
DOENÇA DE CRÖHN: RESULTADO DO TRATAMENTO CLÍNICO EM 121 PACIENTES

MAGALY GEMIO TEIXEIRA
ANGELITA HABR-GAMA
ROGÉRIO SOUZA MEDRADO DE ALCÂNTARA
CARLOS BRUNETTI NETO
HENRIQUE WALTER PINOTTI

TEIXEIRAMG, HABR-GAMAA, ALCÂNTARARSM, BRUNETTINETO C & PINOTTI HW - Doença de Cröhn: resultado do tratamento clínico em 121 pacientes. *Rev bras Colo-Proct*, 1993; 13(3): 94-99.

RESUMO: Foram estudados 121 pacientes com doença de Cröhn quanto aos resultados obtidos com os tratamentos clínico e cirúrgico. À exceção de dois, todos receberam tratamento clínico em alguma fase da evolução da doença. Quarenta e quatro pacientes foram tratados apenas clinicamente e necessitaram de 66 internações hospitalares durante o período de seguimento. Setenta e sete pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico, totalizando 138 operações. A porcentagem dos pacientes assintomáticos no grupo tratado cirurgicamente, ao final do seguimento, foi de 65% e no grupo submetido a tratamento clínico exclusivo foi de 23%. Nenhum dos doentes operados desenvolveu deficiência nutricional e a morbidade foi de 16,1%. A mortalidade dos doentes tratados clinicamente foi 2,3% e nos tratados cirurgicamente, 2,6%. Os autores concluem que o tratamento cirúrgico pode e deve ser indicado com maior frequência.

UNITERMOS: doença de Cröhn; doença inflamatória intestinal; tratamento

A tendência no sentido de se manter o tratamento clínico da doença de Cröhn justifica-se pelas seguintes razões:

- a) receio da recidiva da doença de Cröhn após tratamento cirúrgico obrigando a reintervenções repetidas;
- b) probabilidade do paciente desenvolver seqüelas graves pela desnutrição conseqüente a ressecções intestinais extensas;
- c) morbidade e mortalidade pós-operatórias.

Por outro lado, o tratamento clínico da doença de Cröhn não é curativo, não evita recidivas, é dispendioso, sujeito a

efeitos colaterais importantes e limita a qualidade de vida do paciente. O retardo da indicação cirúrgica pode levar ao agravamento da doença de Cröhn, aumentando o risco de complicações pós-operatórias e a mortalidade destes pacientes.

No presente trabalho, são apresentados os resultados obtidos com os tratamentos clínico e cirúrgico quanto à presença de sintomas, necessidade de internação hospitalar, complicações pós-operatórias, efeitos colaterais dos medicamentos utilizados no tratamento clínico e quanto à mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 121 pacientes com doença de Cröhn atendidos no Ambulatório de Doenças Inflamatórias do Cólon do Serviço de Cirurgia do Cólon, Reto e Ânus do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de setembro de 1984 a abril de 1992. O diagnóstico foi estabelecido através dos dados da anamnese, exame físico, corroborados por achados de exames radiológicos, enema opaco e trânsito intestinal, ultra-sonográficos e exames endoscópicos, retosigmoidoscopia e colonoscopia. Em 82 doentes houve comprovação histológica para a doença de Cröhn.

Setenta e três pacientes eram do sexo feminino e 48 do masculino. Cento e quatro pacientes eram brancos, 11 pardos, quatro pretos e dois amarelos. Foram considerados como pardos os mestiços, cafusos, índios e todas as nuances de cor entre o tipo europeu e o africano.

A idade dos pacientes por ocasião do início da sintomatologia variou entre nove e 73 anos. A distribuição dos doentes segundo a faixa etária encontra-se no Gráfico 1. A idade média dos pacientes foi de 30,3 anos.

A distribuição dos pacientes em relação à extensão do acometimento intestinal da doença de Cröhn, quando da avaliação inicial do paciente, pode ser avaliada no Gráfico 2 e, ao final do seguimento, no Gráfico 3.

