neurotransmissores ainda não seriam encontrados em todos os músculos lisos envolvidos no sistema digestório, e por isso, consideraram também o óxido nítrico (NO) como um importante neurotransmissor do sistema inibidor NANC.

Assim sendo, foi considerado que na colite ulcerativa crônica ocorreria um aumento significativo, considerado excessivo, de NO pela parede muscular do cólon como consequência do aumento importante da enzima óxido nítrico sintase na muscular própria em pacientes cujo desenvolvimento da doença levaram ao MT como complicação, especialmente nos principais segmentos atingidos, ou seja, os segmentos com maior dilatação. Isso ocorreria através de endotoxinas e outros produtos gerados pelas bactérias presentes no local, o que poderia ser resultado da exposição da superfície do cólon a essas bactérias intraluminais (MOURELLE *et al.*, 1995).

Em resumo, o NO estaria envolvido nas ações não adrenérgicas e não colinérgicas do TGI, de forma atuante nos nervos da parede intestinal, causando, por consequência, o relaxamento do músculo liso, contribuindo para o desenvolvimento do MT. Esse fato, mais tarde em 1998, foi também reforçado por Sheth e Lamont (1998) os quais afirmaram que o NO gerado por macrófagos



e pelas células do músculo liso do cólon inflamado parecia estar envolvido na patogênese dessa complicação.

Outro mecanismo fisiopatológico já estudado e importante a ser citado como desencadeador da dilatação do cólon é o dano ao plexo mioentérico, ou também chamado plexo de Auerbach. Esses estão localizados entre a camada muscular intrínseca circular e longitudinal, e nas fibras musculares encontradas em pacientes com diagnóstico de colite. Esse mecanismo foi citado por Mourelle *et al.* (1995), contudo, afirmaram que apesar de ser encontrado em pacientes que desenvolveram MT, isso não seria uma característica constantemente observada nestes casos. Além disso, Alani e Cagir (2021) afirmam que o mecanismo relacionado ao dano causado no plexo mioentérico já não pode ser considerado um achado relevante.

2.4. Os critérios diagnósticos

Como já citado, Jalan *et al.* estabeleceram, em 1969, alguns critérios para o seu diagnóstico que incluem, além de uma dilatação colônica maior de 6 cm por exame radiológico, temperatura corporal acima de 38,6°C, frequência cardíaca maior de 120 batimentos por minuto, contagem de leucócitos maior de 10,5 ($\times 10^9/L$) e anemia (JALAN *et al.*, 1969 apud ANDERSON; GRUCELA, 2019).

Sendo assim, devem ser realizados a avaliação clínica e laboratorial da colite subjacente, um exame físico completo, além da observação dos sinais de toxicidade sistêmica, e avaliação de imagem através de um Raio X abdominal e de uma Tomografia Computadorizada (TC), para que possa ser feita a conclusão do diagnóstico de MT.

2.4.1. Manifestações clínicas

Jalan *et al.* (1969) indicavam em seus estudos com 55 pacientes diagnosticados com “dilatação tóxica”, que a ocorrência de desidratação, alterações do estado mental, hipotensão e



distúrbios eletrolíticos são achados que podem surgir de forma tardia, porém não são mandatórios para o diagnóstico de uma condição já considerada severa.

Além das principais alterações clínicas presentes já citadas como febre e taquicardia, pode-se citar outros que estão relacionados, principalmente, com a principal etiologia para a ocorrência dessa complicação, as DII. Como dito anteriormente, as principais condições que podem ter o MT como complicação são a RCU e a DC. As manifestações clínicas presentes nesses casos são história de diarreia, fezes sanguinolentas, dor abdominal e perianal, além de manifestações extraintestinais características dessas inflamações como a artrite, por exemplo. (SHETH; LAMONT, 1998). De acordo com Desai *et al.* (2020), o sintoma mais comum em decorrência do MT é a diarreia sanguinolenta severa.

2.4.2. Exame físico

Presentes os critérios clínicos anteriormente citados e estabelecidos por Jalan *et al.*, um exame físico detalhado revela características essenciais e de grande valia para a investigação de casos de MT, principalmente nos casos relatados como consequência de qualquer DII.

Dessa forma, pode-se citar o emagrecimento como um achado importante relacionado a DII, e por consequência, um possível achado de sua complicação, sendo caracterizado por perda ponderal importante em 60% dos pacientes ao momento do diagnóstico. (ZATERKA, *et al.*, p.763, 2016).

O início da manifestação do MT é considerado inconsistente para Ian Gan *et al.* (1998) e, além disso, o autor frisou que um dos principais sinais, a hipersensibilidade abdominal localizada ou difusa pode ser mascarada pelo uso de altas doses de corticosteroides e pela diminuição do nível de consciência.

Trudel *et al.* (1995), em estudo realizado com pacientes acometidos por enterocolite pseudomembranosa com evolução para MT, os sinais e sintomas relatados foram diarreia em todos



dos pacientes participantes e mal-estar (91%), e ao exame físico foram constatados dor abdominal e distensão abdominal, ambos achados em 82%, além da hipersensibilidade abdominal (72%).

Outros achados são a diminuição dos ruídos hidroaéreos, frequente nesses casos, e sinais de peritonite, que podem indicar uma perfuração colônica (AUTENRIETH; BAUMGART, 2012), o que deve prontamente ser corrigido através da realização de cirurgia.

2.4.3. Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais são utilizados principalmente para avaliar a progressão da toxicidade sistêmica e incluem achados como leucócitos acima de $10,5 \times 10^9/L$, alcalose metabólica e distúrbios eletrolíticos (DESAI *et al.*, 2020). Podem apresentar-se com diversas anormalidades inespecíficas, e além de avaliar a toxicidade sistêmica, também podem indicar a gravidade da colite. Anemia e leucocitose com desvio à esquerda são comuns juntamente com o aumento da taxa de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevada. Como afirmado por Jalan *et al.*, podem ser encontrados sinais de desequilíbrio hidroeletrolítico. Em geral, podem ser vistos sinais como hipocalcemia e hipoalbuminemia. (AUTENRIETH; BAUMGART, 2011). Entretanto, a hipoalbuminemia pode não ser tão evidente nos estágios iniciais da doença, como afirmado em um estudo em que houve uma diminuição da concentração de albumina em 75% dos pacientes com MT. (SHETH; LAMONT, 1998).

Exames laboratoriais como hemograma, eletrólitos e raio X abdominal, em pacientes já internados, devem ser repetidos duas vezes ao dia inicialmente na admissão e diariamente com base em uma evolução clínica favorável do paciente. Esses exames periódicos são favoráveis para a avaliação dos sinais de toxicidade no MT. (DESAI *et al.*, 2020).

2.4.4. Achados radiológicos



Presentes os critérios clínicos, os achados do exame físico e a avaliação laboratorial, outra importante aliada para o diagnóstico do MT é a avaliação por imagem a qual pode ser realizada por uma TC, radiografia abdominal, além de Ultrassonografia abdominal (USG). Jalan *et al.* (1968), como já descrito, estabeleceram como um dos critérios diagnósticos do MT a evidência radiológica de dilatação colônica maior de 6 cm.

A radiografia abdominal é essencial para a realização do diagnóstico de MT, além de ter um papel importante em seu acompanhamento. Na maioria dos casos, a maior dilatação é encontrada no cólon transverso, sendo a distensão do cólon descendente menos frequente comparada com a do cólon sigmoide e do reto, que são consideradas raras. (SHETH; LAMONT, 1998). O mesmo autor afirma que, apesar do critério diagnóstico proposto por Jalan *et al.* como dilatação colônica maior de 6 cm, a condição clínica do paciente é considerada essencial e mais importante no diagnóstico do MT. A figura 1 apresenta um Raio X abdominal demonstrando as características radiológicas observadas nos casos de Megacólon Tóxico.

