

DOENÇA DE CROHN - TRATAMENTO

JULIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS JR. - TSBCP

SANTOS JR. JCM - Doença de Crohn - Tratamento. *Rev bras Coloproct*, 2000; 20(1): 37-48

RESUMO: Esta é a última 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 Cröhn (DC). São duas moléstias idiopáticas distintas com algumas características semelhantes ou a representação final, diferente, de um mesmo processo inflamatório complexo de mecanismos etiopatogenéticos 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 Cröhn que facilitem ao médico seu reconhecimento e manejo.

UNITERMOS: doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, diagnóstico, tratamento

TRATAMENTO CIRÚRGICO

As indicações para o tratamento cirúrgico da RCU estão bem definidas e raramente suscitam dúvidas ao médico experimentado. O mesmo não ocorre quando se trata da doença de Cröhn que é entidade clínica das mais complexas e uma das mais importantes doenças da população jovem. Também complexo é seu tratamento, principalmente quando envolve a operação. Essa complexidade tem base não só nas controvérsias vigentes a respeito de indicação de tratamento, o que torna difícil a tomada de decisão, mas também na frequência em que a terapêutica cirúrgica deve ser empregada; na confusão que pode acusar ao paciente que se aterroriza com o resultado e com a possibilidade do “estoma” e acaba vivendo em incrível ansiedade e, ainda, pelo fato de que o sofrimento imposto pela doença dá-lhe a idéia de que ela deva ser removida cirurgicamente. Assim, aguardam sempre por uma solução simples para um problema extremamente complexo.

Do ponto de vista do médico, o horizonte pouco claro torna-se mais obscuro com a experiência e o conhecimento de que não existe tratamento clínico ou cirúrgico ideal para a doença de Cröhn. Em decorrência desses fatos, impõe-se estreita cooperação entre clínico e o cirurgião e fundamentalmente entre cirurgião e o paciente. Essa cooperação estreitada entre médico e paciente permitirá a abordagem de múltiplos aspectos da moléstia e de seu tratamento que devem ser considerados para minimizar o grau de dificuldade que é a indicação terapêutica cirúrgica.

São considerações dinâmicas e podem ser radicalmente alteradas se o problema relacionado à doença constitui-se em ameaça para a vida do doente. Nesse caso o tratamento é de urgência e a operação deve ser considerada como tal.

Por outro lado, o que deve ser salientado sempre é que raramente o tratamento pela operação tem indicação absoluta e que as causas que formam o conjunto dos elementos que participam com indicadores relativos são extremamente variáveis e estão muito mais na dependência de divergentes opiniões de diferentes médicos e da variação de opinião de um mesmo médico, ao longo do tempo, do que da precisa situação clínica de um doente em particular.

O que se observa, portanto, é que não há uma lógica que norteie a conduta terapêutica e que seja de aplicação indiscriminada quando estamos, frente a doença de Cröhn, envolvidos com operar e não operar. Corre, por outro lado, a certeza de que 2/3 dos nossos doentes com Cröhn serão operados e que, certamente, restará para eles o peso infalível da recorrência dos sintomas de má-nutrição, dor, febre e diarreia. Isto é, o drama não desaparecerá e se o relacionamento entre o médico e o paciente não foi, com muito critério, estabelecido, o paciente verá, numa interpretação mais conceitual do que real, a recrudescência como falha do tratamento.

Houve época em que a operação foi considerada, não só tratamento de escolha, como também a terapêutica curativa. Mas, rapidamente, caiu em descrédito à medida que se observou a frequência das recidivas.

A recorrência pós-operatória da doença de Cröhn é de 30% em 5 anos, de 60% em 15 anos e para os que foram seguidamente operados, a recorrência, a curto prazo, é de 80%. Mas, não é só por causa disso que o relacionamento médico e paciente deve ser estreitado. Há outro aspecto relevante. Não raramente a remoção cirúrgica de segmentos intestinais que de imediato dará a sensação feliz de cura para o paciente, a médio e a longo prazo acrescentará deficiências de variado grau, dependente do maior ou menor segmento intestinal removido. O paciente irá adquirir uma nova moléstia que se superajuntará à doença de Cröhn, aumentando os distúrbios de função, cujo peso, para ele, quase sempre jovem, será o do sofrimento.

