

Consenso sobre Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)



1. Introdução

Doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) são as principais doenças inflamatórias intestinais (DII). Elas ocorrem a partir da interação de fatores genéticos, microbiota intestinal e imunorregulação de mucosa(1-4).

A RCU acomete a mucosa do cólon e reto, enquanto a DC pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus, com predileção pela região ileal ou ileocecal, agride toda a parede intestinal (inflamação transmural) e gera reação granulomatosa não caseificante .

O quadro clínico da RCU depende da extensão da doença e da sua gravidade. A extensão da RCU é melhor avaliada pela colonoscopia (Quadro 1), e a gravidade, por meio de avaliação clínica ou com base no índice de atividade de Truelove & Witts (Quadro 2).

Uma forma prática de classificar a RCU como *grave* é considerar 6 ou mais evacuações com sangue por dia somadas a pelo menos uma das seguintes alterações: a) febre (> 37,5 °C); b) taquicardia (> 100 bpm); c) anemia (Hemoglobina < 10 g/dL); d) VHS > 30 mm, 1.^a hora; e) albumina < 3,5 g/dL(5).

A forma *fulminante* da RCU é definida quando o paciente apresenta mais de 10 evacuações com sangue (enterorragia), febre, taquicardia, necessidade de transfusão de sangue, provas de atividade inflamatória bastante alteradas (ex.: VHS > 30 mm, 1.^a hora), com ou sem megacólon tóxico (dilatação do cólon transversal > 6 cm) ou perfuração intestinal(5).

A seguir, o quadro clínico da RCU é considerado de acordo com a extensão da doença:

a) **RCU distal:** geralmente casos leves e moderados, sendo comum o sangramento retal, a presença de fezes com muco e pus e o tenesmo. Em 80% dos casos há diarreia, contudo pode ocorrer constipação. A dor abdominal é geralmente em cólica, precedendo as evacuações e não totalmente aliviada com o esvaziamento colorretal. Os pacientes podem se queixar de urgência, incontinência e dor anorretal. As manifestações extraintestinais são menos frequentes (Quadro 4).

b) **RCU do hemicólon esquerdo e pancolite:** nestes casos, os pacientes geralmente apresentam formas moderadas ou graves da doença. Febre, astenia, perda de peso com anorexia são comuns. Há também diarreia com muco, pus, sangue e tenesmo, além da dor abdominal, mais intensa que na RCU distal. A forma fulminante pode ocorrer. As manifestações extraintestinais ocorrem em 20 a 30% dos casos (ex.: artralgia, artrite, sacroileíte, aftas orais, eritema nodoso, episclerite, pioderma gangrenoso).

No caso da doença de Crohn (DC), também existem formas de classificação do ponto de vista de gravidade, extensão e comportamento da doença(6). Há vários índices de atividade para a DC, sendo o CDAI (*Crohn's Disease Activity Index* = índice de atividade da doença de Crohn)(7) (Quadro 5) o mais utilizado em estudos clínicos. Porém, na prática clínica, a impressão do médico é suficiente para avaliar a gravidade da doença. Esta impressão deve levar em conta a localização, a extensão, o comportamento, a idade, as manifestações extraintestinais e a história progressiva do paciente.

Recentemente, foi descrita a classificação de Montreal (modificação da classificação de Viena) com o objetivo de homogeneizar a descrição dos casos, principalmente em estudos clínicos(6) (Quadro 3).

Dados clínicos unicamente obtidos por meio de anamnese e exame físico também permitem classificar a DC, bem como servem para orientar o tratamento(5). Assim, pode-se dividir a DC em :

1) **DC leve a moderada** - pacientes ambulatoriais, capazes de tolerar alimentação via oral, sem manifestações de desidratação, toxicidade, desconforto abdominal, massa dolorosa, obstrução ou perda maior que 10 % do peso;

2) **DC moderada a grave** - pacientes que falharam em responder ao tratamento ou aqueles com sintomas mais proeminentes de febre, perda de peso, dor abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados de obstrução intestinal), ou anemia significativa;

3) **DC grave a fulminante** - pacientes com sintomas persistentes a despeito da introdução de corticoide e/ou terapia biológica (ex.: infliximabe, adalimumabe etc.), ou indivíduos que apresentam febre, vômitos persistentes, evidências de obstrução intestinal, sinais de irritação peritoneal, caquexia ou evidências de abscesso.

Graus de recomendação

No presente consenso, foram adotados os graus de recomendação padronizados pela Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), a saber(8):

a) **Grau A** - evidência consistente a partir de trabalhos bem conduzidos, randomizados (aleatórios), controlados, com número adequado de pacientes.

b) **Grau B** - evidência proveniente de pelo menos um trabalho bem elaborado, com ou sem randomização, ou proveniente de metanálises.

c) **Grau C** - evidência baseada na experiência clínica ou em publicações de comitês de "experts".