Figura 1 - Raio X Abdominal demonstrando Megacólon Tóxico



Fonte: ANDERSON; GRUCELA (2019, p.3)



Outro exame utilizado é a USG. Esse exame, de acordo com Sheth e Lamont (1998), pode ser realizado com o objetivo de demonstrar a atividade e a extensão da RCU severa e a resposta a terapia utilizada no tratamento, além de ter a possível capacidade de ajudar na detecção precoce do MT, porém, Maconi *et al.* (2004) afirmaram, em seu relato de caso, que apesar da detecção das complicações por DII, o potencial da detecção do MT através da USG de abdome ainda não foi noticiado, mas ainda assim é considerado um importante exame e com boa acurácia na avaliação da DC e da RCU. Por ser um exame considerado seguro, não invasivo e facilmente disponível, pode ser realizado principalmente como investigação inicial em pacientes com queixas de dor abdominal antes mesmo da realização de uma radiografia de abdome, além de ser útil no acompanhamento de pacientes com DII, como dito anteriormente, uma das principais etiologias responsáveis pelo desenvolvimento do MT. (MACONI *et al.*, 2004).

Um relato de uma série de casos publicado por Maconi *et al.* (2004) demonstrou que, em alguns casos, a USG sugeriu a presença de MT antes mesmo da realização da radiografia de abdome, e em outros casos, o uso imediato da TC se baseou apenas nos achados anteriores da USG. Em um dos relatos, a USG de um paciente com sintomas abdominais graves e diarreia forneceu informações que levaram a suspeitar da presença do MT, o que evitou uma série de procedimentos invasivos.

Foi concluído pelo autor supracitado que o diagnóstico do MT não pode ser exclusivamente baseado nos achados ultrassonográficos, que apesar de ser útil na prática clínica, ou na suspeita de MT, revelando certas características sugestivas, deve-se levar em conta todos os aspectos já abordados anteriormente para a conclusão do diagnóstico, ou seja, toda a história clínica do paciente, o exame físico, principalmente o abdominal e os achados laboratoriais, além dos outros exames de imagem que podem ser cruciais na determinação do MT. Assim, diz-se que um estudo prospectivo longitudinal e controlado deve ser realizado para esclarecer e avaliar a precisão e o papel da USG no diagnóstico do MT.



Com relação a TC abdominal, um estudo retrospectivo realizado por Imbriaco e Balthazar (2001) envolveu 18 pacientes com o diagnóstico de MT como consequência de infecção por *C. difficile* (67%), RCU (22%) e CMV (11%) os quais todos realizaram uma TC de abdome. Todos os pacientes tinham histórico de diarreia com duração entre 4 dias a 3 semanas anteriores à internação. Como resultado, foi relatada uma média geral da espessura da parede do cólon de 7,2 mm, com variação entre 2 a 17 mm. As evidências mostraram que a dilatação nesses pacientes foi mais evidente no ceco, no cólon ascendente e no cólon transversal. Todos os pacientes preencheram o critério diagnóstico de dilatação colônica maior de 6 cm preconizado por Jalan *et al.* (1968), sendo a média geral de 7,7 cm, com variações entre 6 a 10 cm. Ademais, outro achado importante foi a presença de um padrão haustral alterado apresentado por todos os pacientes, além da perda de haustrações em 5 dos 18 pacientes.

De acordo com a possível etiologia e sua relação com os achados na TC abdominal, para Sheth e Lamont, em 1998, a TC scan, em alguns casos específicos, pode ser utilizada para a identificação da etiologia, como por exemplo nos casos de colite pseudomembranosa ocasionada por *C. difficile*, onde é demonstrado um espessamento difuso do cólon, um achado considerado muito sensível, porém de acordo com o autor, pouco específico. Entretanto, no estudo realizado por Imbriaco *et al.*, no ano de 2001, foi concluído que não houve achados específicos de TC com relação a aparência ou no padrão de distribuição das anormalidades colônicas para que pudesse ser sugerida uma etiologia subjacente ao MT.

A figura 2 demonstra a dilatação colônica de 7 cm visualizada na Tomografia Computadorizada de abdome de um paciente com o diagnóstico de MT.



Figura 2 - Tomografia Computadorizada demonstrando dilatação colônica de 7 cm



Fonte: ANDERSON; GRUCELA (2019, p.3)

Por conseguinte, afirma-se que os vários achados detectados na TC abdominal como dilatação colônica, padrão haustral diferenciado e alterações no padrão inflamatório podem ser úteis, juntamente com os achados clínicos, para o diagnóstico e o acompanhamento do MT. Ademais, ressalta-se a importância da avaliação por meio da TC, principalmente nos pacientes que não respondem ao tratamento conservador. (IMBRIACO; BALTHAZAR, 2001).

3. O TRATAMENTO DO MEGACÓLON TÓXICO

Para o tratamento do MT, as metodologias encontradas na literatura são baseadas tanto em medidas conservadoras quanto na modalidade cirúrgica. Sendo assim, considera-se que o plano inicial deve ser desempenhado por clínicos e cirurgiões (ALANI; CAGIR, 2021). Esses dois tipos de tratamento têm por objetivo a restauração da função colônica, o que inclui a melhora da



motilidade e a redução da inflamação do cólon (DESAI *et al.*, 2020), além da diminuição da severidade da colite. (SHETH; LAMONT, 1998).

O manejo geral do paciente com MT envolve diversas modalidades. Deve-se levar em conta que o tratamento deve ser agressivo e iniciado assim que as evidências de seu desenvolvimento sejam encontradas. Em geral, deve-se realizar o método de repouso intestinal completo, a hidratação venosa e, se necessária, a reposição de albumina e potássio para que possa ser restabelecido o déficit de volume e para que a pressão oncótica seja restaurada. (MUNGAS; RAHIM MOOSSA; BLOCK, 1976).

Nero e Targownik (2018) também confirmaram a importância da utilização das modalidades afirmadas por Mungas, Rahim Moossa e Block em 1976, pois condições como anormalidades hidroeletrólíticas, desidratação e anemia devem ser corrigidas assim que possível, pois são consideradas fatores de risco para a piora do quadro de dilatação colônica.

Por conseguinte, cita-se a importância da melhoria da qualidade de vida dos pacientes e, para isso, deve ser realizado um manejo clínico que possui algumas opções como antimicrobianos, analgésicos, reposição eletrolítica e hidratação oral, corticosteroides, além do uso da terapia biológica, somados a uma abordagem multiprofissional, com profissionais qualificados citados por Sobrado e Sobrado (2016) como gastroenterologista, coloproctologista, nutrólogo, psicólogo e enfermeiro, para que assim possa ocorrer a remissão clínica e por consequência, a diminuição da morbimortalidade. É importante ressaltar que as principais terapias encontradas para o manejo do MT estão relacionadas ao tratamento das DII, RCU e DC, principais causas relacionadas a essa complicação.

Reforça-se a importância do tratamento da doença de base e da toxicidade sistêmica, principal característica dessa complicação, além da prevenção de outras possíveis complicações, principalmente da perfuração intestinal. Dessa forma, são necessários um acompanhamento rigoroso e uma atenção especial nos cuidados de suporte. (AUTENRIETH; BAUMGART, 2012).