A observação de que a doença atingia altos índices de recidivas após tratamento cirúrgico (conservadores ou radicais) - 80% em 15 anos¹⁰⁷ - os argumentos de Cooke¹⁰⁸ e de Cröhn e Yarnis¹⁰⁹, em 1958, foram suficientes para desencorajar a maioria dos cirurgiões a usar da operação cirúrgica como arma terapêutica para a doença de Cröhn. Foi época em que se tornou popular a operação de "by-pass", sem exclusão, conhecida para alguns de nós como "operação de Eisenhower"¹¹⁰. As cirurgias de derivação foram introduzidas na década de 30, por Garlock¹¹¹, e tornaram-se vulgares não só por serem consideradas mais seguras que as ressecções seguidas de anastomoses, mas, muito mais, porque o que se aconselhava era "evitar a intervenção cirúrgica tanto quanto possível reservando esse tipo de terapêutica exclusivamente para situações que caracterizassem a formação de abscesso intraperitoneal, obstrução, fístulas internas e lesões anais e dores abdominais graves"¹¹². Mais tarde, em centros como Leeds, Londres, Cleveland, Birmingham, clínicos e cirurgiões acumularam grande experiência no trato com a doença de Cröhn, e com resultados de revisão de milhares de pacientes operados e seguidos por décadas, se não nos trouxeram a fórmula absoluta da conduta, pelo menos geraram princípios equilibrados que norteiam os procedimentos atuais. As operações ultraconservadoras foram abandonadas, deu-se ênfase ao tratamento clínico, não obstante, sem dispensar as intervenções cirúrgicas, então com indicações bastante criteriosas.

Alexander-Williams, da Universidade de Birmingham, como exemplo, escrevendo sobre os aspectos gerais da terapêutica cirúrgica da doença de Cröhn salientou que esses pacientes vivem a maior parte de suas vidas na mão do clínico gastroenterologista, mas caberá ao cirurgião, de repente chamado, a mais dramática e freqüentemente salvadora decisão. Será visto pelo paciente como o médico que foi capaz de, em poucas horas, devolver-lhe dias de indizível felicidade. A satisfação que se divide entre o paciente operado e cirurgião cheio de si, deve, no entanto

ser temperado pelo quadro real do destino desse doente, tendo sua sorte decretada pela moléstia, morrerá, na grande maioria das vezes por causa de uma complicação cirúrgica¹. Morrerá na mão, e pela mão, do cirurgião. Dessa verdade, e do que se sabe a respeito do comportamento da doença de Cröhn, vêm os grandes aforismos:

I. O cirurgião, ao decidir operar o paciente com doença de Cröhn, deve fazer a operação tão segura quanto possível, não expondo-o a risco desnecessário, assim, operando somente quando a indicação for clara e indubitável.

II. Para o planejamento cirúrgico os seguintes princípios devem ser considerados:

- a. A doença de Cröhn compromete o tubo digestivo: da boca ao ânus,
- b. Apresenta freqüentes manifestações sistêmicas.
- c. Evolui com exarcebações focais e em atividade intermitente ao longo da vida do paciente, de tal maneira que é impossível sua cura pela excisão cirúrgica.

Na realidade a abordagem cirúrgica tem como escopo principal atingir as complicações da doença e não há, dentro desse raciocínio mais do que cinco razões para se operar o paciente com Cröhn e, dificilmente, para cada paciente, haverá mais que um motivo específico indicando a intervenção cirúrgica. As razões podem ser assim enumeradas:

1. Drenar (pus sob tensão)
2. Resolver obstruções (sobrepujar, retirar ou fazer plástica em segmentos estenóticos suficientes para causar sintomas persistentes)
3. Tratar fistulas associadas às estenoses e que causam distúrbios funcionais
4. Fazer profilaxia de perda crônica ou aguda de sangue e, mais raramente,
5. Tratar o megacólon tóxico¹.

A preocupação do cirurgião deve ser a abordagem de alvos específicos e não a de "atingir a doença". Isso se justifica pelo fato de que, mesmo quando há a possibilidade de vida equilibrada com o tratamento clínico, quando o paciente sobrevive por período longo (30 anos ou mais) e a doença é de caráter moderado, ele será operado pelo menos 4 ou 5 vezes. Por isso, regras simples devem ser obedecidas¹¹³.

1. Tratar exclusivamente as complicações que motivaram a operação
2. Não extirpar segmentos intestinais só por estarem acometidos
3. Ao abordar as complicações, não estender a “extirpação” cirúrgica
4. Mesmo quando houver disfunção intestinal não deixar estenose a jusante
5. Providenciar todos os cuidados para que a operação seja a mais segura possível.

Além do estabelecimento dessas “regras”, vários aspectos devem ser considerados antes da decisão de se operar um paciente com moléstia de Crohn e, dentre eles, os mais importantes são:

1. Rever se todos os recursos clínicos, já esgotados, foram bem aplicados
2. Avaliar o estado nutricional do paciente
3. Verificar se há ou não infecção associada
4. Como, quando e por quanto tempo foi usado o corticóide
5. Se houve operações anteriores. Quais?
6. Quais os problemas potenciais que poderão ocorrer no pós-operatório
7. Rigorosa avaliação psicológica do paciente¹⁴.

Essas preocupações forçam, de forma mais correta, a indicação da operação e dão tempo para que o médico tenha à sua disposição o maior número possível de informações a respeito do paciente o que permitirá o melhor entendimento da natureza da doença no “caso” em apreço. Isto, sem dúvida alguma, permitirá o mais adequado e o melhor planejamento cirúrgico.

Glotzer¹⁵, em 1980, observou que quando a terapêutica cirúrgica é adequadamente empregada ela pode reduzir dramaticamente a devastação que a doença intestinal inflamatória e suas complicações podem causar aos pacientes.