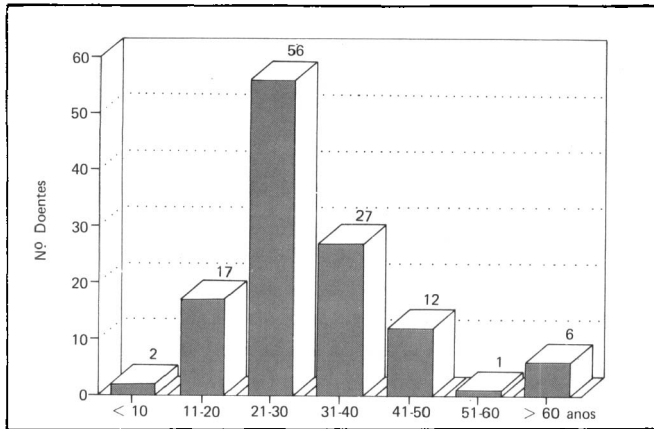


Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

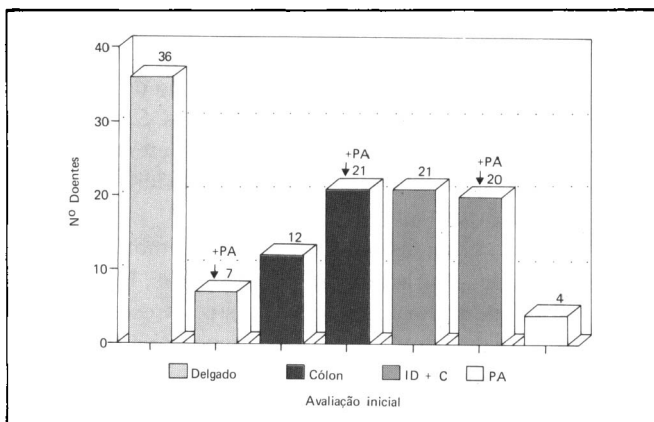


Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes segundo o acometimento intestinal da DC.

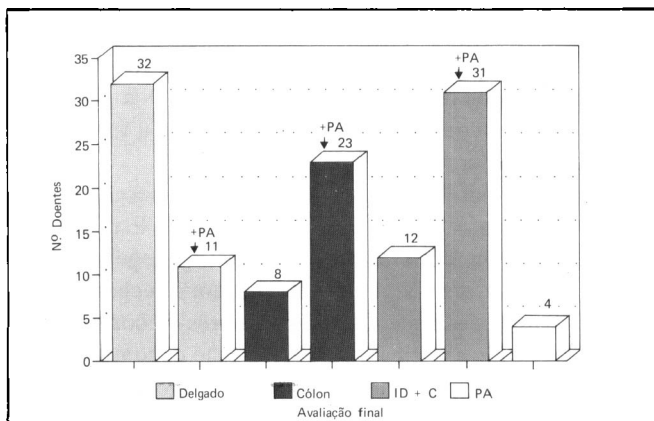


Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes segundo o acometimento intestinal da DC.

Cento e dezenove pacientes receberam tratamento clínico em alguma fase da evolução da doença, sendo que, destes, 44 de forma exclusiva. Um doente recusava-se a ingerir qualquer tipo de droga e outro apresentava-se assintomático desde o diagnóstico, obtido por laparotomia para tratamento de câncer do cólon sigmóide. A distribuição dos pacientes segundo os medicamentos utilizados está na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo os medicamentos utilizados.

Medicamento	Número de pacientes
Corticóides	87
Sulfasalazina	77
Derivados 5-asa;	
Via oral	4
Via retal	18
Metronidazol	46
Antibióticos	43
Imunossupressores	8
Azatioprina	7
Metotrexate	1
Drogas para tratamento da tuberculose	2

A nutrição parenteral prolongada foi utilizada com finalidade terapêutica ou como preparo pré-operatório em 34 pacientes. Em um deles associou-se a nutrição parenteral à enteral. Um outro recebeu dieta elementar.