Quando se fala de terapia medicamentosa ou cirúrgica para o MT, o alvo é a etiologia dessa complicação. (DESAI *et al.*, 2020).

3.1. A modalidade cirúrgica

Com relação aos tipos de cirurgias que podem ser realizadas nos casos de MT, Ausch *et al.* (2005) concluíram em seu estudo retrospectivo realizado com pacientes que desenvolveram MT por DII (48%) e por outras diferentes etiologias (52%), que a colectomia subtotal com ileostomia é o procedimento de escolha nesses casos já citados, quando não há como prosseguir com a terapêutica conservadora.

Para Desai *et al.* (2020), quando deve ser realizada essa intervenção cirúrgica é um tema que ainda gera controvérsias e, além disso, também se deve levar em conta as diferentes etiologias responsáveis pelo desenvolvimento dessa complicação.

Esse mesmo autor afirmou que terapia cirúrgica pode ser uma das opções indicadas em casos de perfuração colônica, necrose ou isquemia de sua espessura total, hipertensão abdominal ou síndrome compartimental abdominal, presença de sinais clínicos de peritonite, piora nos achados dos exames, apesar da terapia medicamentosa adequada, ou falência de órgão-alvo. Os referidos exames laboratoriais são os leucócitos acima de 50 mil células/ml e o lactato sérico acima de 5mmol/L, considerados indicações relativas para uma intervenção cirúrgica. Em resumo, quando houver alterações no exame físico como aumento da sensibilidade e distensão abdominal, com sinais de déficit de volume persistente, aumento da temperatura e/ou contagem de leucócitos e persistência ou piora do quadro de acidose metabólica, deve ser realizada a colectomia de urgência.

Entretanto, é importante ressaltar que a realização da cirurgia deve ser analisada caso a caso, ou seja, essa decisão depende de vários fatores, como por exemplo a condição geral do paciente e outras possíveis comorbidades presentes. (MCMULLEN; BAILEY, 2005).



Vale ressaltar que apesar do objetivo da tentativa da não realização da cirurgia, levando em consideração a recuperação pós-cirúrgica além da qualidade de vida do paciente, quando houver constatação de indicação cirúrgica, o procedimento deve ocorrer o mais breve possível, pois quanto mais tardar este for realizado em caso de necessidade, maior o risco de outras complicações, principalmente síndrome compartimental abdominal e perfuração colônica. Por esse motivo, deve-se fazer um acompanhamento rigoroso do paciente a fim de detectar qualquer alteração ou sinais de perfuração intestinal que possam levar a uma necessidade de intervenção cirúrgica. (DESAI *et al.*, 2020).

3.2. A terapêutica conservadora e seus modelos

É de extrema importância a constatação de que existem diversos tipos de tratamentos conservadores para o MT, além das medidas de base já citadas, e esses levam em consideração principalmente a doença de base responsável pela dilatação colônica. Dessa forma, deve-se levar em conta a importância do tratamento das etiologias já citadas como as DII, RCU e DC, e infecções por *C. difficile*. De acordo com Desai *et al.* (2020), os principais tratamentos medicamentosos para o controle do MT são os Corticosteroides, os Imunossupressores como a Azatioprina, a Ciclosporina e o Tacrolimus, além do uso de terapias adicionais como a Leucocitaférese e o Oxigênio Hiperbárico, e a terapia biológica com o Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Adalimumabe e Ustequinumabe.

3.2.1. A era dos corticosteroides

Com relação à terapia convencional, um dos principais medicamentos utilizados para controle do desenvolvimento do MT são os corticosteroides. Esses medicamentos foram descobertos por Edward Calvin e Phillip Hench em 1950 e, devido a esse feito, os dois cientistas receberam o Prêmio Nobel de Medicina. (Revista Pesquisa Fapesp, 2011). A partir dos anos de



1951, foram iniciados diversos estudos envolvendo o uso desses medicamentos no tratamento do MT secundário as DII.

O primeiro estudo, feito por Machella e Hollan (1950), revelou que esses medicamentos não prometiam a cura da RCU, causadora do MT. Logo após, Truelove e Witts (1954 e 1955), em seus estudos preliminares, apresentaram resultados promissores do uso dessa classe medicamentosa as quais diminuíram a taxa de mortalidade e aumento da probabilidade de remissão da doença. Dessa forma, demonstrando a importância desses estudos referentes aos corticosteroides, a partir do início das pesquisas, em 1951, vários novos estudos sobre esses medicamentos demonstraram-se cada vez mais promissores e com melhores resultados, considerando outros principais estudos realizados nos anos de 1954 e 1955, já citados, realizados por Truelove e Witts, e outro de 1969, por Jalan *et al.*

Dentre essa classe, descrevem-se a Hidrocortisona e a Metilprednisolona. As doses comumente utilizadas, de acordo com Desai *et al.*, são 100 mg intravenoso (IV) a cada 6 a 8h para hidrocortisona e 60 mg/dia por 5 dias. (DESAI *et al.*, 2020). Seus mecanismos de ação envolvem um efeito anti-inflamatório e modificação na resposta imunológica a diversos estímulos, e para ter essa função de redução da inflamação, agem através da supressão da migração de leucócitos polimorfonucleares e diminuição da permeabilidade capilar (ALANI; CAGIR, 2021). Esses medicamentos possivelmente agem como controle da doença por ação em interleucinas (IL), como a IL-1, no fator de necrose tumoral (TNF-alfa), além de possuir uma ação voltada para a lise de linfócitos e eosinófilos. Entretanto, seu uso deve ser cauteloso, pois prolongado o tratamento, podem manifestar alguns efeitos adversos como hipertensão arterial, diabetes e osteoporose. (BIONDO-SIMÕES *et al.*, 2003).

A abordagem através desses medicamentos, segundo Desai *et al.* (2020), é baseada em dados observacionais limitados e experiência clínica. Esses autores ainda citam a Dexametasona, atuante em uma das principais fisiopatologias para o desenvolvimento do MT, agindo na



diminuição da expressão da enzima óxido nítrico sintase encontrada em excesso na muscular própria do cólon nos casos de MT e, dessa forma, é capaz de diminuir o diâmetro do cólon dilatado.

Entretanto, os medicamentos corticosteroides, apesar de serem os principais medicamentos indicados nos casos de MT por complicação de DII, nos casos secundários a MT por etiologia infecciosa, como nas infecções por *C. difficile*, são contraindicados. (DESAI *et al.*, 2020).

Por fim, como é sabido, esses medicamentos são considerados hoje em dia como primeira linha para os pacientes com MT secundário a DII, RCU e DC, e que não estejam associados a um alto risco de complicação. (DESAI *et al.*, 2020).

3.2.2. O uso de imunossupressores: Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina e Tacrolimus

Os imunossupressores também são estudados para o uso do tratamento do MT. Entre eles estão a Azatioprina, o Metotrexate, a Ciclosporina e o Tacrolimus.

Os agentes imunossupressores Azatioprina e seu metabólito ativo 6-mercaptopurina são utilizados nos casos de pacientes com DII, e de acordo com Triantafillidis, Merikas e Gerogopoulos (2011), mostraram-se eficazes em aproximadamente 40% dos pacientes com DII após cinco anos do tratamento (TRANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011). Entretanto, seu uso em pacientes com MT secundário a essas doenças deve ser iniciado após a fase aguda, pois um episódio de MT pode ocorrer simultaneamente ao início com essa terapia. (DESAI *et al.*, 2020).

O Metotrexate, um antagonista do ácido fólico, também pode ser utilizado em pacientes refratários ao uso de corticosteroides nos casos de DC, com o objetivo de manter a remissão da doença nesses casos, entretanto, outro estudo mostrou que essa terapia é menos eficaz nos casos de RCU. (TRANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011).