Farmer e cols.¹⁶(1975), da experiência com mais de 600 pacientes tratados em Cleveland(USA), propuseram uma classificação clínica baseada na localização anatômica, atividade e curso da moléstia. Concluíram que a localização inicial foi de suma importância para o prognóstico, subsequente desenvolvimento de complicações, indicação para operação, tipo de intervenção cirúrgica, recorrência após a intervenção e prognóstico global¹⁷. A classificação foi a seguinte:

A. localização anatômica

1. ileo-cólica
2. ileal

3. cólica
4. miscelânea

B. Atividade da doença

1. Atividade inflamatória
 - a. fistulas
 - b. febre, perda de peso
 - c. manifestações sistêmicas
2. Fibroses
 - a. estenoses
 - b. obstrução

C. Curso da doença

1. duração do processo inflamatório
2. duração da fibrose
3. operações prévias - tipo e extensão
4. estado nutricional
5. manifestações sistêmicas
6. efeitos da terapêutica clínica - efeitos colaterais
7. adaptação do paciente à doença

D. Prognóstico

1. qualidade de vida
2. exigência de longos períodos de tratamento clínico
3. problemas com operações anteriores e recidivas

Além desse “sistema” de avaliação, o índice de atividade clínica da doença tem sido considerado, embora sem a consistência e a aplicação prática desejável. Isso quer dizer que para o cirurgião, a indicação de tratamento cirúrgico pode obedecer muito mais a um problema específico, isolado, do que múltiplos aspectos que são usados para determinar o índice de atividade clínica da doença. Índice alto de atividade pode nem de longe significar necessidade de intervenção cirúrgica, mas sim obrigar a revisão do tipo de abordagem clínica que está sendo feita ou impor o reinício de tratamento interrompido.

Concluindo: a localização inicial da doença no tubo digestivo é importante no prognóstico de:

- a. desenvolvimento de complicações,
- b. indicação para tratamento cirúrgico,
- c. estimativa de presença ou ausência de recidiva pós-cirúrgica e,
- d. para o prognóstico global.

A experiência de Cleveland permitiu estabelecer os seguintes padrões para a doença de Cröhn:

A. Íleo-cólico (41%) - exigiu tratamento cirúrgico em 73% dos pacientes - indicação especificada para a intervenção: obstrução, fistulas e abscessos, doença perianal grave.

B. Ileal (29%) - exigiu operação em 51% dos pacientes - indicação para cirurgia: obstrução, fistula e abscessos.

C. Cólico (27%) - exigiu operação cirúrgica em 51% dos pacientes - indicação para cirurgia: megacólon tóxico, falta de resposta ao tratamento clínico, fistulas, obstruções e lesão perianal grave.

D. Padrão ano-retal (3,5%) - indicação para a cirurgia - lesão ano-retal grave.

Nos diferentes padrões de classificação houve um problema específico indicando a abordagem cirúrgica e que foi distribuído assim:

A. Íleo-cólico - para esse padrão um problema específico indicou a operação cirúrgica em 91% das vezes (a fistula foi em 44%, a obstrução em 35% e a lesão anal em 12%).

B. Ileal - para esse padrão o problema específico indicou a operação cirúrgica em 87% das vezes (55% foi obstrução, 32% foi por fistulas e abscessos).

C. Cólico - nesse padrão houve uma variedade maior de causas (falta de resposta a terapia clínica, 25%; fistulas e abscessos, 23%; megacólon tóxico, 20%; lesão perianal, 19%; e obstrução intestinal, 12%).

Desses comentários gerais, que são uma síntese dos mais recentes conhecimentos a respeito da abordagem da doença de Cröhn, depreende-se que a terapêutica cirúrgica é procedimento de exceção, apesar das inúmeras controvérsias geradas pelo argumento de que o tratamento cirúrgico precoce enseja a oportunidade para que os pacientes ganhem preciosos anos de vida livre dos sintomas e outros incômodos próprios da doença. Preconiza-se a abordagem mais agressiva, no sentido de mais precoce, com resultados imediatos excelentes, com o objetivo de fugir das operações em caráter de exceção ou em condições de emergência, quando os resultados são mais precários.

O tema é controverso, mas somos de opinião que a operação cirúrgica deva ser retardada em juízo, sem que o retardo exagerado signifique crucificar o paciente no leito da dor. O peso da recidiva, imperativo para um tratamento clínico mais pensado, não deve obstar o tratamento cirúrgico, principalmente por considerarmos que o tempo ganho com o desaparecimento dos sintomas e a satisfação da recuperação da saúde por parte do paciente vale o risco. Essa postura tem valor real quando se trata de crianças.

Não se deve adotar o conservadorismo que se preconizou no passado de, ao executar uma laparotomia exploradora em que a indicação inicial foi, por exemplo, a apendicite e o achado é a ileite ou íleo-colite da DC, retirar ou não o apêndice e deixar o segmento intestinal doente para posterior tratamento clínico.