Avaliação pré-tratamento

Antes de iniciar o tratamento da DII, é recomendável, sempre que possível, obter os seguintes dados dos pacientes:

- 1) No caso da RCU - Avaliar: a) o grau de gravidade da doença (leve, moderada, grave ou fulminante) com base nos dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos; b) a extensão do processo inflamatório, por meio da colonoscopia. O risco de perfuração deverá ser considerado nos casos graves.
- 2) No caso da DC - Avaliar: a) o grau de atividade (leve, moderada ou grave), por meio dos dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos; b) a extensão da doença, por meio de exames endoscópicos e de imagem; e c) o comportamento da doença (inflamatório, estenosante ou penetrante).

Classes de medicamentos

Derivados salicílicos

Neste grupo de medicamentos incluímos a sulfassalazina (SSZ) e os derivados salicílicos. A SSZ é desdobrada no cólon, por ação da enzima azoredutase bacteriana, em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), sendo este último o princípio ativo do medicamento, que age de forma tópica. Entre os vários mecanismos de ação do 5-ASA estão a modulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias, a inibição da produção de leucotrienos e prostaglandinas, as capacidades de assimilação de radicais livres e de diminuição do estresse oxidativo, a redução da atividade do fator nuclear- κ B (NF- κ B), a inibição da proliferação celular e a promoção da apoptose. Mais recentemente, constatou-se que boa parte da ação do 5-ASA (mesalazina) se deve a sua capacidade de ativar os receptores nucleares PPAR- γ ("peroxisoma proliferator-activated receptor- γ "), envolvidos no controle da inflamação, na proliferação celular e na apoptose(9).

Efeitos colaterais com a SSZ são mais comumente dosedependentes, relacionados com níveis séricos de sulfapiridina, e ocorrem principalmente nos indivíduos com baixa capacidade genética de acetilação hepática da droga (*acetiladores lentos*), em até 45% dos pacientes. Incluem: dor abdominal, náusea, vômitos, anorexia, cefaleia, hemólise, infertilidade masculina etc. Menos frequentemente, os efeitos colaterais da SSZ podem ocorrer por hipersensibilidade (alergia ou idiosincrasia): febre, "rash" cutâneo, linfadenopatia, Stevens-Johnson, agranulocitose, hepatite, pancreatite, exacerbação da diarreia etc. Existem diversas formas de mesalazina (5-ASA) de liberação controlada, o que permite que a medicação seja liberada em locais específicos do trato gastrointestinal, a saber: a) mesalazina sob forma de microgrânulos recobertos com etilcelulose: liberação da mesalazina, independentemente do pH, ao longo de todo o trato digestivo e, mais recentemente uma nova formulação de liberação prolongada de 2g que pode ser administrado 1 vez ao dia(10); b) conjugação de duas moléculas de 5-ASA (olsalazina) por uma ligação azo: liberação da medicação no cólon de maneira semelhante à da SSZ (diarreia em 10-15% dos casos, por sua ação secretagoga sobre o intestino delgado e o cólon); c) cobertura do 5-ASA com resinas acrílicas (ex.: eudragit S ou L) com liberação do princípio ativo a partir do íleo proximal (eudragit L) ou distal (eudragit S) e, mais recentemente, uma formulação combinada de resina acrílica (eudragit S) com 2 tipos de matrizes (lipofílica e hidrofílica), o que permite a liberação da mesalazina no cólon com apenas uma única tomada ao dia (MMX)(11), aumentando assim a aderência do paciente ao tratamento.

A mesalazina também está disponível para uso tópico, em formulações sob forma de supositório, espuma e enema. A maioria dos pacientes intolerantes ou alérgicos (80-90%) à SSZ tolera bem a mesalazina; contudo, alguns pacientes (10-20%) reproduzem os efeitos colaterais com a SSZ ao utilizarem a mesalazina. Um estudo de metanálise publicado por Sutherland et al(12) na biblioteca Cochrane mostrou que a SSZ, apesar de ser menos tolerada, é tão eficaz na manutenção da RCU quanto as novas formulações de mesalazina (excluindo a olsalazina) e apresentam menor custo. Em pacientes com RCU leve/moderada do hemcólon esquerdo ou extensa, a combinação de mesalazina oral (> 2 g/dia) e tópica é melhor que cada uma isoladamente(13;14).

Corticoides

Os corticoides (ex.: hidrocortisona, prednisona, prednisolona) constituem, até o momento, os medicamentos de escolha para casos moderados e graves de doença inflamatória intestinal (DII).