A Ciclosporina é um medicamento inibidor dos linfócitos T, essenciais na propagação da inflamação do TGI. Pode ser utilizada em casos de pacientes que não obtém resposta ao uso dos



corticosteroides após três dias de tratamento. Alguns estudos relatam que o uso da ciclosporina permite uma resposta inicial acima de 80%, decaindo com o passar do tempo. (DESAI *et al.*, 2020).

O Tacrolimus, um medicamento inibidor da calcineurina, foi utilizado em um estudo com paciente com MT por RCU refratário à terapia com corticosteroides. Esse estudo realizado por Pascu *et al.* (2003) foi o primeiro artigo que descreveu com sucesso o uso deste imunossupressor nessa situação descrita. Nesse caso, o autor afirmou que a infusão contínua de tacrolimus juntamente com a administração oral desse medicamento foi efetiva e responsável por evitar a realização de uma colectomia de urgência. Narabayashi *et al.* (2014) também utilizaram em seu estudo o tacrolimus por infusão contínua e por via oral no tratamento de pacientes com RCU severa e obtiveram sucesso.

3.2.3. As terapias adicionais: Leucocitaférese e Oxigênio Hiperbárico

Terapias adicionais como a Leucocitaférese (LCPA) e o Oxigênio Hiperbárico (OH) também foram estudados como uma opção terapêutica nos casos de MT.

A aférese é um método terapêutico que envolve a remoção do sangue total de um paciente, seguida pela separação de seus componentes através do uso de centrifugação, assim realizada a retenção do componente desejado e posterior retorno dos remanescentes. Tem por objetivo a remoção de substâncias ou qualquer componente sanguíneo que esteja em excessivas quantidades na circulação, e quando esses componentes são os leucócitos, esse método é chamado LCPA. (GUIA DE CONDUTAS HEMOTERÁPICAS, 2010, p. 196).

O primeiro estudo demonstrando o uso de LCPA como opção adicional do manejo dos pacientes com MT, realizado por Sawada *et al.* (2005), incluiu aqueles com RCU severa ou fulminante não responsivos ao uso de corticosteroides e com a evolução para o MT. O exato mecanismo de ação dessa terapêutica ainda não está completamente estabelecido, porém alguns estudos afirmam que houve uma modulação, com a ação da LCAP, dos níveis de citocinas dos



pacientes, sendo assim, houve uma diminuição da concentração de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas o TNF-alfa e as IL-2 e IL-8, e por outro lado, os níveis das citocinas IL-4 e IL-10 sofreram uma elevação após a utilização dessa terapia. Os autores demonstraram segurança e eficácia da terapia com LCAP.

Outra possível terapia adicional é o OH, estudado para a resolução do quadro de MT por consequência da RCU. Essa forma de manejo tem por objetivo o aumento da oxigenação do plasma e por conseguinte, a oxigenação da circulação sanguínea que realiza a irrigação do intestino inflamado pela doença, agindo principalmente como mecanismo de prevenção da hipóxia. Além disso, é uma terapia que pode ser considerada importante também devido sua ação na produção de citocinas pró-inflamatórias e IL-1, IL-6 e TNF-alfa as quais possuem uma ação direta no desenvolvimento da inflamação do cólon. (DULAI *et al.*, 2014).

3.2.4. A terapia biológica: um avanço terapêutico em constante evolução

A terapia com medicamentos biológicos é considerada um avanço terapêutico utilizado no tratamento do MT secundário a DII. Os estudos mais recentes foram analisados, e o último deles foi realizado em 2020 por Irabien *et al.* (2020). Esses medicamentos são de extrema importância na evolução e no tratamento, além de influenciarem o prognóstico do paciente de forma favorável. Dentre eles, além do Ustekinumabe, cita-se também o Infliximabe, o Adalimumabe, o Certolizumabe pegol e o Vedolizumabe. Esses medicamentos agem como inibidores de TNF-alfa.

O Adalimumabe, medicamento disponível no Sistema único de Saúde (SUS), é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina (IgG 1) utilizado principalmente para o tratamento das DII, sendo que nesses casos, a RCU deve ser ativa e de moderada a grave em pacientes que não obtiveram uma resposta adequada após a terapia convencional com o uso de corticosteroides, medicamentos já comentados e um dos mais importantes para o controle da doença. Nos casos de DC, essa terapêutica deve ser utilizada em casos moderados a graves, também em pacientes que



não tem indicação para o uso da terapia convencional já citada. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2019). Alguns dos estudos citados nesse documento do Ministério da Saúde (MS) mostraram um bom desfecho e eficácia no tratamento dessas doenças, além da segurança em seu uso no que diz respeito à terapia de indução, com uma remissão clínica e cicatrização da mucosa e como terapia de manutenção, o que demonstrou também uma remissão clínica sustentada.

Quanto ao Certolizumabe Pegol, outro medicamento biológico com o mecanismo de ação já citado, tem indicação como tratamento de DII e nos casos de seu desenvolvimento para o MT. Vários autores em estudos datados de 2009, 2011 e 2018 relatam o uso, eficácia e segurança dessa droga, além da influência favorável no prognóstico das DII que evoluem para o MT. (RIVKIN 2009; SCHREIBER 2011; FLORES 2018).

De acordo com o Relatório de Recomendação do Vedolizumabe para tratamento de pacientes com RCU moderada a grave, esse medicamento biológico é “um anticorpo monoclonal anti-integrina alfa4-beta7, que é preferencialmente expressa em linfócitos alojados no intestino”. No mesmo documento, afirma-se que esse medicamento biológico age nos leucócitos, inibindo a sua migração e adesão para o TGI. Por recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o MS disponibilizou esse medicamento no SUS, juntamente com o Infliximabe, para o tratamento de pacientes com RCU.

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal bloqueador de TNF-alfa. Em 2006, esse medicamento foi aprovado pelo MS nos casos graves de RCU refratários ao uso dos outros medicamentos convencionais (TEIXEIRA *et al.*, 2008). A recomendação é de que essa terapia seja utilizada nos casos em que o uso de corticosteroides durante três dias não acarretar melhora do quadro. Alguns estudos consideram como uma terapia de resgate para uma colite severa refratária, e sua resposta clínica varia entre 3 a 7 dias. (DESAI *et al.*, 2020). Em um relato de caso de paciente com MT por RCU grave publicado por Castro Fernandez *et al.* (2007), o Infliximabe foi utilizado após ausência de resposta favorável aos corticosteroides. O autor ressalta que o tratamento com o



Infliximabe foi iniciado assim que o diagnóstico de MT foi estabelecido, o que de acordo com ele, foi um dos motivos pelo qual o paciente evoluiu de forma favorável.

Outra terapia biológica de extrema importância para a evolução favorável do tratamento é o Ustequinumabe, medicamento de alto custo e aprovado, em 2019, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém ainda não disponível no Sistema único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com RCU moderada ou grave. Segundo a bula, esse medicamento é um anticorpo monoclonal humano que se liga e interfere nas citocinas próinflamatórias (IL-12 e 23), o que faz com que as células *natural killers* (NK) sejam ativadas, ocorrendo uma diferenciação e ativação dos linfócitos TCD4.