O critério utilizado para definir a recorrência da doença de Crôhn pós-tratamento clínico, a presença de sintomas, associada a alterações radiológicas e endoscópicas.

Setenta e sete pacientes foram submetidos a 138 operações por via abdominal ou abdômino-perineal para tratamento das complicações da doença de Crôhn.

RESULTADOS

Dezesseis pacientes desenvolveram efeitos colaterais a um ou mais medicamentos no grupo de 44 pacientes tratados apenas clinicamente.

Os 44 pacientes tratados clinicamente necessitaram 66 internações hospitalares durante o período de seguimento.

Dos 44 pacientes com enterite de Crôhn, 28 foram operados e seguidos por 6,5 anos em média. Destes, 22 estão assintomáticos. Dos 16 pacientes tratados clinicamente e seguidos em média por 5,1 anos, 11 estão assintomáticos.

Dos 34 pacientes com colite de Crôhn, 20 foram tratados cirurgicamente, dos quais 12 estão assintomáticos após seguimento de 8,9 anos e um faleceu em decorrência de complicações da doença de Crôhn. Dos 14 pacientes tratados clinicamente e seguidos por 7,5 anos, 10 estão sintomáticos e um faleceu em decorrência de complicações de doença de Crôhn.

Dos 39 pacientes com enterocolite de Crôhn, 28 foram operados e, destes, 15 permanecem assintomáticos após seguimento médio de 9,3 anos. Um paciente deste grupo faleceu por complicações relacionadas à doença de Crohn. Dos 11 pacientes tratados clinicamente, seguidos em média por 7,3 anos, 10 permanecem sintomáticos.

Dos quatro pacientes com manifestação perianal exclusiva, um foi operado e, após seguimento de nove anos, permanece assintomático. Dos três tratados clinicamente, dois permanecem assintomáticos após seguimento médio de 2,3 anos.

A porcentagem dos pacientes assintomáticos no grupo tratado cirurgicamente é de 65%. No grupo submetido a tra-

tamento clínico exclusivo, o percentual de pacientes assintomáticos é de 23%.

Nenhum dos pacientes operados desenvolveu deficiência nutricional. A morbidade foi de 16,1% nos pacientes operados.

A mortalidade dos pacientes tratados clinicamente foi de 2,3% e dos tratados cirurgicamente foi de 2,6%.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A doença de Cröhn compreende grande variedade de problemas clínicos cuja natureza, freqüência e gravidade, bem como o impacto na qualidade de vida do paciente devem ser avaliados. O tratamento visa amenizar a sintomatologia e resolver as complicações.

Explicações simples e repetidas ao paciente e sua família quanto à natureza da doença e prognóstico são essenciais. Muitos pacientes tornam-se cépticos ou insatisfeitos com a orientação médica que recebem, por ignorância sobre o comportamento da doença ou incapacidade de aceitação do diagnóstico. O relacionamento médico-paciente em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais é de grande importância, uma vez que necessitarão ao longo da evolução da sua doença de retornos ambulatoriais freqüentes.

Sintomas como mal-estar e letargia podem estar relacionados a alterações hidroeletrólíticas que devem ser identificadas e corrigidas. Em pacientes com dor abdominal é fundamental ter em mente que as manifestações extra-intestinais, tais como úlcera péptica, cálculos biliares e renais, podem causar sintomas, que devem ser diferenciados dos sintomas provocados pela doença intestinal.

Em nosso meio, o tratamento clínico da doença de Cröhn apresenta as seguintes dificuldades:

a) baixo nível cultural dos pacientes que os leva a interromper o tratamento e/ou associar outros medicamentos por conta própria;

b) os altos custos do tratamento são inacessíveis para grande número de pacientes. Alguns comunicam esta dificuldade ao médico, porém outros ocultam que não estão tomando a medicação pela forma prescrita, dificultando o raciocínio clínico;

c) dificuldade de obtenção das drogas, uma vez que algumas são importadas.

