

DOENÇA DE CROHN - ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

JÚLIO CÉSAR M. SANTOS JR. - TSBCP

SANTOS JR., JCM - Doença de Crôhn – Aspectos clínicos e diagnósticos. *Rev bras Coloproct*, 1999; 19(44): 276-285

Resumo: Esta é a 4ª parte deste manuscrito, dedicado a uma rápida revisão sobre doença intestinal inflamatória. Apesar de haver inúmeras doenças desse tipo, afetando os intestinos e os cólons, nós ajustamos, exclusivamente, às conveniências da retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). São duas moléstias idiopáticas distintas com algumas características semelhantes ou a representação final, diferente, de um mesmo processo inflamatório complexo de mecanismos etiopatogénéticos ainda não esclarecidos. É possível, mas improvável que tenham os mesmos processos iniciais com espectro evolutivo diferente. São, na realidade, duas doenças, são universos diferentes com conjunto intersecção amplo. São moléstias de evolução incerta, imprevisível e de resposta terapêutica variável.

A RCU é conhecida há mais de 150 anos e a DC, que foi assinalada na década dos anos 20, estaria para completar só um século não fora o fato de já ter sido descrita há mais de 300 anos. Enigmática, mais do que a RCU, a DC exerce sobre o médico atento e perscrutador verdadeiro fascínio e, no paciente esclarecido, a desalentadora certeza do inexorável sofrimento. Essa última parte, ainda que com muita imperfeição, é a tentativa de compilar dados literários pertinentes à doença de Crôhn que facilitem ao médico seu reconhecimento e manuseio.

Unitermos: doença intestinal inflamatória, doença de Crôhn, diagnóstico, tratamento.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A pessoa com doença de Crohn, ao longo da evolução natural da moléstia e das modificações impostas pela terapêutica clínica, viverá, sem dúvida, períodos variáveis com saúde perfeita, durante os quais a cura é tida como certa. Contudo, independente da profilaxia ou do melhor resultado terapêutico, os surtos de reagudização tornar-se-ão numa cruel constante impondo ao doente, invariavelmente, busca desesperada de solução quase sempre associada à mudança de médico e a ineficazes modificações no tratamento. Por fim, a grande maioria deles encontrará nas mãos do cirurgião o mais dramático sucesso terapêutico para seu mal sem saber que o maior número de mortes devido à doença de Crohn ocorrerá como resultado de complicações operatórias.¹

Ainda que os conhecimentos acumulados sejam tantos, a ponto de não mais nos permitir escrever artigos ou capítulos sobre doenças intestinais inflamatórias - retocolite ulcerativa e doença de Crôhn a abordagem terapêutica dessas moléstias permanece empírica dada a indefinição a respeito de seus agentes etiológicos.

Como veremos, o tratamento clínico, na espera pela definição das conquistas referentes aos regimes de imu-

nomodulações, está, tal qual na RCU, na dependência de dois grandes grupos de fármacos de primeira linha que são a sulfassalazina - e seus sucessores - e os corticosteróides.

A doença de Crohn (DC) tem peculiaridades que a distanciam da retocolite ulcerativa, mesmo considerando o fato de que, em determinadas circunstâncias, há superposição de dados clínicos, morfológicos e anatomopatológicos dificultando ao médico a decisão diagnóstica por uma ou outra doença; a mais relevante delas é a sua própria evolução, suficientemente ruim (com ou sem o tratamento) para justificar o temor que pacientes mais esclarecidos sentem ao receber a notificação de que são portadores de DC.

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Aspectos epidemiológicos interessantes apontam para uma maior incidência entre as mulheres, contrário do que ocorre com a RCU². Além disso, há evidências de que a incidência da DC vem aumentando de forma lenta e progressiva³⁻⁵, principalmente quando a avaliação é feita sobre a população infantil^{6,7} - destacando-se que a

doença, que raramente inicia antes dos 10 anos – em geral, começa entre os 12 e 20 anos de idade – o que faz com que seu maior pico de incidência caia ao redor dos 25 anos.

A raça influi no seu aparecimento, como tem sido demonstrado pelo risco 5 vezes maior de sua ocorrência entre as pessoas de origem judaica⁸ e de seu menor aparecimento entre os asiáticos, africanos e sul-americanos⁹.

Do ponto de vista epidemiológico, há evidências de que há preferência sazonal, tanto para o aparecimento como para os ataques da doença, pelo menos nos países do hemisfério norte. A apresentação inicial ocorre no outono e os “ataques” são mais frequentes na primavera^{10,11}.

Embora não se conheça o agente etiológico, sabe-se muito a respeito do mecanismo pelo qual a DC se desenvolve bem como a forma de agir dos medicamentos que são usados em seu tratamento. Os dados, frutos das investigações laboratoriais e da prática clínica, permitem juntar a etiologia em três grandes grupos que podem ser assinalados sob fatores genéticos, infecciosos e ambientais (tabela 1).

Tabela 1. Fatores etiopatogênicos na doença de Cröhn

Fatores genéticos	Fatores infecciosos	Fatores ambientais
Estudos familiares Precocidade HLA Gene polimórfico da citocina Cromossomas 12 e 16 Outras associações	Infecção genérica Microorganismos específicos	A.I.N.E. (Anti-inflamatórios não esteroidais) Hábito de fumar Esteróides sexuais Dieta

1. Estudos familiares

A importância da herança familiar na patogênese da doença de Cröhn parece ser muito mais consistente^{12,13} do que se pensou há alguns anos atrás, com destaques para duas regiões de genes do cromossoma 16 (“locus” IDB 1) e, menos provavelmente, no cromossoma 12 (“locus” IDB2) 3(p) e 7(q), como destacaram Brant e col.¹⁴ em grupos de famílias americanas descendentes de judeus-alemães.

2. Precocidade

Uma aparente precocidade ou “antecipação” genética, referência feita ao fato de uma doença geneticamente dependente expressar-se cada vez mais cedo em cada geração sucessiva, tem sido observada na DC^{15,16}.