O uso do Ustequinumabe em pacientes, principalmente com DC, está relacionado com a redução da PCR sérica em pacientes anteriormente tratados com o Infliximabe. (TRIANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011). O primeiro relato de caso de utilização em paciente com MT secundário a DC refratário foi publicado em 2020 por Irabien e colaboradores. Para a paciente em questão, a terapia Anti-TNF com o uso do Infliximabe era contraindicada devido ao diagnóstico confirmado de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), além da contraindicação do uso de ciclosporina devido a uma intolerância a tiopurinas. Dessa forma, foi então indicada a terapia de resgate com o Ustequinumabe. A paciente obteve uma resposta favorável, e após algumas semanas de tratamento, não foram observados sinais de atividade aguda da doença.

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura com o intuito de descrever e discutir o desenvolvimento da terapia conservadora para o Megacólon Tóxico, avaliando a sua importância na evolução da patologia em questão.



Foi realizado um levantamento de dados por meio de pesquisas bibliográficas realizadas em bases de dados nacionais e internacionais através da literatura relativa às ciências da saúde como PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), com o objetivo de coletar as referências que dizem respeito à terapia conservadora para o Megacólon Tóxico.

Os seguintes descritores de ciências da saúde foram utilizados: megacólon tóxico “*toxic megacolon*”. Terapêutica conservadora “*conservative management*”. Doenças inflamatórias intestinais “*inflammatory bowel disease*”.

Foram incluídos e analisados capítulos de livros considerados essenciais para a abordagem do tema em questão, foi realizada uma leitura crítica com a finalidade de resumir as informações contidas nas fontes e obter as respostas para os objetivos estabelecidos.

5. DISCUSSÃO

O tratamento conservador do MT é realizado através da associação de diversas medidas terapêuticas para o seu controle, ou seja, a interrupção de sua evolução para outras possíveis complicações que exigem um tratamento cirúrgico, sendo esse evitado sempre que possível. Os primeiros e mais importantes estudos realizados com o objetivo de elucidar as principais formas de terapia conservadora para condições que podem evoluir para o MT, ou quando já instalados, para que seja feito o seu controle, datam da década de 50.

Katzka, Katz, Morris (1979) afirmaram a importância da terapêutica conservadora nos casos MT. Em seu estudo, o tratamento cirúrgico foi necessário em um número maior de pacientes quando houve falha em iniciar uma terapia adequada de forma conservadora durante a primeira semana de complicação, demonstrando que essa terapêutica deve ser realizada de forma precoce para que tenha eficácia e entregue bons resultados.



Cerca de 50 a 75% dos casos de MT podem ser tratados de forma conservadora, excluindo-se a possibilidade da modalidade cirúrgica (IRABIEN *et al.*, 2020). Apesar desse fato, deve-se dar importância a essa modalidade terapêutica, pois caso não seja realizada de forma adequada e no tempo correto, em muitos casos podem ocorrer outras complicações que necessitem uma terapia mais agressiva, como a cirúrgica, o que pode aumentar a mortalidade por essa complicação.

Para Desai *et al.* (2020), a identificação precoce do MT, acrescentada a uma conduta conservadora rápida e agressiva através da terapia com corticosteroides, juntamente com os biológicos ou a ciclosporina, que também pode ser utilizada, resultou em um bom prognóstico e com taxas de mortalidade baixas, principalmente quando a complicação acontece devido às DII.

De acordo com os estudos analisados, essa evolução da terapia foi de grande importância pois possibilitou um manejo mais seguro, evitando outras possíveis complicações. Foram encontrados estudos com o uso de imunossupressores como o Tacrolimus, imunomoduladores como o Infliximabe e a ciclosporina, e o uso de procedimentos como a realização da Leucocitaférese e oxigênio hiperbárico. Outra terapêutica relatada, de forma mais recente e com boa resposta e segurança para o uso a partir da evolução para o MT por consequência das DII, foi a terapia biológica, com exemplos como Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe pegol, e o estudo mais recente, de 2020, o Ustequinumabe.

Inicialmente, estudos expuseram os principais medicamentos e formas de terapia, dentre elas, e considerados primordiais, estão os corticosteroides, principalmente para os casos com DII como doença de base, utilizados desde os primeiros relatos de casos de pacientes com essa complicação. Em 1951, como já citado, Machella e Hollan (1950) realizaram o primeiro estudo o qual teve conclusão de que o uso de corticosteroides não prometia curar a doença, pois nesse caso, uma recaída poderia acontecer caso o medicamento fosse cessado após o início de sua administração. Em 1954, TrueLove e Witts publicaram um estudo preliminar que teve como resultado o aumento da probabilidade de remissão ou melhora da RCU crônica, uma das principais causas do desenvolvimento do MT, mas isso foi considerado verdadeiro nos pacientes com as



primeiras manifestações da doença, apesar de que podem também ser vistos em pacientes que sofrem uma recidiva da doença.

Os mesmos autores continuaram a realizar estudos com o mesmo propósito e, em 1955, um segundo estudo demonstrou resultados promissores com uma diminuição da mortalidade, reafirmando a ideia de que o uso desses medicamentos também é benéfico no primeiro ataque da doença. Esses estudos deram início a demonstração da importância do assunto, pois foram observadas grandes possibilidades de aumentar as chances de evitar as indicações cirúrgicas e controlar a evolução da doença, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento do MT por complicação das DII.

Complementando, nesses casos de RCU com complicação por MT, o estudo de Jalan *et al.*, em 1969, reforçou a ideia do uso de corticosteroides observada por Truelove e Witts e demonstrou que houve uma diminuição significativa na mortalidade a curto prazo de pacientes com essa complicação após o início da “Era dos corticosteroides” a qual, como já afirmado, teve início nos anos de 1955 e 1956, porém o uso desses medicamentos ainda era considerado controverso. O autor também afirmou que a diminuição da mortalidade não pode ser considerada apenas com o uso de corticoides de forma isolada, mas sim juntamente com outras medidas de suporte como a reposição volêmica e outros cuidados intensivos. Ademais, apesar do relato da alta mortalidade (45,5%) em seu estudo, justificada pela inclusão de pacientes tratados anteriormente, ou seja, na era pré-corticosteroides, os autores demonstraram que a terapia sem o uso de corticosteroides mostrou uma mortalidade muito alta, e então recomendaram o uso dessa terapia a todos os pacientes com ou sem a realização da cirurgia precoce.

Alguns pesquisadores recomendam a metilprednisolona como medicamento de escolha pela sua capacidade de manter os níveis ideais de sódio e potássio, e outros têm preferência pela prednisolona por via oral ou parenteral nas mesmas doses. Sheth e Lamont, em 1998, já recomendavam o uso de corticosteroides em todos os pacientes com MT secundário as DII. Apesar de que os estudos realizados com esses medicamentos foram observacionais e com base em



experiências clínicas, o uso dos corticosteroides por via intravenosa é considerado o esteio no tratamento dessa complicação. (DESAI *et al.*, 2020).

O uso de medicamentos como Infliximabe e Ciclosporina deve ser considerado nos casos refratários após três dias de uso dos corticosteroides, segundo Desai *et al.* (2020), deve-se utilizar algum desses como um tratamento de segunda linha.