O tratamento clínico dos pacientes referidos neste trabalho foi o convencional. Os pacientes com enterite de Cröhn receberam preferencialmente corticóides e aqueles com colite, sulfassalazina. Este, no entanto, é medicamento caro e nem sempre disponível para doação na farmácia do HCF-MUSP. A impossibilidade econômica de manter o seu uso levou-nos a prescrever em alguns casos o metronidazol ou corticosteróides.

A medicação traz efeitos colaterais. A sulfapiridina é a responsável pelos efeitos colaterais da sulfassalazina: cefaléia, náusea, vômito, reações cutâneas e infertilidade masculina devido a oligospermia. Complicações graves podem levar o paciente a óbito (27). Estudos multicêntricos, realizados em

períodos de observação de quatro meses, demonstraram que a sulfassalazina é melhor que o placebo e este efeito parece ser evidente nos casos de doença localizada no colo (23, 35, 39). No entanto, se este período for prolongado para dois anos, verifica-se que o efeito obtido pela droga é igual ao do placebo. Portanto, a manutenção prolongada do tratamento clínico com sulfassalazina deve ser questionada.

Nos pacientes que apresentaram intolerância à sulfassalazina prescreveram-se os derivados do 5-ASA.

A sulfassalazina e os derivados do 5-ASA têm vários efeitos similares. O 5-ASA pode ser administrado por via oral, desde que protegido por resina acrílica ou em microesferas que se dissolvem em pH adequado. O efeito colateral mais importante é a diarreia, por aumento da secreção do intestino delgado (13). Pode ser administrada também por via retal, sob a forma de supositórios ou enema, nos casos de proctite.

Os corticosteróides constituem-se na medicação mais acessível quanto a custos, mas sua prescrição deve ser bem avaliada quanto às vantagens e desvantagens. São inespecíficos na resposta imunoinflamatória que determinam. Os efeitos múltiplos dos corticóides tornam difícil o conhecimento do seu mecanismo de ação.

Os efeitos colaterais incluem acne, equimoses, aparência cushingóide, alterações hidroeletrólíticas, hipertensão, susceptibilidade maior às infecções, osteoporose, miopatia, doença ulcerosa e péptica, alterações emocionais. Ocorrem em 50% dos doentes com doses de supressão e em 1/3 dos doentes com doses profiláticas (32). Após 100 dias de tratamento verifica-se face de lua cheia em 50% dos doentes, acne em 35% e equimoses em 16% (32).

Os corticóides não devem ser administrados a doentes com massa abdominal palpável. Foram descritos três casos de óbito por sepse nestas circunstâncias (33). Podem ainda mascarar os sinais clínicos de abscessos, levando à demora na instituição de tratamento adequado (16). Não há evidências de que os corticóides possam predispor a formação de fístulas, abscessos ou doença perianal (32).

Quanto à utilização de imunossupressores, tivemos maior experiência com o uso da azatioprina. Esta droga foi empregada pela primeira vez em 1969 (5). Seguiram-se estudos não controlados que demonstraram o fechamento das fístulas e a necessidade de doses menores de corticóides. O grupo de estudo americano (NCCDS) não encontrou benefício significativo no uso desta droga durante o período de tratamento de 17 semanas ou na manutenção da remissão durante dois anos (35). O início da sua ação pode demorar seis meses, com grande possibilidade de recidiva dos sintomas com a parada de administração. Dentre os efeitos colaterais, o mais importante é a pancreatite, que pode ocorrer em 5% dos pacientes. Produz leucopenia em 15% dos pacientes na dose de 2,5 mg/kg de peso, além de linfopenia, hipogranulocitose e queda no hematócrito (32). Estes efeitos colaterais obrigam a controle laboratorial rigoroso dos pacientes, o que pode inviabilizar sua administração em alguns pacientes por problemas sociais.