A objeção que se fez em não se fazer a ressecção íleo-cólica e que estava ligada à necessidade eventual de uma nova intervenção precoce e de alterações relacionadas à retirada de um segmento intestinal, carece de sentido após a observação de 38% dos pacientes que ficam com o intestino doente para tratamento clínico acabam sendo reoperados, então por causa da DC, dentro de um ano. Além disso, 77% deles sofrem, nesse ínterim, com a doença. Por outro lado, os que são tratados cirurgicamente de início não necessitam reoperação precoce, não desenvolvem a síndrome do intestino curto e não apresentam complicações pós-operatórias significativas^{118,119}. Além disso, quando se trata de criança, cria-se a oportunidade para um longo período livre da doença com conseqüências benéficas para o desenvolvimento ponderal e estatural¹²⁰.

Outro aspecto interessante que merece ser lembrado antes de comentarmos os tipos de operações cirúrgicas é o resultado de uma pesquisa feita, em 1979, nos Estados Unidos e na Inglaterra, envolvendo clínicos e cirurgiões¹²¹. Nessa reunião de testemunhos, no que diz respeito a doença de Cröhn comprometendo o intestino delgado, houve aceitação geral de que a operação estaria indicada todas as vezes em que se constatasse a intratabilidade ou houvesse complicações tais como fistulas e abscessos. A indicação de operação, para uma determinada complicação, foi considerada por unanimidade para a fistula êntero-vesical. A maioria achou que a obstrução do intestino delgado e do ureter deve sempre ser de tratamento cirúrgico, assim como as fistulas êntero-cólicas e êntero vaginais. Setenta e cinco por cento dos cirurgiões estão de acordo que massa na fossa ilíaca direita nem sempre constitui indicação para operação.

OPERAÇÕES E TÉCNICAS CIRÚRGICAS

Considerando que as mais comuns indicações para o tratamento cirúrgico eletivo da moléstia de Cröhn estão relacionadas às complicações, tais como as obstruções, fistulas e abscessos, discutiremos os aspectos gerais dos tipos de operação para cada um dos problemas, em particular.

O conservadorismo permanece a tática de escolha para o tratamento cirúrgico, seja a doença envolvendo o intestino delgado, o cólon, o reto ou o ânus^{119,122}.

As ressecções segmentares devem ser tão limitadas, quanto possível.

A maioria dos pacientes com DC que necessitam operação tem como motivo a estenose fibrótica segmentar que lhes causa graus variados de suboclusão ou obstrução intestinal. Quando o tratamento cirúrgico está indicado, a opção recomendada é a retirada do segmento estreitado ou a plástica da estenose¹²³.

A DC das partes mais distais do intestino delgado pode evoluir com a formação de massas inflamatórias palpáveis no quadrante inferior direito do abdômen que cursa com febre, mal estar, anorexia e perda de peso. Alguns pacientes podem desenvolver abscesso no local, inclusive envolvendo o retroperitônio. A presença do abscesso é indicação relativa pra o tratamento cirúrgico que nesse caso é feito incluindo a retirada de parte do intestino afetado. Não há, porém, unanimidade em relação ao tratamento cirúrgico das massas pélvicas inflamatórias conseqüentes a DC.

Outra situação geradora de polêmica é o achado inesperado de ileíte terminal numa laparotomia feita com diagnóstico prévio de apendicite. Alguns autores recomendam a retirada do apêndice para exame e defendem-se da fistula êntero-cutânea, comum nesse pós-operatório, alegando que ela não provem do coto apendicular, mas de lesão iatrogênica durante a operação da alça ileal doente. Essas fistulas podem aparecer após simples drenagem de abscessos intra-abdominais.

A operação para tratamento da DC do íleo, ou da região íleo cecal consistirá, de "pequenas ressecções", com o maior propósito de aliviar os sintomas de obstrução, corrigir ou erradicar as fistulas e drenar os abscessos.

Na maioria das vezes elas podem ser seguidas de 3 grandes desvantagens: 1. seriam freqüentemente causadoras de considerável morbi-mortalidade operatória, especialmente quando desenvolvidas na presença de complicações infecciosas; 2. seriam seguidas de alta incidência de recorrência (50% em 10 anos) e; 3. contribuiriam para uma grave seqüela que é o prejuízo, em termos de funções intestinais, da absorção acarretada pelas ressecções repetidas. As conseqüências seriam as diarréias, as possíveis deficiências nutricionais e hematológicas que se acompanhariam, também pela formação de cálculos biliares e renais.

Essas são as razões que fazem com que, na maioria dos centros, clínicos e cirurgiões continuem evitando, tanto quanto possível, o tratamento cirúrgico da DC, não plenamente justificável, como já foi assinalado¹¹⁸.

Essas apreensões não devem ser aceitas de forma absoluta, pois há como minimizar as conseqüências das abordagens cirúrgicas, com avaliação clínica judiciosa e critérios de táticas operatórias¹²⁴.