Strong (2010) sugeriu que, a curto prazo, o Infliximabe é mais seguro pois tem menor possibilidade de causar hipertensão ou convulsões, entretanto, no que diz respeito a longo prazo, em ambas as drogas a segurança ainda não é definitivamente reconhecida. Além disso, com relação a meia-vida, se comparadas, a da ciclosporina é menor, e esse fato é importante pois, dessa forma, quando utilizada, a Ciclosporina, em casos de não eficácia, por ser rapidamente metabolizada, seus efeitos serão por um período menor, ou seja, seus efeitos serão amenizados. Por outro lado, com meia-vida maior, o Infliximabe permanece ativo por mais tempo. O autor concluiu, portanto, que a diferença entre o tempo de meia-vida é crucial quando o paciente não responde à terapia de resgate e necessita de um tratamento cirúrgico. (STRONG, 2010). Entretanto, o Infliximabe deve ser utilizado como preferência nos pacientes com DII que evoluíram com MT. Por outro lado, a ciclosporina deve ser utilizada em pacientes não tolerantes ao Infliximabe, entretanto, só existe alguma evidência de sua eficácia nos casos da RCU, não sendo considerada na DC. Esse mesmo autor relata que outros estudos devem ser realizados, porém ainda relata que o tratamento com a ciclosporina pode prevenir a realização de cirurgias de urgência, e em alguns casos, se necessário, pode permitir que sejam realizadas as cirurgias eletivas, considerando um cenário controlado. Ademais, estudos indicam que o Infliximabe, em comparação com a Ciclosporina, parece induzir uma remissão do MT a longo prazo. (DESAI *et al.*, 2020).

O Tacrolimus, semelhante a Ciclosporina, pode causar alguns efeitos adversos como disfunção renal, hipertensão ou neurotoxicidade (NARABAYASHI *et al.*, 2014), entretanto, os estudos supracitados realizados por Pascu *et al.* (2003) e Narabayashi *et al.* (2014) obtiveram sucesso no tratamento dos pacientes refratários à terapia com corticosteroides e que evoluíram com



MT. Triantafilidis, Merikas e Gerogopoulos (2011) também consideram que essa droga deve ser utilizada como possível alternativa nos pacientes com DII refratários à terapia convencional com corticosteroides. Contudo, apesar de que seu uso foi relatado com sucesso, os autores frisaram que ainda não existem estudos suficientes para recomendar essa terapia para pacientes com RCU severa e também com MT como complicação, sendo assim, outros estudos devem ser realizados a fim de estabelecer sua eficácia.

Adicionalmente aos estudos do uso de corticosteroides e os achados de eficácia e segurança em sua utilização, com a era pós-corticoide, os estudos com terapias adicionais também obtiveram uma resposta importante com relação ao tratamento e evolução a essa complicação. A LCPA e o OH também mostraram bons resultados e promissores para sua utilização nos casos de MT.

O primeiro estudo com o objetivo de demonstrar a efetividade e a segurança do uso de LCPA no tratamento de pacientes com RCU severa ou fulminante não responsivos ao uso de corticosteroides e com o MT como complicação, realizado por Sawada *et al.*, em 2005, sugeriu que o uso dessa terapia serve como uma opção adicional, efetiva e segura, e com menos efeitos adversos, para o manejo do MT, prevenindo a realização de colectomia ou para que a cirurgia seja realizada de forma mais segura e com menos complicações, por fim, como já citado, o exato mecanismo de ação dessa terapia ainda não está completamente esclarecido. Por fim, deve-se ressaltar que o estudo de Sawada *et al.* (2005) envolveu apenas seis pacientes, por isso, são necessários estudos mais robustos com um número maior de pacientes para afirmar os resultados destes autores para que possam, dessa forma, reforçar os achados e a eficácia dessa terapêutica.

O uso do OH também foi considerado promissor. Seu primeiro estudo experimental, já citado, foi realizado em 1998 por Kuroki *et al.* Esse método terapêutico foi realizado em um paciente acometido pelo MT, e o uso do OH teria como objetivo a redução do volume gasoso no interior do intestino. Nesse caso, seu uso foi acompanhado da administração de corticosteroide e antibiótico. Porém, o manejo realizado por Kuroko *et al.* (1998) foi contestado por Welfare *et al.* no mesmo ano. Esses autores demonstraram certa preocupação com o estudo relatado, pois aquele



autor, na ocasião, realizou uma colonoscopia, contraindicada nos casos de colite severa pelo risco de perfuração colônica. Complementando, uma revisão sistemática realizada por Dulai *et al.* (2014) relatou o mecanismo de ação desse método e afirmou que devem ser realizados outros estudos para melhor compreensão dos mecanismos das DII, e por consequência o MT, e que dessa forma, prossiga-se com a identificação de novos alvos terapêuticos. Deve-se afirmar que, por ser um estudo experimental com apenas um paciente no caso de MT por complicação de RCU, acredita-se que, apesar do resultado promissor obtido por Kuroki *et al.* (1998), mais estudos afirmando o sucesso da utilização do OH para a resolução do MT devem ser realizados para que assim possa ser evidenciada a eficácia do modelo terapêutico em questão.

As protagonistas, no que diz respeito à evolução do tratamento conservador do MT, são as terapias biológicas, que estão evoluindo de forma favorável e são consideradas de extrema importância do tratamento conservador do MT com evolução devido às DII, principalmente com relação a melhora do prognóstico. De acordo com Triantafyllidis, Merikas e Gerogopoulos (2011), a inflamação intestinal causada pelo desenvolvimento das DII e conseqüentemente por MT como complicação pode ser manejada principalmente através dos biológicos, citando o Influximabe, Adalimumabe, o Certolizumabe Pegol, além do Vedolizumabe. Esses medicamentos têm por objetivo manter a doença em remissão, aumentando a qualidade de vida e prevenindo a realização de cirurgias.

É importante ressaltar que estudos com o uso do Certolizumabe Pegol foram realizados desde o ano de 2007, e seus resultados foram associados a remissão da DC, e no caso de um dos estudos, considerado com eficácia moderada, boa resposta e remissão da DC (RIVKIN, 2009), nesse caso, além da tolerabilidade em seu uso em pacientes que já estejam em uso de terapias anti-TNF e com os pacientes anteriormente tratados através das terapias biológicas (SCHREIBER, 2011), e um bom resultado no que diz respeito a ação na cicatrização da mucosa do TGI (FLORES *et al.*, 2018), dessa forma, os três autores referidos relataram bons resultados com este medicamento.



De acordo com Lubini *et al.* (2018), o uso de Vedolizumabe, comparado com às demais terapias com biológicos Anti-TNF, possui um melhor perfil de segurança. Ademais, o Relatório de Recomendação da CONITEC (2019) acerca do Vedolizumabe para pacientes com RCU afirma que esse medicamento foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento de pacientes com qualquer uma das DII, nesse caso, ativa e de moderada a grave, e com resposta inadequada, intolerância ou perda de resposta à terapêutica convencional ou com outro medicamento que age como antagonista do TNF-alfa. Cita-se também sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para os pacientes com DII com as mesmas características citadas acima e para quando não houver resposta adequada às terapias padrão para as DII, como corticosteroides, imunomoduladores ou medicamentos anti-TNF. O uso de Ustequinumabe, já observado em pacientes com uso prévio de Infliximabe e com bons resultados na ação de diminuição dos níveis de PCR (TRIANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011), foi relatado em um estudo de caso publicado em 2020 por Irabien *et al.* (2020) e demonstrou resultados promissores com a utilização dessa terapia nos casos de MT secundário a DC, principalmente para pacientes com contraindicações da terapia anti-TNF. Porém, o autor reforça que na literatura médica não existem estudos prévios do uso desse medicamento em pacientes nas condições supracitadas de contraindicações e presença de outras patologias, além de que o reconhecimento e o tratamento precoces do MT são essenciais para que não se desenvolvam outras complicações e a possível realização de cirurgias.