Em 1975, Ursing e Kamme (38) relataram o efeito tera-

pêutico do metronidazol na doença de Crôhn. O metronidazol é anaerobicida, que também tem atividade imunossupressora. Pode exercer sua ação pelo efeito antimicrobiano na flora intestinal e como antibiótico sistêmico. Reduz a flora constituída pelos *Bacterioides* após uma semana de uso e a redução é mantida pela duração do tratamento (39). É particularmente indicado no tratamento da infecção secundária na doença de Crôhn perianal (1). Também apresenta outros efeitos farmacológicos cujo significado permanece desconhecido. Foram descritos efeitos imunossupressores (12, 18), e ainda influencia a quimiotaxia leucocitária (9) e poderia ter eventual efeito antiinflamatório (36). Seus efeitos terapêuticos podem ser avaliados pela cicatrização da doença perianal (4) e diminuição da sintomatologia. Os efeitos colaterais não são importantes, exceto se aparecem sinais de neuropatia periférica que obrigam à suspensão da droga, como ocorreu em um doente deste trabalho. Há risco de desenvolvimento de doença maligna, por uso prolongado conforme sugerido por estudos mutagênicos (40).

O metronidazol parece ser discretamente melhor que a sulfassalazina na doença de Crôhn (39). Quando a resposta à sulfassalazina não é adequada, pode-se fazer a substituição por metronidazol, mas não no caso contrário (39).

O tratamento com terapia antituberculosa foi empregado em dois pacientes, em que houve dúvida quanto ao diagnóstico diferencial entre doença de Crôhn e tuberculose intestinal. As semelhanças entre as duas doenças há muito foram reconhecidas e levaram alguns autores a tratar a doença de Crôhn da mesma forma que a tuberculose. Estudo comparativo demonstrou que não há benefício no uso da rifampicina e etambutol quando comparado a placebo no tratamento da doença de Crôhn (31).

Empregamos combinação de drogas. A mais freqüente foi de corticosteróides e sulfassalazina. O uso combinado destas drogas demonstrou ser o tratamento mais efetivo em pacientes não tratados previamente e quando a doença estava localizada no cólon (33). O grupo europeu demonstrou que esta associação pode se mostrar levemente mais eficaz no controle de pequeno grupo de pacientes, permitindo a redução da dose necessária dos corticosteróides (23). Outro grupo demonstrou que a associação produziu melhora inicial mais rápida, principalmente na forma colônica e enterocolônica da doença, mas os resultados se aproximaram após 16 semanas de tratamento (28). Outros demonstraram que a associação trouxe menor resposta terapêutica que o uso isolado de corticóides. Demonstraram ainda que não houve aumento dos efeitos colaterais pela associação das drogas (33).

Aspecto importante do tratamento é a dieta. Este tópico se reveste de grande importância para os pacientes, uma vez que esta é a única área sobre a qual eles podem manter algum tipo de controle pessoal. A desnutrição da doença de Crôhn pode ser conseqüente a fator único ou resultante da combinação de vários fatores. O paciente reduz a ingestão pelo receio de, ao comer, desencadear dor abdominal e também por estar anorético pela própria doença. Há perda entérica dos nutrientes por exsudação pela mucosa intestinal e

pela interrupção da circulação êntero-hepática. Há perda da superfície de absorção em conseqüência da doença ou de seu tratamento, por derivações ou ressecções intestinais. Pode ocorrer síndrome da alça cega por estenoses, fístulas ou por derivações cirúrgicas. O trânsito gastrointestinal acelerado, a inflamação ativa, através de mecanismos desconhecidos, e efeitos da terapia medicamentosa podem colaborar para as alterações nutricionais encontradas nesta doença.

No entanto, não há evidência de que a dieta possa alterar o curso da doença. Levenstein et al. (20) estudaram dois grupos de doentes, um com dieta pobre em resíduos e outro com dieta italiana normal, e verificaram que não houve diferença entre os dois grupos no que tange a sintomatologia, necessidade de hospitalização ou de cirurgia, novas complicações, estado nutricional ou recorrência pós-operatória.