A primeira e mais grave das conseqüências é a morte, freqüentemente ao redor de 4%, associada à abordagem

primária, ou ao redor de 8%, quando a operação é feita devido a recidiva da doença. Os fatores que mais comumente levam à morte é a deiscência de anastomose, abscessos intra-abdominais, e septicemia, em pacientes cronicamente enfermos, desnutridos, anêmicos e usuários de corticosteróides.

BYPASS

Houve época, por volta de 1950 e anos seguintes, em que os altos índices de morbi-mortalidade e as freqüentes recidivas associadas às ressecções ensejaram o uso de procedimento mais conservador, com derivação interna, que se popularizou com o nome de operação Eisenhower¹¹⁰. O curto circuito foi posto em prática sob a alegação de ser procedimento seguro e mais favorável para os pacientes gravemente enfermos, o que não se confirmou mais tarde. No meado da década de 60, essa operação estava sendo abandonada e substituída pelas ressecções, inicialmente amplas e depois curtas, até que a operação se tornasse terapêutica de exceção.

O curto circuito tem lugar exclusivo e apreciável quando a doença de Crohn afeta o duodeno.

RESSECÇÕES SEGMENTARES

As operações que se limitam às ressecções são consideradas comparativamente simples e com poucos riscos. As complicações se devem a outros fatores associados, e o principal deles é a sepse presente.

Retardar excessivamente a abordagem cirúrgica, em muitos casos, é propiciar oportunidade para o aparecimento de fatores concorrentes para com as complicações. Nessa eventualidade, a taxa de complicação ultrapassa 40%. Quando a operação é feita de forma mais eletiva, ou seja mais precoce, o índice de complicação não ultrapassa 15%.

O maior índice de complicações está associado a complicações preexistentes. Outro fator que influencia, em muito, a conduta e cria apreensão na medida em que se indica o tratamento cirúrgico é a recidiva e a associação de mais recidiva com futuras ressecções.

A chance de recidiva após uma primeira operação é cerca de 30%, em 10 anos, 50%, em 15-20 anos, mas não há fortes evidências de que as operações adicionais aumentam a exigência para novas operações. Os cálculos feitos de dados combinados de diferentes serviços permitem estimar que um paciente com a forma clássica da DC, uma vez operado, terá chance de 50%, nos subsequentes 15 anos, de ser novamente operado; cerca de 30% para uma terceira operação, e 10%, para uma quarta. Os pacientes, em média,

operados pela primeira vez aos 25 anos de idade, necessitarão de 2 ou 3 operações a mais, ao longo de toda sua vida. Ainda há muita controvérsia a respeito de quais fatores estariam influenciando o maior ou menor risco de recidiva da DC. Há indícios de que esse risco seja mais proeminente nos pacientes jovens e naqueles com envolvimento ileal extenso.

Esses elementos, no entanto, não devem ser considerados de forma absoluta, já que remoção cirúrgica da doença, mesmo que temporária, poderá dar ao paciente períodos apreciáveis de vida, quase que assintomáticos. Isso tem valor considerável para a criança, em fase de desenvolvimento.

Outro fator considerado como importante em influenciar o risco de recidiva foi o padrão de operação empregado em termos de comprimento de intestino ressecado e extensão de mesentério retirado numa única operação. Operações radicais foram aconselhadas no passado e, posteriormente, abandonadas por não trazer vantagens. De particular importância, no entanto, nesse contexto, é conhecer as conseqüências fisiológicas das ressecções intestinais e lembrar que as recidivas quase sempre ocorrem no local proximal a linha de anastomose. Além disso, vale dar ênfase ao fato de que não há trabalho controlado que oriente qual o comprimento de intestino que deve ser retirado, ou qual a influência da maior ou menor margem de ressecção no risco de recidiva.

Alguns cirurgiões tais como Wenckert¹²⁵, Krause¹²⁶ e Bergman¹²⁷ são favoráveis às amplas ressecções (até 30cm além da área lesada) por terem comparado a recidiva em operações radicais versus operação não radicais, seguindo 186 pacientes durante um período variável entre 7 a 19 anos. A recidiva nas operações radicais foi de 29% contra 84% nas não radicais. Conclusões contrárias resultantes de estudos recentes estão nos trabalhos de Fazio e col.¹²². A avaliação das margens deve, evidentemente, ser feita para que não se execute a anastomose entre segmentos com inúmeras úlceras e intenso processo inflamatório que concorrerão, sem dúvida, para maior incidência de complicações, embora maior índice de complicações relacionados às anastomoses não tenham sido observados quando essa foi efetuada em segmento comprometido pelo processo inflamatório¹²⁸. Assim, úlceras aftóides não devem impedir a anastomose¹²².

LINFADENECTOMIA

Ressecção em bloco dos linfonodos do mesentério, aconselhada nos anos 70, não interfere com a probabilidade de recidiva pós-operatória da DC mas, às vezes, impõe retirada mais extensa e desnecessária de alças intestinais.