Ademais, esse autor ainda afirma que os pacientes com MT devem receber um tratamento multidisciplinar, ou seja, a combinação de diferentes formas de terapias como o uso de antibióticos e antitrombolíticos profiláticos, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e, principalmente, para os pacientes com MT secundário as DII, o uso de corticosteroides. Por fim, devem ser realizados outros estudos sobre a administração do Ustequinumabe como uma alternativa conservadora efetiva e segura para os pacientes com MT. (TRIANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEROGOPOULOS, 2011).



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o manejo do MT podem ser realizadas medidas cirúrgicas ou conservadoras, e independentemente da opção escolhida, essas devem ser acompanhadas por uma equipe de profissionais capacitados incluindo médicos, fisioterapeutas, psicólogos, nutrólogos e enfermeiros, com o objetivo de obter o melhor resultado no manejo da doença, a melhora do prognóstico e a evolução para sua remissão.

A evolução da terapêutica conservadora vem ocorrendo de forma favorável através do uso de vários arsenais terapêuticos. Desde os anos 1950, estudos vêm sendo realizados com o intuito de melhorar o prognóstico do paciente e evitar a realização de cirurgias desnecessárias nos casos de doenças inflamatórias intestinais e suas complicações.

Dentre os principais medicamentos, pode-se citar os corticosteroides como um dos primeiros pesquisados com o objetivo de evitar a evolução das doenças inflamatórias intestinais, e posteriormente, utilizados também para o controle da evolução do MT e suas complicações.

Com a busca da melhor terapêutica, diversas outras classes medicamentosas surgiram com o mesmo intuito, como por exemplo a terapia com imunossuppressores e a terapia biológica, sendo as últimas mais recentes e promissoras no manejo do MT. Pode-se citar também as terapias adicionais que também são relatadas na literatura, como a LCPA e o OH. É importante ressaltar que esses medicamentos não são utilizados de forma isolada, mas complementando o mecanismo de ação do outro ou substituindo-os caso um deles não seja eficaz.

Dessa forma, faz-se necessária uma constante atualização acerca dessas terapias através da realização de outros estudos em busca da melhora do manejo do MT como complicação de qualquer etiologia já declarada neste trabalho. Por isso, ressalta-se a importância da evolução dessa terapêutica para melhor compreensão do desenvolvimento do MT como complicação das várias etiologias citadas.



A pesquisa foi realizada com o intuito de demonstrar a importância e a evolução do tratamento conservador e a busca por um melhor prognóstico. Para isso, são dispensadas cirurgias as quais, apesar de sua realização, possivelmente podem comprometer a saúde do paciente. Por conseguinte, é de extrema importância a continuidade das pesquisas em busca das melhores terapêuticas conservadoras, e dessa forma, proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.



REFERÊNCIAS

ALANI. Fadi; CAGIR, Burt. Toxic Megacolon. **Medscape Reference**. Mar 2021. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/181054-clinical>>. Acesso em: 18 abr. 2021.

ANDERSON, Marissa; GRUCELA, Alexis. Toxic Megacolon. **Seminars in Colon and Rectal Surgery**, Nova Iorque, v.30, n. 3, p. 100691, Set. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043148919300466>>. Acesso em: 30 ago. 2020.

AUSCH, C. *et al.* Aetiology and surgical management of toxic megacolon. **Colorectal Disease**. Minnesota, v. 8, n.3, p. 195-201, Nov. 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1318.2005.00887.x>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

AUTENRIETH, Daniel; BAUMGART, Daniel. Toxic Megacolon. **Inflammatory Bowel Diseases**, Berlim, v. 18, n. 3, p. 584-591, Mar. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009735/>>. Acesso em: 30 ago. 2020.

BIONDO-SIMÕES M. L. P. *et al.* Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Revista Brasileira de Coloproctologia**. Paraná, v. 23, n. 3, p. 172-182, Jul/Set 2003. Disponível em: <http://www.sbcop.org.br/pdfs/23_3/05.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave**. Brasília, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_biologicos_colite_ulcerativa_DECIS_O_480_2019.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Recomendação (CONITEC)**. Vedolizumabe para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave. Brasília, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_vedolizumabe_colite_ulcerativa_CP_45_2019.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2021.

CARRILO-ESPER, Raúl *et al.* Megacolon Tóxico. **Medicina Interna do México**, v. 28, n. 3, p. 282-287, 2012. Disponível em:



<<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim2012/mim123m.pdf>>. Acesso em: 5 set. 2020.

CASTRO FERNANDEZ, M. *et al.* Severe ulcerative colitis and toxic megacolon resolved with infliximab therapy. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madri, v. 99, n. 7, p. 426-427, Jul. 2007. Disponível em <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000700017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 maio 2021.

DESAI, Jiten *et al.* Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. **Clinical and Experimental Gastroenterology**. Nevada, EUA, v. 13, p. 203-210, Maio 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245441/>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

DOSHI, Rajkumar *et al.* Incidence, features, in-hospital outcomes and predictors of in-hospital mortality associated with toxic megacolon hospitalizations in the United States. **Internal and Emergency Medicine**. Estados Unidos, v. 13, n. 6, p. 881-887, Jun. 2018 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948833/>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

DULAI, P. S. *et al.* Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**. Líbano, v. 39, n. 11, p. 1266-1275, Jun. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738651/>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

EFEITO INESPERADO. **Revista Pesquisa FAPESP**. São Paulo, v. 182, Abril de 2011. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/efeito-inesperado/>>. Acesso em: 01 jun. 2021.

FLORA FILHO, Rowilson; ZILBERSTEIN, Bruno. O óxido nítrico como neurotransmissor no sistema nervoso entérico: fisiopatologia e implicações no íleo adinâmico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 351-353, Out. 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010069911998000500010>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FLORES, Cristina. *et al.* Certolizumabe pegol como primeira escolha na cicatrização de mucosa na Doença de Crohn: um relato de caso. **International Journal of Inflammatory Bowel Disease**, v. 4, n. 1, p. 20. Porto Alegre, maio-agosto, 2018. Disponível em: <<https://gediib.org.br/noticias/international-journal-of-inflammatory-bowel-disease-diretriz-de-doenca-de-crohn/>>. Acesso em: 23 maio 2021.



HARTONG, W. A. *et al.* Treatment of toxic megacolon. A comparative review of 29 patients. **The American Journal of digestive diseases**. v. 22, n. 3, p. 195-200, Mar 1977. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/190879/>>. Acesso em: 30 maio 2021.

HOSPITAL SIRIO-LIBANES. **Guia de condutas hemoterápicas**. 2. Ed. São Paulo, 2010. p. 196. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/Documents/guiaconduta-hemoterapia_30-07-2019.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2021.

IAN GAN, S. *et al.* A new look at toxic megacolon: an update and review on incidence, etiology, pathogenesis, and management. **The American journal of gastroenterology**. Canadá, v. 98, n. 11, p. 2363-2371, Nov. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638335/>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

IMBRIACO, Massimo; BALTHAZAR, Emil J. Toxic Megacolon: Role of CT in evaluation and detection of complications. **Journal of Clinical Imaging**. Nova Iorque, v. 25, n. 5, p. 349-354, Set-Out. 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11682295/>>. Acesso em: 4 mar. 2020.

IRABIEN, Martin *et al.* Ustekinumab treatment for toxic megacolon in severe colonic Crohn's disease. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**. Espanha, v. 113, n. 3, p. 189-192, Dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244975/>>. Acesso em: 2 abr. 2021.

JALAN, K. N. *et al.* An Experience of Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 57, n. 1, p. 1115, Fev. 1968. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S00165085\(19\)33962-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S00165085(19)33962-9/pdf)>. Acesso em: 5 set. 2020.