A eventual lesão determinada pela secreção bilio-pancreática, antigenicidade pelas proteínas ingeridas e peptidases diminuídas na mucosa (29) sugerem que o uso de dietas elementares possa ser benéfico na doença de Crôhn. Elas têm sido utilizadas com sucesso por vários autores, com melhora da sintomatologia e do estado nutricional (2, 3, 10, 19, 21, 22, 24, 25, 30, 34). O tratamento intermitente da doença de Crôhn com dieta elementar obtém remissão em 90% dos pacientes (37). Pode acarretar a retomada do crescimento, possibilitando a diminuição do corticóide (2). Mostrou-se eficiente em aumentar a ingesta calórica (25).

O estudo comparativo entre as dietas elementares e o uso da prednisolona demonstrou resultados similares a curto prazo. Entretanto, o tratamento da doença de Crohn com prednisolona e dieta normal é mais fácil em termos práticos do que com dieta elementar (25). Em nosso meio os altos custos da dieta elementar a inviabilizam.

A nutrição parenteral tem sido indicada para o tratamento da colite aguda, mas estudos recentes controlados demonstraram que a nutrição parenteral associada ao tratamento convencional não alterou a evolução da doença (6). Driscoll et al. (7) demonstraram que a nutrição parenteral induz à remissão temporária da doença em 80% dos casos, mas o prognóstico a longo prazo é imprevisível. Ostro et al. (26) demonstraram remissão em 77% dos pacientes com fechamento das fístulas. No entanto, o seguimento destes doentes, após três e 12 meses, mostrou que apenas 46% e 36%, respectivamente, das fístulas permaneciam fechadas.

A dieta elementar e a nutrição parenteral desempenham papel importante no tratamento do paciente com Crôhn e desnutrição, porém não alteram a evolução natural da doença (1).

A nutrição parenteral desempenha importante papel no preparo pré-operatório dos doentes com Crôhn, onde a associação da doença abdominal ativa com fístulas e estado nutricional comprometido pode se associar a altos índices de complicação e mesmo óbito após tratamento cirúrgico (8, 14, 17). Gouma et al. (11) estudando 67 pacientes internados com doença de Crôhn, dos quais 47 foram submetidos a alimentação parenteral por 33 dias, verificaram que as fístulas fecharam em 75% dos pacientes, a morbidade cirúrgica

foi de 6% e a mortalidade nula. O inconveniente desta conduta é quanto ao alto custo do tratamento e ao tempo prolongado de hospitalização (11). Atualmente parece não haver dúvidas, entre os diversos autores, quanto à validade do emprego da alimentação parenteral como preparo pré-operatório para estes pacientes. A controvérsia que permanece é quanto ao melhor momento para se indicar a intervenção cirúrgica, o tempo ideal para manter o paciente em nutrição parenteral e, particularmente, qual o grupo de pacientes que realmente se beneficiará deste tratamento (13, 15).

Acreditamos que pacientes em fase de remissão não devem ser submetidos a nenhum tipo de restrição alimentar. No entanto, na fase aguda da doença deve-se optar por um regime dietético específico, de acordo com o caso clínico e possibilidades financeiras do paciente.

Estudos controlados demonstraram que o tratamento clínico específico é útil por períodos inferiores a dois anos e desempenham papel importante principalmente no paciente grave. Deve-se evitar expor o doente a tratamento por períodos prolongados, uma vez que não se consegue melhorar a doença de Crôhn e se expõe o paciente aos efeitos colaterais das drogas (1). Cabe lembrar que 16 pacientes desta casuística desenvolveram efeitos colaterais aos medicamentos.

Além da falta de eficácia do tratamento clínico por períodos longos, outro aspecto de grande importância é o alto custo da medicação empregada. O custo atual de um comprimido de sulfasalazina oscila em torno de 50 centavos de dólar e só está disponível em farmácias de manipulação. Nos casos mais graves há a necessidade do uso inicial de 4 gramas do medicamento ao dia, o que perfaz 120 dólares/mês em um país cujo salário mínimo oscila em torno de 100 dólares/mês.