Outros elementos que, de forma relevante, marcam a

possível associação da doença de Cröhn com o código genético são as ligações com o gene HLA, as influências de expressões alteradas de citocinas (polimorfismo gênico da citocina).

Na doença de Cröhn há, também, destacada expressão do fator de necrose tumoral (TNF- α), cujo gene fica entre os genes Classe I e II do HLA, no cromossoma 6. Além disso há evidências de possíveis focos de determinação de doença intestinal inflamatória nos cromossomas 2,3,7,12 e 16.^{14,17-19}.

3. Outras associações: Permeabilidade intestinal

A permeabilidade está aumentada na fase ativa da DC²⁰ e ela não reflete apenas o resultado das alterações teciduais que se espera encontrar por causa do processo inflamatório; há evidências de que o aumento da permeabilidade ocorre antes do estabelecimento da inflamação com marcante significado etiopatogênico. Essas alterações podem ser vistas tanto nos pacientes com DC como em seus parentes próximos, ou descendentes imediatos²¹⁻²⁴.

FATORES INFECCIOSOS

1. Infecção genérica

Sempre houve motivos para se argumentar a favor da etiologia infecciosa nessa doença, apesar de um dado contrário relevante que é o fato de que ela é muito menos comum nos países subdesenvolvidos, mesmo quando se considera a possibilidade da menor incidência estar refletindo um resultado relacionado ao diagnóstico.

Estudo multicêntrico feito no Reino Unido, envolvendo aspectos sócio-econômicos de crianças com DC, permitiu a observação de que as facilidades higiênicas nos primeiros 5 anos de vida estariam associadas com o risco aumentado para a DC²⁵. Por outro lado, o que possivelmente poderia estar ocorrendo, é que a maior mortalidade

infantil relacionada as diarreias da primeira infância tiraria da população os candidatos à DC.

Qualquer que seja a idéia em relação à etiologia infecciosa, ela ainda está por ser demonstrada. Os dados mais pertinentes sugerem que a bactéria, não sendo causadora da DC, pode, pelo menos, funcionar como elemento disparador de uma série complexa de reações que agravam ou culminam com a doença intestinal inflamatória.

Os microorganismos que poderiam estar particularmente associados são o *Clostridium difficile*, as espécies *Campylobacter*, a *E. Coli* toxigênica, as *Aeromonas* e os *Helicobacter*, exceto o *H. pilory*.

2. Microorganismos específicos

Outros organismos mais específicos relacionados a DC são: *Micobacterium paratuberculosis*, o vírus do sarampo e os do grupo das *Listérias*. Esses microorganismos merecem citação porque há um grupo não desprezível de investigadores perdendo seu tempo no propósito de incriminá-los, ou a um ou ao outro, como protagonistas na gênese da DC²⁶⁻³⁰.

Os estudos, cujos objetivos seriam demonstrar as bactérias como agentes etiológicos na doença de Cröhn, dependem muito da casualidade, pois os modelos experimentais, induzidos artificialmente, provocam uma doença de curta duração e auto-limitada, de forma que não representam a doença de maneira natural. Nesses casos, as bactérias e especialmente os *Bacteróides* estão sempre envolvidos e são responsáveis pela perpetuação da doença induzida³¹.

Modelos mais naturais são os representados pela recidiva pós-operatória. Essa ocorre, do ponto de vista endoscópico, em 100% das vezes, em 3-5 anos após a ressecção cirúrgica. A recidiva sintomática, no mesmo tempo, alcança valores acima de 40% e, usualmente, isso se dá acima da anastomose como se o refluxo fecal fosse imprescindível³². Reforça a assertiva o fato de que quando a operação de ressecção é acompanhada pela exteriorização do segmento proximal (ileostomia) a recidiva é inferior a 20%³³.

A derivação intestinal produz melhora substancial da doença nos segmentos distais. O que pode estar relacionado ao fenômeno é a queda da síntese de glicoproteínas pela mucosa distal (reto), com níveis mantidos de atividades das células caliciformes, mas com significativas alterações (macro e microscópicas) da aparência da mucosa o que, de certa forma, subsidia a hipótese de que os segmentos distais à derivação são sensíveis à ausência de nutrientes ou elementos intraluminais necessários para a

manutenção do aspecto trófico da mucosa³⁴⁻³⁵. De qualquer forma não há como implicar a ou as bactérias.

A DC é extremamente variável tanto em seus aspectos morfológicos como patológicos que expressam a complexidade dos elementos participantes. É possível que os microorganismos estejam envolvidos nesse complexo, agravando ou perpetuando as alterações histológicas conhecidas, seja interferindo em algum ponto da cadeia das reações inflamatórias, seja estimulando ou sensibilizando os tecidos, mas é, por enquanto, improvável que possam estar agindo como agente etiológico³⁶.

FATORES AMBIENTAIS

Há seis grandes fatores (os antiinflamatórios não esteroidais, o vício de fumar, a ausência cirúrgica do apêndice cecal, os esteróides sexuais, exposições a metais – sílica, titânio e alumínio – e elementos da dieta) que poderiam participar no fenotipo da doença e, dentre eles, três são destacáveis: os antiinflamatórios não esteroidais, o hábito de fumar e dieta.

1. Antiinflamatórios

As alterações de mucosa provocada pelos antiinflamatórios usados por tempo prolongado na terapêutica das artrites são de aspectos e magnitudes semelhantes aos causados pelo DC não só no íleo terminal como no intestino grosso^{37,38}. As deformidades radiológicas e a diarreia aquosa são expressões mais comuns dessas alterações³⁹ por isso, e por dados epidemiológicos, os antiinflamatórios não esteroidais têm sido implicados na gênese da DC^{39,40}.

2. Hábito de fumar

Por outro lado, o hábito de fumar tem sido identificado como o mais impressionante fator externo interferindo com a doença intestinal inflamatória, tanto por sua relevante ação na expressão da doença como pelas diferenças provocadas na retocolite ulcerativa e na DC⁴¹⁻⁴³.