LESÕES EM SALTO

Não há uma orientação clara no que diz respeito à conduta cirúrgica frente as lesões em salto que estão presentes em até 35% dos pacientes que tem DC do intestino delgado. A maioria dos cirurgiões orienta o seguinte:

1. Se as lesões estão próximas, até 20 cm da lesão principal, o segmento intestinal normal que as separa é sacrificado para a retirada em bloco, e uma anastomose única é feita.
2. Se as lesões são difusas ou múltiplas a abordagem cirúrgica é feita sobre a que está causando maior problema.
3. Se as lesões são em pequeno número, e bem próximas uma da outra, a ressecção é também única.
4. Quando o segmento com lesões em salto é longo, e as lesões distantes uma da outra, deve ser feita a abordagem especial de cada uma das lesões, com enterotomia longitudinal e fechamento transversal (plástica da estenose).
5. Para lesão extensa, tal como na jejuno-ileite, o tratamento cirúrgico é desaconselhável porque envolveria ressecção ampla, com sacrifício de longo segmento intestinal. O tratamento clínico prolongado com suporte nutricional parenteral ou enteral monomérico é a melhor opção.

LESÃO GASTRO-DUODENAL

As lesões gastro-duodenais, em nosso meio, são relativamente raras, principalmente as que, pela gravidade, exigem abordagem cirúrgica. Contudo, nessa situação a gastroentero anastomose (by pass) é a tática de escolha, como já foi dito anteriormente, lembrando que a vagotomia deve ser feita, embora não interfira com as complicações próprias da DC.

FÍSTULAS

Fístulas internas

As fístulas são parte integrante da DC, e as perfurações livres são surpreendentemente raras. A presença, em si, da fístula pode não constituir motivo para o tratamento cirúrgico. No entanto, quando elas se associam com sintomas clínicos de obstrução sem remissão, ou distúrbios funcionais, elas devem ser operadas. Em geral, a tática consiste na ressecção dos segmentos envolvidos com a fístula.

Fístula fleo-ileal, jejuno-jejunal, colo-cólica, dificilmente exigirão tratamento cirúrgico, ao contrário do que ocorre com as fístulas jejuno-sigmóide, duodeno-cólica, êntero-vesical e uretero-cólica.

Fístulas externas pós-cirúrgicas ou após anastomoses

Essas, na maioria das vezes, são iatrogênicas e ocorrem em segmento intestinal não envolvido pela moléstia. O tratamento adotado segue as 4 fases clássicas para o tratamento das fístulas intestinais:

1. 0-24 h da apresentação da fístula - correção dos distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido base. Proteção rigorosa da pele (estomatoterapeuta).
2. 24-48 h - Iniciar nutrição parenteral - drenar coleções purulentas.
3. 48h - 5º dia - tempo para avaliar o débito da fístula e sua localização anatômica. Estudar a possibilidade de continuar o tratamento com alimentação enteral, em substituição da fístula. Cerca de 60-80% das fístulas pós-cirúrgicas fecharão com esse tipo de abordagem.

Fístulas espontâneas

Essas fístulas dificilmente fecharão com tratamento clínico, que, no entanto, fazem parte do esquema terapêutico.

O suporte nutricional tem como finalidade promover a correção dos distúrbios nutricionais do paciente e colocá-lo em condição para o tratamento cirúrgico^{129,130}. Concomitantemente, o uso de Azatioprina tem sido aconselhado⁸⁴.

A resposta, no entanto, é ocasional e a maioria dos experimentadores tem tido mais problema com os efeitos colaterais dessa droga do que satisfação com o sucesso de seu uso. Nos pacientes alimentando-se por via oral a dose preconizada é de 2 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas.

A 6-mercaptopurina é de uso alternativo, e os resultados foram mais encorajadores. A dose média inicial é de 15 mg/kg.

A maioria dos relatos a respeito das fístulas envolve a região ano-retal, embora inúmeras delas sejam do tipo estercoral.

A terapêutica imunossupressora deve, no entanto, ser usada com parcimônia, principalmente quando as fístulas são abdominais, situação em que os pacientes se apresentam em estado precário de saúde, o que não recomenda a imunossupressão.

O tratamento cirúrgico, para esses casos, constituiu, de fato, o método de melhor aceitação e oferece alternativas tanto para os pacientes bem nutridos como para aqueles

em péssimo estado de nutrição. O grau de sucesso atingido com o tratamento cirúrgico é apreciável desde que o procedimento seja empregado de forma correta. Quando esse tipo de tratamento for a opção escolhida, impõe-se a reanimação do paciente quer do ponto de vista nutricional, quer para o controle da infecção, eventualmente, associada.

Se o paciente tem nível circulante normal de albumina e não tem infecção, o procedimento cirúrgico limita-se em remover o segmento intestinal doente, com a fístula e execução de anastomose término-terminal primária, de preferência confeccionada com fio inerte.