Os custos da manutenção do tratamento clínico acabam saindo mais elevados do que os do tratamento cirúrgico. O grupo tratado clinicamente necessitou de 1,5 internação/paciente, enquanto os operados necessitaram de 1,8. Como a remissão entre os pacientes tratados clinicamente foi de 23%, a maioria necessitou manter o tratamento. Os pacientes em remissão do grupo operado (65%) não estão recebendo nenhum medicamento.

Quanto aos índices de mortalidade verificamos que foram similares nos dois grupos. Entretanto, cabe enfatizar que os dois óbitos pós-operatórios ocorreram em razão do mau estado geral destes pacientes, encaminhados tardiamente à cirurgia e operados em condições de urgência.

Em resumo, verificamos que os pacientes tratados clinicamente têm menor probabilidade de se manterem assintomáticos. Necessitaram em média de 1,5 internação por paciente e 16 dos 44 (36,4%) desenvolveram reações colaterais aos medicamentos. O índice de mortalidade foi similar no grupo tratado clinicamente e no operado.

Consideramos que o tratamento clínico deva continuar como primeira opção no tratamento da doença de Crôhn, porém o tratamento cirúrgico pode e deve ser indicado com maior freqüência. É claro que frente a complicações como fistulas, especialmente as que ocorrem entre intestino e vias

urinárias e/ou pele, a indicação cirúrgica é precisa. A dúvida se instala quando se trata de melhorar a qualidade de vida do paciente. Portanto, pacientes com crises freqüentes de dor abdominal e alteração do hábito intestinal podem se beneficiar de uma indicação cirúrgica mais precoce.

TEIXEIRA MG, HABR-GAMA A, ALCÂNTARA RSM, BRUNETTI NETO C & PINOTTI HW - Crôhn's disease: results of clinical treatment in 121 patients.

SUMMARY: One hundred and twenty one patients with Crôhn's disease were studied concerning results of surgical and medical treatment. All patients except two received medical treatment. Forty four patients were treated exclusively by medical means and were hospitalized 66 times during the follow-up. Seventy seven were operated on 138 times. At the end of the follow-up, 65% of the patients that were operated on and only 23% of those treated clinically were asymptomatic. The morbidity of the surgical treatment was 16.1% and no patient had nutritional deficit. The mortality of the patients treated medically was 2.3% and of those operated on, 2.6%. The authors conclude that surgical treatment can and should be indicated more often.

KEY WORDS: Crôhn's disease; intestinal inflammatory disease; treatment

REFERÊNCIAS

1. Allan RN. Medical management: its accomplishments in Crohn's disease and indications for surgery. *World J Surg* 1988; 12: 174-179.
2. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603-610.
3. Bounous G, Devroede G, Haddad H, Beaudry R, Perey B, Lejeune LP. Use of an elemental diet for intestinal disorders and for critically ill. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 157-165.
4. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ et al. Metronidazole therapy for perianal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83: 383-387.
5. Brooke BN, Hohman DC, Swarbrock ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969; 2: 612-614.
6. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1199-1204.
7. Driscoll Jr. RH, Rosenberg IH. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1978; 62: 185-201.
8. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-1825.
9. Gnarpe H, Persson S, Belsheim J. Influence of metronidazole and tinidazole on leucocyte chemotaxis in Crohn's disease. *Infection* 1978; 6(supl. 1): 107-109.
10. Goode A, Feggetter JGW, Hawkins T, Johnston DA. Use of an elemental diet for long-term nutritional support in Crohn's disease. *Lancet* 1976; 1: 122-128.
11. Gouma DJ, Meyenfeldt MF, Rouflart M, Soeters PB. Preoperative total parenteral nutrition (TPN) in severe Crohn's disease. *Surg* 1988; 103: 648-652.
12. Grove DI, Mahmoud AAF, Warren KS. Suppression of cell mediated immunity by metronidazole. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977; 54: 422-427.
13. Healy RV. Nutritional implications of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 995-998.
14. Heiman TM, Greenstein AJ, Mechanic L et al. Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Ann Surg* 1985; 201: 494-498.
15. Higgins CS, Keighley MRB, Allan RN. Impact of preoperative weight loss and body composition changes on postoperative outcome in surgery for inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 732-736.
16. Keighley MRB, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83: 1271-1275.
17. Kirsner JB. Inflammatory bowel disease at the University of Chicago. The first 50 years: some personal reflections. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 219-226.
18. Kostakis A, Calne RY. The immunosuppressive action of metronidazole. *IRCS Medical Science* 1977; 5: 142.