Na DC, os fumantes são vistos como os pacientes de piores prognósticos e os mais sensíveis às recidivas⁴⁴⁻⁴⁶, embora não haja diferença entre fumantes e não fumantes com relação à distribuição da doença no intestino, a idade do diagnóstico e a necessidade de tratamento cirúrgico. Porém, é evidente a necessidade de repetidas operações entre os fumantes, do uso sistêmico de corticosteróides e imunossuppressores para o controle clínico da doença, principalmente quando se trata da mulher fumante⁴⁶⁻⁴⁷.

O interesse desses conhecimentos, do ponto de vista prático, serve para marcar grupos de pior prognóstico (fu-

mantes) e, eventualmente para auxiliar o tratamento clínico, na expectativa de que “parar de fumar” traga alguma contribuição para a terapêutica. Há poucas evidências de que, quando se abandona o hábito de fumar, haja redução na necessidade de intervenção cirúrgica e melhora a duração das remissões. Assim, os pacientes com DC, especialmente as mulheres, devem ser aconselhados para deixar de fumar. Além do possível benefício em relação a DC, existem os outros claramente conhecidos e demonstrados. No entanto, como anunciou Shields e col.⁴⁸, não é costume formal entre os médicos, aconselhar indiscriminadamente que seus pacientes deixem de fumar.

3. Dieta

Não é incomum a crença de que fatores dietéticos possam ter participação ativa na gênese de DC, interferindo como fator exógeno agravando ou estimulando o processo inflamatório, principalmente nas condições de alergênicos. Essa crença, posta em questão, tem originado muito mais confusão, de médicos para pacientes, que benefícios adicionais no tratamento da moléstia, mesmo que se considere que possa haver algum consenso em relação ao maior consumo de carboidratos entre os pacientes com DC⁴⁹.

Como não há nenhum estudo demonstrando que a dieta tenha participação significativa como fator etiológico, ela deve ser apenas considerada como um elemento com potencial “terapêutico”, seja administrada por via parenteral ou oral, podendo, ocasionalmente ser manipulada de acordo com as conveniências e necessidades do paciente, principalmente quando se pretende melhorar seu estado nutricional, como um todo, o que, sem dúvida, será bem vindo no tratamento da DC. A dieta é importante, mas muito mais pelo seu papel como alimento do que como remédio.

DIAGNÓSTICO

História clínica e exame físico

A DC, usualmente, é responsável por diarreia, dor abdominal na fossa ilíaca direita, emagrecimento e febre, de evolução, às vezes, lenta e prolongada. No entanto, o desenvolvimento da doença, não raramente, pode ser insidioso com um desses elementos surgindo isolado. O exame físico pode não acrescentar muito ao que se anota na história clínica, mas é relevante assinalar que algumas lesões associadas, como por exemplo as perianais, devem fazer inclinar fortemente para o diagnóstico de doença de Crohn. Por outro lado, uma lesão perianal atípica pode,

como expressão única, anteceder por muitos anos a manifestação intestinal da enfermidade.

Esses aspectos, pouco singulares, muito longe de confundir, devem auxiliar o médico no diagnóstico.

Endoscopia

O exame endoscópico do intestino e endoscopia digestiva alta são continuação da avaliação clínica e, nesse segmento, as úlceras aftóides, as úlceras de formas bizarras ou serpiginosas, não confluentes, rodeadas de mucosa, cujas características macroscópicas são próximas às normais, ao lado da gastrite e pequenas ulcerações, não associadas ao *H. pylori*, são fatores altamente sugestivos da doença.

Exames laboratoriais

Alguns exames laboratoriais são úteis, principalmente nos casos atípicos ou quando se pretende fazer a diferenciação com doenças funcionais. Nesses casos a contagem das hemácias e das plaquetas, a dosagem da hemoglobina, albumina, proteína-c-reativa e velocidade de hemossedimentação apresentam relação com o estado de atividade da doença⁵⁰.

Exames de imagens

O enema opaco tem sido, com muitas vantagens; substituído por outros tipos de exames, como a coloscopia, por exemplo, mas permanece como complementar porque nos dá a visão morfológica gravada de um instante evolutivo do processo mórbido – da mesma forma ocorre com o estudo baritado de segmento do intestino delgado^{51,52} cuja investigação por esse tipo de exame, tem sido continuamente recomendada – e, sem dúvida alguma, permite diagnóstico diferencial, na maioria dos casos, entre a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa^{53,54}.

O ultra-som (US), instrumento poderoso da propedêutica, por meio da medição da espessura da parede de alças intestinais, cujos valores na DC mantêm estreita e direta correlação com o índice de atividade da doença, pode ser útil quando se pretende avaliar as condições intestinais e o grau de atividade inflamatória da moléstia mas, vale lembrar que a palpação judiciosa do abdômen, feita por mãos hábeis, pode detectar espessamentos inflamatórios da parede de alças do intestino delgado, alças dilatadas associadas a massas inflamatórias ou massas inflamatórias isoladas. O US endoscópico (transretal ou transvaginal) será útil na avaliação das complicações pélvicas do DC principalmente das fístulas⁵⁵.

A tomografia com processador de captura em espiral helicóide envolvendo técnicas de reconstruções tridimensionais de imagem pode nos fornecer visão semelhante à obtida por meio da coloscopia e será de grande utilidade, num futuro bem próximo, com a persistente desvantagem de não permitir a colheita de material para o exame histológico.

OUTRAS EXPRESSÕES DA DC

1. Úlceras aftóides da cavidade oral

As úlceras aftóides ou simplesmente “aftas” são lesões comuns na população e, nos pacientes com DC, ao lado do edema focal e da hiperplasia papulosa polipóide, tendem a ser mais freqüentes⁵⁶ podendo, as vezes, tal como a fissura anal, ser a primeira manifestação da doença, com uma característica peculiar que é a ausência da dor.

2. Alterações gástricas

A mais comum é a gastrite, em geral não associada ao *H. pylori*⁵⁷ com aspectos histológicos semelhantes ao que se encontra na presença da DC em outros segmentos do tubo digestivo e que, em geral, mantêm uma relação positiva com a gravidade da doença intestinal. Esse achado é tão relevante, para alguns, que gastrite focal ativa, na ausência de *H. pylori*, é sugestivo para maiores investigações na procura de DC⁵⁸.