KATZKA, Irwin; KATZ, S; MORRIS, E. Management of toxic megacolon: the significance of early recognition in medical management. **Journal of Clinical Gastroenterology**. Nova Iorque, v. 1, n. 4, p. 307-311, Dez. 1979. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13182220/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

KUROKI, K. *et al.* A new treatment for toxic megacolon. **The Lancet**. Londres, v. 352, n. 9130, p. 782, Set. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737284/>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

LAWRENCE, D. *et al.* Toxic megacolon associated with methotrexate therapy. **Gastroenterology**. Vermont, v. 86, n. 6, p. 1583-1588, agosto 1984. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6714582/>>. Acesso em: 21 mar. 2021.



LOPES, S. *et al.* Megacólon Tóxico – Experiência de um serviço de Gastreenterologia. **Revista Portuguesa de Coloproctologia**. Coimbra, v. 6, n.1, p. 10-16, 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.4/826>>. Acesso em: 5 set. 2020.

LUBINI, M. *et al.* O uso de Vedolizumabe na Doença de Crohn com Enteropatia perdedora de proteínas e hipogamaglobulinemia. **Internation Journal of Inflammatory Bowel Disease**. São Paulo, v. 4, n. 1, p. 47, Jan-Abr. 2018. Disponível em: <https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2019/07/Revista_International-Journal-of-Inflammatory-Bowel-Disease-Supplement-January-April-2018.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2021.

MACHELLA, Thomas; HOLLAN, Roger O. The effect of cortisone on the clinical course of chronic regional enteritis and chronic idiopathic ulcerative colitis. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**. Pensilvânia, v. 62, p. 67-78, Out. 1950. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407730/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

MACONI, Giovanni. *et al.* Ultrasonographic Detection of Toxic Megacolon in Inflammatory Bowel Diseases. **Digestive Diseases and Sciences**. Milão, v. 49, n. 1, p. 138-142, Jan 2004. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/6214317_Ultrasonographic_Detection_of_Toxic_Megacolon_in_Inflammatory_Bowel_Diseases>. Acesso em: 24 fev. 2021.

MCMULLEN, Todd; BAILEY, Robert J. Advances in the diagnosis and management of Toxic Megacolon. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**. Edmonton, v. 19, n. 3, p. 2363-2371, Mar. 2005. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2005/637419/>>. Acesso em: 9 abr. 2021.

MOURELLE, M. *et al.* Induction of Nitric Oxide Synthase in Colonic Smooth Muscle From Patients With Toxic Megacolon. **Gastroenterology**. Inglaterra, v. 109 n. 5, p. 1497-1502, Nov. 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7557131/>> Acesso em: 23 fev. 2021.

MUNGAS, James E.; RAHIM MOOSSA, A; BLOCK, George E. Treatment of toxic megacolon. **Surgical Clinics of North America**. Chicago, v. 56, n. 1, p. 95-102, Fev. 1976. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610916408388>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

NARABAYASHI, K. *et al.* Oral tacrolimus for megacolon in patients with severe ulcerative colitis. **Internal Medicine**. Tóquio, v.53, n.16, p.1755-1758, Ago. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130105/>>. Acesso em: 30 maio 2021.



NERO, Joshua; TARGOWNIK, Laura Ellyn. Toxic Megacolon. **Encyclopedia of Gastroenterology**. Winnipeg, v. 2, p. 499-501, Nov. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383656519?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 set. 2020.

PASCU, M. *et al.* Rescue therapy with tacrolimus in patient with toxic megacolon. **International journal of colorectal disease**. Berlim, v. 18, n. 3, p. 271-275, Maio 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12785330/>>. Acesso em: 7 mar. 2021.

RIVKIN, Anastasia. Certolizumab Pegol for Management of Crohn's Disease in adults. **Clinical Therapeutics**. Nova Iorque, v. 31, n. 6, p. 1158-1176, Abr. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695385/>>. Acesso em: 9 abr. 2021.

SAWADA, Koji. *et al.* Leukocytapheresis (LCAP) for management of fulminant ulcerative colitis with toxic megacolon. **Digestive diseases and sciences**, v. 50, n. 9. p. 767-773, Abril 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15844716>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SCHREIBER. S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. **Therapeutic advances in gastroenterology**. Alemanha, v. 4, n. 6, p. 375-389, Nov. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187683/>>. Acesso em: 29 maio 2021

SHETH, Sunil G.; LAMONT, J Thomas. Toxic Megacolon. **Lancet**, Londres, v. 351, n.9109, p. 509-513, Fev. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482465/>>. Acesso em: 5 set. 2020.

SOBRADO, Carlos Walter; SOBRADO, Lucas Faraco. MANEJO DA COLITE ULCERATIVA AGUDA GRAVE: ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA. **ABCD, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. São Paulo, v. 29, n. 3, p. 201-205, set. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010267202016000300201&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 set. 2020.

STELARA: Ustequinumabe. Responsável técnico Marcos R. Pereira. São Paulo: JanssenCilag Farmacêutica Ltda.; Bula de remédio. Disponível em: <<http://cidmed.com.br/medico/bulas/stelara.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

STRONG, Scott A. Management of acute colitis and toxic megacolon. **Clinics in colon and rectal surgery**. Ohio, v. 23, n. 4, p. 274-284, Dez. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22131898/>>. Acesso em: 21 mar. 2021.



TARIQ, Shohib. *et al.* Toxic colonoscopy – How investigating active inflammatory bowel disease can lead to the serious complication of toxic megacolon. **BMG case reports**. Reino Unido, v. 2015. Jul 2015. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513581/>>. Acesso em: 30 maio 2021.

TEIXEIRA, Fábio. *et al.* Infliximabe no tratamento inicial da retocolite ulcerativa moderada a grave. Terapia top down: relato preliminar. **Revista Brasileira de Coloproctologia**. São Paulo, v. 28, n. 3, p. 289-293, Jun 2008. Disponível em:
<https://www.sbcpr.org.br/revista/nbr283/p289_293.htm>. Acesso em: 29 maio 2021.

TRIANAFILLIDIS, JK; MERIKAS, E; GEROGOPOULOS, F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. **Drug Design, development and therapy**. Nicea, v. 5, p. 185-210, Abril, 2011. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084301/>>. Acesso em: 10 mar. 2021

TRUDEL, J.L. *et al.* Toxic Megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. **Diseases of the colon and rectum**. Montreal, v. 38, n. 10, p. 1033 – 1038, Out 1995. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555415/>>. Acesso em: 4 abr. 2020.

TRUELOVE, S.C; WITTS, L.J. Cortisone in Ulcerative Colitis: Final Report on a therapeutic trial. **British Medical Journal**. Londres, v. 2, p. 1041-1048, Out 1955. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13260656/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

TRUELOVE, S.C; WITTS, L.J. Cortisone in Ulcerative Colitis: Preliminary report on a therapeutic trial. **British Medical Journal**. Londres, v. 2, p. 375-378, Ago. 1954. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13182220/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

WELFARE, Mark R. *et al.* Hyperbaric oxygen for toxic megacolon. **The Lancet**. Londres, v. 353, n. 9146, p. 70, Jan 1999. Disponível em:
<[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)74836-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)74836-4/fulltext)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

WODZINSKI, M.A; SNOWDEN, J.A; REILLY, J.T. Toxic megacolon complicating chemotherapy for acute myeloid leukaemia. **Postgraduate Medical Journal**. Inglaterra, v. 70, n. 830, p. 921-923, Abr. 1994. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2398035/>>. Acesso em: 2 abr. 2021.

ZATERKA, Schlioma; EISIG, Jaime Natan. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