19. Le Quintrec Y, Cosnes J, Le Quintrec M et al. L'alimentation entérale élémentaire exclusive dans les formes cortico-résistantes et cortico-dépendantes de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 477-482.
20. Levenstein S, Prantera C, Luzzi C, Dubaldi A. Low residue or normal diet in Crohn's disease: a prospective controlled study in Italian patients. *Gut* 1985; 26: 989-993.
21. Lochs H, Egger-Scödi M, Schuh R, Meryn S, Wesphal G, Pötzi R. Is tube feeding with elemental diets a primary therapy of Crohn's disease? *Klin Wochenschr* 1984; 62: 821-825.
22. Logan RF, Gillon J, Ferrington C, Ferguson A. Reduction of gastrointestinal protein loss by elemental diet in Crohn's disease of the small bowel. *Gut* 1981; 22: 383-387.
23. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms J, Sumner J, Jasdinsky H. European cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
24. Morin CL, Roulet M, Roy CC, Weber A. Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology* 1980; 79: 1205-1210.
25. O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease. *Br Med J* 1984; 288: 1859-1862.
26. Ostro MJ, Greenberg GR, Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition and complete bowel rest in the management of Crohn's disease. *JPEN* 1985; 9: 280-287.
27. Pearl RK, Nelson RL, Prasad ML, Orsay CP, Abcarian H. Serious complications of sulfasalazine. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 201-202.
28. Rijik MCM, Hogezaand RA, Lier HJJ, Tongeren JHM. Sulphasalazine and prednisone compared with sulphasalazine for treating active Crohn's disease. A double-blind, randomized, multicentre trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 445-450.
29. Sadikali D. Dipeptidase deficiency and malabsorption of glycyglycine in disease states. *Gut* 1971; 12: 276-283.
30. Sanderson IR, Udeen S, Davies PSW, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987; 61: 123-127.
31. Shaffer JL, Hughes S, Linaker BD, Baker RD, Turnberg L. Controlled trial of rifampicina and etambutol in Crohn's disease. *Gut* 1984; 25: 203-205.
32. Singleton JW, Law DH, Kelley Jr. ML, Mekhjian HS, Sturdevant RAL. National cooperative Crohn's disease study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77: 870-882.
33. Singleton JW, Summers RW, Kern Jr. F, Becketl JM, Best WR, Hansen RN, Winship DH. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1981; 81: 492-501.
34. Steinhardt HJ, Payer E, Henn K, Ewe K, Biederlack S. Enteral nutrition in acute Crohn's disease: effect of whole vs hydrolysed protein on nitrogen economy and intestinal protein loss (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94: 443.
35. Summers RW, Switz DM, Sessions Jr. JT, Becketl JM, Best WR, Kern F, Singleton JW. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869.
36. Tanga MR, Antani JA, Kabade SS. Clinical evaluation of metronidazole as an antiinflammatory agent. *Int Surg* 1975; 60: 75-76.
37. Teahon K, Bjarnason L, Levi AJ. Elemental diet in the management of Crohn's disease (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94: 457.
38. Ursing B, Kamme C. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet I* 1975: 775-777.
39. Ursing B, Alm T, Bárány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, Huitfeldt B, Järnerot G, Krause U, Krook A, Lindström B, Nordle Ö, Rosén A. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: The cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982; 83: 550-562.
40. Webster LT. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In Gilman AG et al. (eds.): *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. New York: MacMillan 1985: 1050-1054.

Endereço para correspondência:
Magaly Gemio Teixeira
Rua Pensilvania, 520 - ap. 201 - Brooklin Novo
04564-001 - São Paulo - SP