3. Fatores psicológicos

A integração do psiquismo individual, fatores emocionais e outros afetos, via neural, via bioquímica, via hormonal ou enzimática, com o estado geral de saúde, no ser humano, é algo extremamente complexo e o raciocínio nessa área foge do escopo desse manuscrito. Qualquer consideração que se faça a respeito pode ser considerada especulativa e geradora de controvérsia e confusão. No entanto, fatores psicossociais desempenham papel relevante na evolução, incidência e prevalência de várias moléstias, sobretudo, tem influência marcante nos pacientes com DC.

É lógico supor que a doença de evolução crônica, debilitante, incurável, com complicações de grau variado de gravidade; as seqüelas, as intervenções cirúrgicas repetidas, a necessidade de vigilância médica constante carreguem, paralelamente, distúrbios psíquicos conseqüentes. É lógico supor, também, que a ansiedade e a depressão, a exposição prolongada ao estresse, os desequilíbrios psíquicos gerados por fatores externos,

como as grandes perdas materiais ou afetivas possam desequilibrar a “harmonia” entre doente e doença, em prejuízo daquele.

O que é difícil é supor uma relação entre DC e um caráter psicológico doentio, como se pensou, em décadas anteriores, motivada pela emergência de doença intestinal inflamatória em pessoas de famílias sofrendo separações.

O que pode ser observado são distúrbios emocionais nos pacientes com doença intestinal inflamatória que, sem dúvida alguma, contribuem para a exacerbação dos sintomas, para a cronicidade e a gravidade dos processos inflamatórios da DC⁵⁹.

A relação entre a harmonia mental, o estresse, os impactos psicossociais e a fisiologia do trato gastrointestinal envolvem plexos ricamente ínervados das paredes intestinais e a associação neuroendócrina do sistema nervoso entérico com suas conexões autonômicas espinais com o sistema nervoso central⁶⁰.

A modulação sistema nervoso central e trato gastrointestinal ocorre mediada, via neuro-transmissores, por várias substâncias (vip, trh, cck, 5-ht, substancia P e as encefalinas⁶¹), com ação na atividade integrativa da função gastrointestinal e do comportamento humano. Além disso tem ação deletéria e moduladora sobre a função imune⁶¹⁻⁶³.

Como tivemos a oportunidade de observar, discutindo sobre RCU, o paciente deve ser visto como uma pessoa integrada num contexto social, sobretudo deve o médico, tratá-lo como um todo – dentro de um contexto psicobiológico.

TRATAMENTO CLÍNICO

Não há, ainda, cura para a DC. A abordagem terapêutica dessa doença pode, no entanto, auxiliar no seu controle com conseqüente melhora na qualidade de vida do paciente.

Os fundamentos do tratamento são a manutenção do estado nutricional, alívio sintomático e a completa redução ou reversão do processo inflamatório.

Essa parte do manuscrito será abordada de maneira muito simples para darmos ênfase aos medicamentos de uso rotineiro e aos que estão, de forma promissora, sendo introduzidos no mercado.

Quando se trata de DC, o médico e o paciente ficam na dependência de 2 grupos de substâncias de primeira escolha: num primeiro plano, os antiinflamatórios (corticosteróides e os 5-aminossalicilatos) - e, num segundo plano, os imunossuppressores (azatioprina e a 6-mercaptopurina) destinados a pacientes cuja doença é resistente aos pri-

meiros; por fim, os antibióticos (metronidazol e quinolonas) e o suporte nutricional, que são auxiliares das substâncias mencionadas. Além disso, o que há é a promessa de uma nova era no tratamento das doenças intestinais inflamatórias imposta pelos regimes de imunomodulação.

Corticosteróides

Os corticosteróides (prednisona e a hidrocortisona) — equivalentes entre si, em efeito — são, sem dúvida, os medicamentos mais importantes no “tratamento” do paciente com DC. Essas substâncias são capazes de promover rápido e efetivo alívio dos sintomas, na fase aguda da moléstia, por intermédio de sua ação em várias vias na cascata do fenômeno inflamatório. Os efeitos dos corticóides se fazem sentir por interferência no metabolismo do ácido aradônico, agindo diretamente na ação da 5-lipo-oxigenase, na modulação da transcrição de proteínas glicocorticóides-sensíveis e suprimindo o RNA-m para a maioria das interleucinas⁶⁴. Além disso, sabe-se que os corticóides estimulando a apoptose dos linfócitos da lâmina própria, podem estar contribuindo na resposta terapêutica da doença⁶⁵.

A dose é variável - de acordo com a necessidade - em média 1 mg/kg não devendo ultrapassar 60 mg/dia, quando se trata da prednisona.

O tempo de uso, em geral, é limitado pela resposta terapêutica que pode ser tomada como um guia para diminuição ou supressão da dose, com o intuito de evitar a indesejável toxicidade, que não depende da via de administração.

Resultados terapêuticos efetivos, com reduzida toxicidade, podem ser obtidos com o budesonide (uso oral -6 a 9 mg/dia-)⁶⁶⁻⁸. A vantagem dessa substância está na sua baixa absorção intestinal, na alta taxa de ligação protéica, na baixa concentração de forma ativa livre e no fato de ser rapidamente metabolizada, no fígado e nos glóbulos brancos⁶⁹⁻⁷¹. Esses aspectos fazem com que o budesonide tenha baixa bioavaliabilidade sistêmica e a maior de todas as conseqüências é a menor supressão da secreção do cortisol endógeno, razão pela qual essa substância é mais bem tolerada do que os outros corticóides⁶⁹ já que apenas 10% da dose ingerida atinge a circulação sistêmica para ser rapidamente metabolizada.

Como qualquer outro remédio, o budesonide carece de efeito protetor convincente, se usado continuamente contra a recidiva da doença^{66,68}. Assim, o que se recomenda após a remissão clínica ou o tratamento cirúrgico de DC é a suspensão da corticoterapia.