Se o paciente está desnutrido, com nível de albumina abaixo do normal ou com infecção associada, a correção deve ser tentada com ampla drenagem da fístula ou do abscesso, com o uso de antibióticos adequados e suporte nutricional. Se a recuperação não ocorrer, certamente a fístula é a responsável. Se for esse o caso, impõe-se o emprego da operação, mesmo com o paciente em condições desfavoráveis. O segmento intestinal doente e a fístula são retirados em bloco escolhendo-se alternativa que permita reconstrução do trânsito num segundo tempo, o que cria a oportunidade para que haja a recuperação nutricional e que a infecção seja debelada.

ABCESSOS

Os abscessos intraperitoneais constituem motivo comum para a terapêutica cirúrgica, na DC. Sempre que presentes, clamam por drenagem e, invariavelmente, são seguidos por trajetos fistulosos. A drenagem, se possível deve ser percutânea, assim, evitando a laparotomia, impedindo a contaminação de outras áreas da cavidade peritoneal. A laparotomia fica restrita àquelas condições em que há forte suspeita da presença do abscesso sem que o mesmo possa ser localizado.

DOENÇA DE CROHN DO CÓLON

A doença de Crohn obedece um padrão de distribuição anatômico sendo: ileo-cólico(41%); ileal(28,7%) e cólico (27%) e anal(3%). A doença de Crohn do cólon pode, por sua vez, ser dividida em dois subgrupos:

- a. 2/3 dos pacientes que terão envolvimento cólico total
- b. 1/3 dos pacientes nos quais a doença apresenta distribuição segmentar.

A metade dos pacientes com doença de Crohn do cólon tem envolvimento retal. A doença restrita ao intestino grosso causa mais comumente dor abdominal(55%), sangramento retal (46%) e malnutrição(22%).

As indicações para tratamento da DC do cólon não

diferem muito das que já foram discutidas como indicação para a operação em outros segmentos do tubo digestivo.

As fístulas colo-cutâneas, colovesical, abscesso intraperitoneal, obstrução, megacólon tóxico, perfuração livre, transformação maligna, retardo no crescimento e hemorragia maciça são indicações que não geram dúvidas. No entanto, duas das mais comuns indicações e que são geradoras de muita controvérsia envolvem a falha no tratamento clínico e a profilaxia do câncer.

FÍSTULA

A fístula exigindo tratamento cirúrgico é complicação relativamente comum na doença de Crohn do cólon (16%). As fístulas associadas com o intestino grosso, nessa doença, raramente cicatrizam com a derivação intestinal, hiperalimentação ou terapêutica imunossupressora. Portanto, a intervenção cirúrgica é frequentemente indicada.

A ressecção deve ficar limitada à complicação e ao cólon, o órgão envolvido é apenas fechado. Ocasionalmente quando o processo inflamatório é extenso e intenso a retirada em bloco é aconselhável.

ABCESSOS

Tal como em outras situações, os abscessos devem receber tratamento que evite a laparotomia exploradora. A drenagem percutânea guiada pela tomografia computadorizada é o procedimento de escolha. A operação com laparotomia será feita em outro estágio quando a sepse estiver controlada e restar apenas a fístula colo-cutânea.

A laparotomia, como procedimento inicial, tem lugar nos casos em que a drenagem percutânea for infrutífera. A tática de escolha é a de drenagem extensa com colectomia segmentar, deixando a anastomose para ser feita num outro tempo cirúrgico.

ESTENOSES

A estenose na DC do cólon varia de 5 a 17% e, em geral, é benigna, mas em cerca de 7% dos pacientes com estenose inflamatória devido a DC do cólon há transformação maligna. O tratamento da estenose benigna que é feito com ressecção do segmento estenótico e anastomose primária é comumente seguido da recidiva da estenose (69%), em 20 anos. O tratamento alternativo, de uso mais recente, tem sido empregado com uso de balões para a dilatação da zona estenosada, com resultados promissores.

MEGACÓLON TÓXICO

A mais grave complicação da DC do cólon exigindo tratamento cirúrgico é a dilatação aguda do cólon quando não responde ao tratamento clínico intensivo.

Há três opções cirúrgicas para a abordagem terapêutica do megacólon tóxico:

1. colectomia subtotal com ileostomia terminal e fístula mucosa.
2. proctocolectomia com ileostomia terminal.
3. ileostomia em alça com colostomias descompressivas.

O primeiro procedimento é o mais comumente executado e o mais aceito. Favorece o paciente criticamente doente. O passo mais trabalhoso nessa operação é o tratamento do cólon distal que é de difícil mobilização. Nem sempre a consistência do intestino grosso nesse segmento permite tração, muito menos aceita sutura que o suporte como fístula mucosa. Embrulhada em gaze, a boca distal deve ser posta no extremo inferior da incisão, aguardando por melhores condições para um melhor "tratamento".

O paciente, assim tratado, tem a chance de reconstrução do trânsito intestinal com ileo-reto anastomose. Se isso não for possível, o reto deverá ser excisado numa oportunidade posterior.

O segundo procedimento está associado com mortalidade alta (9-30%), o que raramente tem feito com que essa seja uma modalidade de tratamento indicado para o megacólon tóxico. Isso se deve à complexidade da dissecação pélvica do reto, friável e facilmente perfurado durante a tentativa de excisão, além dos danos que houver para os plexos nervosos da pelve.