Sulfassalazina (derivados 5-aminossalicilatos)

A sulfassalazina é medicação comumente prescrita durante a fase ativa da DC (4 a 6 g/dia), com efeito comprovado⁷²⁻⁷⁴, embora a eficácia seja geradora de controversas opiniões, principalmente quando se compara o resultado terapêutico obtido na RCU com os que são observados na DC.

O medicamento parece não ter efeito quando a DC está limitada ao intestino delgado. O fato pode ser explicado pela necessidade de ativação do composto (liberação do princípio ativo) e seu mecanismo tóxico de ação. Assim, é de se esperar que a sulfassalazina tenha efeito benéfico na DC restrita ao intestino grosso. Esse aspecto é válido para os derivados 5-asa ligados a diferentes tipos de radicais “transportadores”, cuja ação dependerá do mecanismo de liberação do princípio ativo e de sua maior ou menor disponibilidade no segmento afetado pelo processo inflamatório. Esses aspectos devem, realmente, limitar o uso da sulfassalazina e dos derivados 5-asa como medicação no tratamento da doença e talvez expliquem a resposta dose dependente observada no tratamento com a mesalazina⁷⁵.

Azatioprina e 6-mercaptopurina

A primeira indicação de uso da azatioprina no tratamento da DC foi feita na Inglaterra⁷⁶, em 1969, mas os relatos convincentes de sua eficácia foram feitos posteriormente⁷⁷⁻⁷⁸ e por Present e col.⁸¹, em 1980, apresentando uma casuística de 83 pacientes num estudo clínico prospectivo controlado onde, por sorteio, 39 receberam 6-MP ou placebo, num planejamento cruzado, por um ano cada. Houve melhora significativa em 67% dos pacientes tomando 6-MP, o que também foi observado em apenas 8% dos paciente usando placebo ($p < 0,001$). Em outros 33 pacientes, que foram separados para o uso de uma ou de outra modalidade de terapêutica, observou-se que entre os 19 pacientes que foram tratados com 6-MP a taxa de melhora foi de 70% contra 29% entre os 14 pacientes que receberam placebo ($p < 0,05$). Embora as melhores respostas tivessem sido observadas em pacientes com DC restrita ao intestino grosso, 60% dos que tinham ileíte também melhoraram. Outros autores⁸²⁻⁸³ em anos subsequentes, mostraram resultados que deram suporte às observações de Present e col⁸¹. Inclusive, destacaram o efeito de prolongar a remissão com o uso continuado da medicação.

O uso da azatioprina ou da 6-MP deve ficar restrita aos casos em que não há resposta às modalidades terapêuticas “convencionais” ou quando há risco evidente de

efeitos adversos de drogas. Além disso, deve-se preferencialmente indicá-las para a DC do cólon ou para fistulas internas. As lesões perianais que não exigem tratamento cirúrgico e não respondem ao tratamento com metronidazol, associado ou não, também podem ser tratadas com a 6-MP⁸⁴.

Antibióticos (metronidazol e outros antibióticos)

O uso de antibióticos, como coadjuvante, no tratamento dos pacientes com DC tem papel muito bem definido, principalmente quando o objetivo é controlar o super crescimento bacteriano secundário às sub-oclusões ou obstruções do intestino delgado, devidas aos estreitamentos, às fístulas internas ou aos procedimentos cirúrgicos prévios.

Os antibióticos de largo espectro ou o metronidazol reduzem a má absorção, a distensão gasosa e a flatulência e, conseqüentemente o desconforto que podem resultar do super crescimento bacteriano. Por outro lado, ninguém duvida da necessidade dessa modalidade de medicação nos casos de complicações infecciosas intra-peritoneais, tais como as peritonites ou abscessos bem formados. No entanto, há controvérsia quando se trata de eleger um antibiótico para tratamento primário da DC ativa⁸⁵⁻⁸⁹.

Metronidazol e outros

O metronidazol é antibiótico que se destina ao tratamento de parasitoses intestinais e infecções por anaeróbios, mas que tem ação antiinflamatória reconhecida. Tem sido indicado com frequência para auxiliar no tratamento da DC perianal (fistulas)^{96,91}.

Quando seu uso é estendido para o tratamento da doença intestinal, comparado com placebo, o maior benefício é notável no intestino grosso^{92,93}, o que não ocorre em pacientes com doença restrita ao intestino delgado.

Comparado com a sulfassalazina, não se notou diferença entre a ação dos dois medicamentos no que diz respeito ao índice clínico de atividade da doença^{94,95}.

O metronidazol tem como desvantagem os efeitos tóxicos, particularmente sobre o sistema nervoso periférico que pode não ser reversível com a descontinuação do tratamento⁹⁶.

Moss e col.⁸⁵, em 1978, desenvolveram um estudo com antibióticos de largo espectro de ação ministrados contínuo, por 6 meses, em pacientes com DC e observaram melhora clínica significativa em 93% dos pacientes (41 de 44 pessoas). O seguimento radiológico permitiu observar, desse ponto de vista, melhora de 20 de 35 pacientes (57%). Foi observada, radiograficamente, resolução de úl-

ceras, massas abdominais e estenoses e, em alguns pacientes, a recuperação completa da mucosa intestinal. Esses impressionantes resultados precisariam, no entanto, ser reproduzidos.

Outros autores testaram a associação de metronidazol e uma quinolona, comparando-os com a eficácia da metilprednisolona em 41 pacientes, na fase ativa da doença de Cröhn e concluíram, pelos resultados obtidos, que a associação administrada poderia ser uma alternativa eficaz em substituição ao corticosteróide, em questão⁹⁷.

Resultados semelhantes foram observados em estudos retrospectivos quando 233 pacientes foram tratados com a associação de metronidazol e ciprofloxacina. Concluíram que o metronidazol e a ciprofloxacina, associados, parecem ser úteis no tratamento da fase ativa da doença de Cröhn. Ademais, argumentaram a favor de um importante papel da flora fecal nos sintomas da doença⁹⁸.

Terapêutica Nutricional

Como em qualquer outra moléstia, o melhor resultado ou efetividade do tratamento, seja clínico ou cirúrgico, pode ser influenciado pelo estado nutricional do paciente.

Na doença intestinal inflamatória, principalmente na DC e, em particular, nas crianças com retardo do crescimento, a intervenção nutricional é obrigatória.

Cerca de um quarto dos pacientes com doença de Cröhn apresenta desnutrição proteico-calórica significativa e os mecanismos envolvidos nas deficiências nutricionais, nessa doença, são múltiplos podendo se destacar, dentre eles, os seguintes grupos:

- a. alimentação inadequada (anorexia, obstrução intestinal, o hábito de evitar sintomas desagradáveis e medicamentos);
- b. aumento da necessidade (aumento da taxa metabólica e período de crescimento);
- c. má-absorção (intestino curto, deficiências dos sais biliares, crescimento bacteriano);
- d. má-absorção induzida por drogas (corticosteróides – cálcio - colestiramina – vitaminas A, D, E e K -; sulfassalazina – folatos -) e,
- e. aumento das perdas (proteínas, zinco, magnésio, sangue e eletrólitos)⁹⁹⁻¹⁰⁴.

As medidas que visam à recuperação nutricional do paciente com DC devem ser distinguidas da terapêutica nutricional primária em que o regime nutricional é usado como arma terapêutica. Nessa condição, como outro tipo de medicação, a terapêutica nutricional cumpre o mesmo papel proporcionando melhora sintomática ao paciente sem curar a doença^{105,106}.

SUMMARY: This is the last part of a manuscript about inflammatory bowel disease concerning with Crohn's disease after some consideration on ulcerative colitis. These idiopathic diseases are distinct or they are the different end point of an inflammatory complex of variable scale. They are conflicting diseases, "a riddle wrapped in a mystery inside an enigma". They seem to result from complex relation among genes, environment factors, and immune system that play a crucial role in these diseases, mainly in Crohn's disease. Prediction about it is very difficult, especially concerning with the future. Immune system, bacteria, genetic susceptibility? Where is the aetiological factor? All that are possible – but unlikely; none of them can alone explain inflammatory bowel disease.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, diagnosis, treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexander-Williams. Overview of surgical management and directions of future research. In RN Allan, MRB Keighley, 1 Alexander-Williams and Clifford Hawkins eds. *Inflammatory Bowel Diseases*, Churchill Livingstone 1st Editikon 1983;496-504.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-58.
- Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a six-fold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609-14.
- Gower-Rousseau C, Salmolez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-90) *Gut* 1994;35: 1433-38.
- Ranzi T, Bodini P, Zambei A, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4 year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:657-61
- Cosgrove M, A1-Atia RF, Jenkins HR, The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 1996;74:460-61.
- Moum B, Bentsen B, Ekbom A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in child hood. A prospective population based study of the IBSEN study group in south-eastern Norway 1990-93. *Gastroenterology* 1996;110:A974
- Mayberry JF, Judd D, Smart H, et al. Crohn's disease in Jewish people — an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion* 1986; 35:237-40.
- Felooos 1W, Mayberry 1V, Hoimes GK. Crohn's disease in West Indians. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:752-55.
- Cave DR, Freedeman LA. Seasonal variation in the clinical presentation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Epidemiol* 1975; 4:317-20.
- Tysk C, Janerot G. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:95-96.
- Tysk C, Linderg E, Janerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in a of monozygotic and dizygotic twins. Unselected population. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990-96.
- Roth MP, Petersen GM, Mc Eiree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989;96: 1016-20.
- Brant SR, Fu Y, Fields CT, et al. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but no chromosome 12. *Gastroenterology* 1998;115:1056-61.
- Polito JM, Rees RC, Childs B, et al. Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 1996;247:798-800.
- Heresbach D; Gulwani-Akoikar B; Lesser M, et al. Anticipation in Crohn's disease may be influenced by gender and ethnicity of the transmitting parent. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2368-72.
- Dei Gaudio A, Panetti P, Marchetti L, et al. The impact of genetics on Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:784-89
- Beck PL, Podoisky DK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:44-60.
- Pena AS. Genetics of inflammatory bowel disease. The candidate gene approach: susceptibility versus disease heterogeneity. *Dig Dis* 1999; 16:356-63.
- Teahon K, Somasundaram S, Smith T, et al. Assessing the site of increased intestinal permeability in coeliac and inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;39:864-69.
- Hollander D, Vadheim CM, Brettholz, et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. *Ann Intern Med* 1986; 105:883-85.
- Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:1395-403.
- Yacyshyn BR, Meddings JB. CD45RO expression on circulating CD 19+ B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability. *Gastroenterology* 1995;108:132-37.
- Wyatt 1, Vogelsang 1-1, Hübl W., et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341:1437-439.
- Gent AE, Hellier MD, Grace RH, et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343:766-67.
- Sanderson JD, Moss MT, Tizard MLV, et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-96.
- Dumonceau JM, Van Gossum A, Adier M, et al. Identification of intestinal mycobacterium species in inflammatory and non-inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1996;110:A900.
- Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, et al. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's 'disease. *Lancet* 1994; 344:508-10.
- Ekbom A, Daszak P, Kraaz W, et al. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet* 1996; 348:515-17.
- Liu Y, Van Kruiningen HJ, West AB, et al. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coli and Streptococcus antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108:1396-404.
- Eison CO, Sartor RB, Tennyson GS, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;109:1344-67.
- Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, et al. Effects of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease: in the terminal ileum. *Lancet* 1991; 338:771-74.
- Winslet MC, Allan A, Poxon V, et al. Faecal diversion for Crohn's colitis: a model to study the role of the faecal stream in the inflammatory process. *Gut* 1994 35:236-42.
- Geraghty JM, Talbot LC. Diversion colitis: histological feature in the colon and rectum after defunctioning colostomy. *Gut* 1991; 32:1020-23.
- Quantalle P, Tryohen F, Gambiez L, et al. Long term follow up of patients with excluded rectum in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:A996.
- Prantera C, Scribano ML. Crohn's disease: the case for bacteria. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31: 244-46.
- Bjarnason L, Zanelli G, Smith 1, et al. Nonsteroidal antiinflammatory druginduced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93:480-89.
- Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311-321.
- Evans J7MM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs are implicated in colitis: a record-linkage case-control study. *Gastroenterology* 1996;110:A905.