O terceiro - ileostomia em alça, com colostomia descompressiva - com os suportes pré-operatórios dos dias atuais, não tem lugar no arsenal terapêutico. A necessidade de uma tática como essa revela uma evolução grave, situação a que um paciente, sob cuidados médicos, não deve chegar.

PERFURAÇÃO LIVRE

Situação rara de complicação da DC do cólon. Em geral a perfuração é tamponada. Quando ocorre (3%), o tratamento deve ser feito com colectomia subtotal.

LESÕES ANAIS

As anormalidades perianais da DC incluem plicomas edemaciados, hemorroidas, fissuras, ulcerações do canal anal, abscessos, fístulas e estenoses anorretais. Em geral,

essas alterações são mais comuns nos pacientes com DC do intestino grosso do que do intestino delgado e podem manifestar-se de forma espontânea, às vezes antecedendo as manifestações intestinais da moléstia.

Como a DC não tem cura, o tratamento apropriado dessas lesões deve ser individualizado tendo se em mente que o objetivo maior é melhorar os sintomas locais e prevenir complicações futuras e jamais, por procedimentos mais agressivos, provocar resultados piores que a própria doença. O tratamento da lesão deve ser precedido por avaliação criteriosa dos intestinos na crença de que o controle da doença proximal é importante para a melhora ou para tratamento da lesão perianal^{131,132}.

Plicomas, hemorróidas e fissura devem receber tratamento exclusivamente clínico^{133,134}.

Os abscessos devem ser examinados, estando os pacientes sob efeito de anestésicos, e o tratamento efetuado não

deve ser diferente do que se faz para a população em geral. Assim, o abscesso, sem complicações tipo sepse perianal, deve ser simplesmente drenado para o alívio do sintoma agudo.

As fístulas perianais constituem-se num dilema, portanto, seu tratamento torna-se um grande desafio para o cirurgião. As fístulas simples, de trajeto baixo, na ausência da proctite, em geral são tratadas por fistulotomia com bons resultados que não excluem um período relativamente longo de cicatrização¹³⁵⁻¹³⁷. Qualquer proposta terapêutica exigirá considerações individualizadas que levarão em conta a complexidade da fístula, a presença ou ausência de alterações retais e a gravidade de lesões concomitantes localizadas no canal anal^{138,139}. Como regra, as abordagens cirúrgicas devem ser as mais conservadoras possíveis, evitando-se, assim, os procedimentos agressivos que, em geral conduzem a complicações graves que põem em risco a viabilidade da continência e a permanência do reto^{140,141}.

SUMMARY: This is the last part of a manuscript about inflammatory bowel disease concerning with Crohn's disease after some consideration on ulcerative colitis. The idiopathic diseases are distinct or they are the different end point of a complex inflammatory of variable scale. They are conflicting diseases, "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, meanly 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 those 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 1ª 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-Rosseau 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, Zamboni 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 IBSN 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 IW, Mayberry IV, 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, Lindberg 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, Chflds 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, Panettiere 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 Inter 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 I, Vogelsang I-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.

26. Sanderson JD, Moss MT, Tizard MLV, et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. **Gut** 1992;33:890-96.
27. 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.
28. Ekborn A, Wakefield AJ, Zack M, et al. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. **Lancet** 1994; 344:508-10.
29. Ekborn A, Daszak P, Kraaz W, et al. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. **Lancet** 1996; 348:515-17.
30. 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.
31. Eison CO, Sartor RB, Tennyson GS, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology** 1995;109:1344-67.
32. 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.
33. 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.
34. Geraghty JM, Talbot LC. Diversion colitis: histological feature in the colon and rectum after defunctioning colostomy. **Gut** 1991; 32:1020-23.
35. 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.
36. Prantera C, Scribano ML. Crohn's disease: the case for bacteria. **Ital J Gastroenterol Hepatol** 1999;31: 244-46.
37. Bjarnason L, Zanelli G, Smith I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. **Gastroenterology** 1987; 93:480-89.
38. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. **Dis Colon Rectum** 1995; 38:1311-321.
39. 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, Clinton C, Spencer D. Non-esteroidal 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, Jewel 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. Chemish SM, Maglente DD, O'Connor K. Evaluation of small intestine by enteroclysis for Crohn's disease. **Am J Gastroenterol** 1992; 87:696-701.
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, Burheúne 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 Seisenger, 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, Vo12** 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, Jeweif D, et al. Oral budesonide for prevention of post-surgical 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, Baiyess 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 IW, 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, Bander 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 withdrawal 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 MIR, 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, Fieming CR, O'Faion 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, Alchuler SI, Grand R. 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, Chevaier 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, Bargin 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. **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. **Br J 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 stricturoplasty. **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 Scand** 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, Sjudahl 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 Monteiro dos Santos Jr.
Av. Pres. Vargas, 315
12510-320 GUARATINGUETÁ, SP