40. Gleeson MH, Hardman IV, Ciinton C, Spencer D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs salicylates and colitis – a strong association. *Gut* 1996;39(suppl 1):A17.
41. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982;284:706.
42. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Janerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988; 29:352-57.
43. Vessey M, Jewell D, Smith A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking and use of oral contraceptive: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J* 1986; 292:1101-103.
44. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking in recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123-128.
45. Holdstock G, Savage D, Harman M, Wright R. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *Br J Med* 1984; 288:362.
46. Cosnes J, Cabonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:424-31.
47. Breuer-Katschinski BD, Holiarider N, Goebell H. Effect of smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:225-28.
48. Shields PL, Low-Beer IS. Patients' awareness of adverse relation between Crohn's disease and their smoking: questionnaire survey. *Br Med J* 1996; 313:265-66.
49. Tragnore A, Valpiani M, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47-51.
50. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:771-778.
51. Chernish SM, Magliante DD, O'Connor K. Evaluation of small intestine by enteroclysis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:696-70 1.
52. Lankisch PG, Gaetke T, Gerzmann JF, Becher R. The impact of enteroclysis on the diagnosis of gastrointestinal symptoms unexplained abdominal pain, gastrointestinal bleeding and chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1996; 110: A24.
53. Margulis AR, Burheine HJ. Practical alimentary tract radiology. St Louis: Mosby, 1993.
54. Misiewicz JJ, Forbes A, Price AB (eds) Atlas of clinical gastroenterology, 2nd Edition London: Mosby 1994.
55. Tio TL, Kaliimanis GE. Endoscopic ultrasonography of perianorectal fistulas and abscesses. *Endoscopy* 1994;26:813-15.
56. Piauth M, Jense H, Meyle J. Oral manifestation of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:29-37.
57. Halme L, Karkkainen P, Rautelin H, et al. High frequency of Helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. *Gut* 1996;38:379-83.
58. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher CH, et al. Crohn's disease of the stomach is histologically characterised by focal active gastritis. *Gastroenterology* 1996; 110:A982.
59. Karush A, Danieis GE, Flood C, O'Connor JF. Psychotherapy in Chronic Ulcerative Colitis. Philadelphia, WB Saunders, 1977.
60. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanism in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990; 99:1688-704.
61. Drossman DA. Psychosocial consideration in gastroenterology. In M1-i Siesenger, JS Fordtran JP Gello, M Feidman (eds) Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
62. Garrett VD, Brantley PJ, Jones GN, et al. The relation between daily stress and Crohn's disease. *J Behav Med* 1991; 14:87-96
63. Shanahan F, Anton P. Neuroendocrine modulation of the immune system. Possible implications for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sei* 1988; 33:41S.
64. Fahey JV, Guyre PM, Munck A. Mechanism of anti-inflammatory actions of glucocorticoids. In G Weissman(ed) Advances in Inflammation Research, Vol 12 New York: Raven, 1981: 21-51.
65. Reich K, Lingnau F, Williams RM, et al. Corticosteroids downregulate BCL-2 and induce apoptosis in CD4+ LPL in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:A999.
66. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996; 110:45-51.
67. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115:835-40.
68. Heilers G, Cortot A, Jewell D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999; 116:294-300.
69. Tarpila S, Turunen U, Sepala K, et al. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis: a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:591-95.
70. Lotberg R, Thonson OO, Langholz E, et al. Budesonide versus prednisolone retention enema in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:623-29.
71. Pruitt R, Katz S, Bayless T, Levine J. Repeated use of budesonide enema is safe and effective for the treatment of acute flares of distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:A995.
72. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National cooperative Crohn's disease. Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
73. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Eiteren PH, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease. A controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22:404-9.
74. Maichow H, Ewe K, Brandes LW, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
75. Messori A, Brignola C, Trallori G, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:692-98.
76. Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbuck ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969; 2:612-14.
77. Wilioughby JTM, Becket I, Kumar PJ, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:944-47.
78. Rhodes J, Bainton D, Beck P, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2:1273-76.
79. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, et al. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled Evaluation. *Gastroenterology* 1974; 66: 916-22.
80. Rosenberg JL, Levin B, Waii AI. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20:721-26.
81. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 402:98 1-87.
82. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al. Double-blind withdraw trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; ii:955-57.
83. Markowitz J, Rosa J, Grancher K, et al. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:1347-51.
84. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:58-64.
85. Moss AA, Carbone JV, Kressei HY. Radiologic and clinical assessment of broad-spectrum antibiotic therapy in Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 1978; 131:787-90.
86. Elliott PR, Burnham WR, Berghouse LN, et al. Sulphadoxine-pyrimethamine therapy in Crohn's disease. *Digestion* 1982;25:132-34.
87. Keighley MRB. Infection and antibiotics in Crohn's disease. *Can J Surg* 1984; 27:438-41.
88. Ambrose NS, Alian RN, Keighley MR, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:81-85.
89. Peppercorn MA. Is there a role for antibiotics as primary therapy in Crohn's ileitis? *J Clin Gastroenterology* 1993; 17:235-37

90. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79:357-65.
91. Brandt LJ, Bernstein LH, Boiey SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83:383-87.
92. Blichfeldt P, Biomhoff JP, Gjone P, Gjone E. Metronidazol in Crohn's disease. A double-blind cross-over clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 12:123-27.
93. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double-blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071-75.
94. Rosen A, Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. I. Design and methodologic considerations. *Gastroenterology* 1982;83:541-49.
95. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. II Results. *Gastroenterology* 1982; 83:550-62.
96. Duffy LF, Daum F, Fisher SE, et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology* 1985;88:681-84.
97. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91:328-32.
98. Prantera C, Berto E, Scribano ML, Falasco G. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:602-06.
99. Heatley RV. Nutritional implications of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:995-98.
100. Chan ATH, Fleming CR, O'Faighn et al. Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91:75-78.
101. Barott LR, Rombeau JL, Steinberg JJ, et al. Energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 1981; 116:460-62.
102. Layden T, Rosenberg F, Nemchausk G, et al. Reversal of growth arrest in adolescents with Crohn's disease after parenteral alimentation. *Gastroenterology* 1976; 70:1017-21.
103. Kirschner BS, Klich JR, Kalman SS, et al. Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutritional restitution. *Gastroenterology* 1981; 80:10-15.
104. Motil KJ, Altchuler SI, Grand Ri. Mineral balance during nutritional supplementation in adolescents with Crohn's disease and growth failure. *J Pediatric* 1985; 107:473-79.
105. Lerebours E, Messing B, Chevailer B, et al. An evaluation of total parenteral nutrition in the management of steroid-dependent and steroid-resistant patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:274-78.
106. Kushner RF, Shapir J, Sitrin MD, et al. Endoscopic, radiographic, and clinical response to prolonged bowel rest and home parenteral nutrition in Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:568-73.
107. van Patter WN, Barga JA, Dockerty MB, et al. Regional enteritis. *Gastroenterology* 1954; 26:347-49.
108. Cooke WT. Nutritional and metabolic factors in the aetiology and treatment of regional ileitis. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1955; 17:137-51.
109. Crohn BB, Yarnis H. Regional ileitis. In Goligher JC ed *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. Fifth edition, Baillière-Tindall, London, 1984; 971-1017.
110. Heaton LD, Ravdin IS, Baldes B. President Eisenhower's operation for regional enteritis. A footnote to history. *Ann Surg* 1964; 159:661-62.
111. Garlock JJ, Klein SH. An appraisal of the long-term results of surgical treatment of regional enteritis. *Gastroenterology* 1951; 19:414-17.
112. Edwards HC. Crohn's disease. *1 R Coll Surg Edinb* 1964; 9:115-16.
113. Heller SG. Crohn's disease in Stockholm country - 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment, and long term prognosis. *Acta Chir Scand* 1979 (sp490) 1.
114. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB, et al. Indications for surgery in Crohn's disease: an analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976;71:245-50.
115. Glotzer Di. Operation in inflammatory bowel disease: indications and type. *Clin Gastroenterol* 1980; 9:371-78.
116. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB, et al. Clinical pattern in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35.
117. Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 841-46.
118. Fazio VW, Marchetti F, Church JM et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224:563-73.
119. Davies G, Evans CM, Shand WS, Walker-Smith JA. Surgery for Crohn's disease in childhood: influence of site of disease and operative procedure on outcome. *BrJ Surg*, 1990; 77:891-94.
120. Kirsner JB. Current medical and surgical opinions on important therapeutic issues in inflammatory bowel disease. A special 1979 survey. *Am J Surg* 1980; 140:391-95.
121. Fazio Marchetti Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. *Adv Surg* 1999; 32:135-68.
122. Fazio VW. Conservative surgery for Crohn's disease of the small bowel: the role of strictureplasty. *Med Clin North Am* 1990; 74:169-81.
123. Simi M, Leardi S, Minervini S, et al. Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth J Surg*, 1990; 42:105-9.
124. Wenckert A Results of surgical treatment of Crohn's disease in Sweden. *Skandia Symposium of regional enteritis (Crohn's disease)*. Ed. A. Engel and T. Larsson pp. 208-210.
125. Krause V, Bergman L, and Norlen BJ. Crohn's disease: A clinical study based on 186 patients. *Scand J Gastroenterol* 1977; 6:97-108 - 126. Bergman L and Krause V. Crohn's disease: A long-term study of the clinical course in 186 patients. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:937-44.
127. Pennington L, Hamilton SL, Bayless TM and Cameron JL. Surgical management of Crohn's disease. Influence of disease at margin of resection. *Ann Surg* 1980; 192:311-18.
128. Lévy E, Frileux P, Cugnenc PH et al. High output external fistula of the small bowel: management with continuous enteral nutrition. *Br J Surg* 1989;76:676-79.
129. Rinsema W, Gouma DJ, Von Meyenfeldt MF, et al. Primary conservative management of external small-bowel fistula. *Acta Chir Sacand* 1990;156:457-62.
130. Wolf BG. Crohn's disease: the role of surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 1986;61:292-95.
131. Heuman R, Bolin T, Sjobahl R, Tagesson C. The incidence and course of perianal complications and arthralgia after intestinal resection with restoration of continuity from Crohn's disease. *Br J Surg* 1981;68:528-30.
132. Buchmann P, Keighley MR. Natural history of perianal Crohn's disease. Ten-year follow-up: a plea for conservation. *Am J Surg* 1980;140:642-44.
133. Marks CG, Ritchie JK, Lockhart-Mummery HE. Anal fistulae in Crohn's disease. *Br J Surg* 1981;68:525-27.
134. Fry RD, Shemesh RI, Rodner IJ, et al. Techniques and results in the management of anal and perineal Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:42-44.
135. Levien DH, Surreil J, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistulae in Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:133-36.
136. Fuhrman GM, Larach SW. Experience with perirectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989;32:847-48.
137. Scott A, Hawley PR, Phillips RK. Results of external sphincter repair in Crohn's disease. *Br J Surg* 1989;76:939-60.
138. Roe AM, Mortensen NJ. Perianal reconstruction with rectus abdominis flaps after resection of anal carcinoma in Crohn's disease. *J R Soc Med* 1989; 82:369-70.
139. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease - Is it all bad news? *Dis Colon Rectum* 1996; 39:136-142.
140. Scott Hi, Nothover JMA. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1039-43.

Endereço para correspondência:

Júlio César M. Santos Jr.
Av. Pres. Vargas, 315
12510-320 GUARATINGUETÁ, SP