Na RCU e DC ativas, de intensidade moderada a grave, a prednisona oral (0,75-1mg/kg/dia, em geral, sem necessidade de ultrapassar 60mg/dia) está indicada para induzir a remissão clínica da doença, mas deve ser evitada por longos períodos (> 2-3 meses), ainda que em doses baixas. A retirada do corticoide (desmame) deve ser gradual, com redução de 10 mg/semana, até 20 mg/dia e, a seguir, 5 mg/semana, até a retirada completa. Se durante a retirada houver recaída da doença, pode-se aumentar o corticoide para a penúltima dose que precedeu aquela em que ocorreu a recaída. Em casos graves, internados, pode ser administrada hidrocortisona, 100 mg IV, a cada 6 ou 8 horas, e, em seguida, substituída por prednisona oral (em doses equivalentes sem necessidade de ultrapassar 60 mg/dia), tão logo o estado do paciente permita.

Os corticoides, em geral, promovem remissão clínica (70-90% dos casos, após 4-6 semanas de tratamento), mas não promovem remissão endoscópica e histológica na mesma proporção da remissão clínica (remissão endoscópica e histológica ao redor de 30%)(15;16). Na DC, a frequência de casos corticoide-resistentes (ou refratários) e corticoide-dependentes é elevada, variando de 8-20% e de 15-36%, respectivamente(17). Na RCU, a frequência de resistência ao corticoide (29%) costuma ser maior que a da dependência (< 10%)(18).

Os efeitos colaterais dos corticoides são bem conhecidos, particularmente quando utilizados por tempo prolongado, ainda que em baixas doses: aumento do apetite e do peso, edema, insônia, labilidade emocional, psicose, acne, Cushing, osteoporose, osteonecrose, retardo de crescimento, supressão do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal, infecções, miopatia, catarata, atrofia de pele, estrias, equimose, fígado gorduroso, diabetes,

hipertensão, glaucoma e pancreatite aguda(19). Por causa desses efeitos colaterais, foram desenvolvidos novos corticoides, numa tentativa de reduzir tais efeitos. O mais estudado tem sido a budesonida, que é rapidamente metabolizada (cerca de 90%) em produtos inativos logo após sua primeira passagem pelo fígado. É comercializada sob a forma de enema (2 mg/100 ml) e comprimidos revestidos com eudragit - L (3 mg).

Os efeitos colaterais da budesonida por via oral (9 mg/dia) foram semelhantes aos observados no grupo placebo, exceto fácies “em lua cheia”, mais frequente no grupo budesonida quando comparado ao placebo (budesonida = 7%; placebo = 2%, $p = 0,001$)(20). Quando a budesonida foi comparada à prednisolona, os efeitos colaterais relacionados à corticoterapia foram menos frequentes no grupo budesonida (33% dos pacientes do grupo budesonida e 55% no grupo prednisolona ($p = 0,003$)(21). Budesonida também suprimiu menos a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Os corticoides não devem ser empregados como drogas de manutenção, sendo aceitável a utilização da budesonida por tempo mais prolongado (até 6 meses), quando necessário. Tão logo o paciente configure dependência do corticoide (necessidade de corticoide para manter remissão) ou refratariedade (não responder ao corticoide na dose de 0,75 -1 mg/kg/dia de prednisona por 4-6 semanas), outras alternativas (ex.: imunossuppressores, como azatioprina ou 6-mercaptopurina) devem ser instituídas.

Imunossuppressores

Neste grupo de medicamentos incluímos azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato (MTX) e ciclosporina.

Azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP)

O exato mecanismo de ação da AZA e de seu metabólito, a 6-MP, ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se que os nucleotídeos tioguanina resultantes da metabolização da droga impedem a formação do DNA e do RNA. Mais recentemente, foi demonstrado que a AZA e a 6-MP agem via Rac1(22;23), bloqueando a sinalização da molécula CD-28, reduzindo a síntese de Bcl-x e favorecendo a apoptose de linfócitos CD4.

Os imunossuppressores são eficazes na manutenção da remissão na DC e RCU e auxiliam na retirada do corticoide em pacientes corticoide-dependentes(24;25).

A AZA e a 6-MP constituem os imunossuppressores de primeira escolha, seguidos pelo metotrexato (MTX), e estão indicados, na doença de Crohn, nas seguintes situações: a) resistência (refratariedade) ou dependência do corticoide; b) em pacientes que necessitem de mais de 2 cursos de corticoide por ano; c) em pacientes com recaída precoce após a retirada (desmame) do corticoide (< 3 meses); d) em pacientes submetidos a ressecção intestinal, com doença remanescente; e) em pacientes com doença fistulizante (penetrante); e f) em pacientes com doença extensa de intestino delgado. Na RCU, os imunossuppressores estão indicados em pacientes: a) resistentes ou dependentes de corticoide; b) que necessitem de mais de 2 cursos de corticoide por ano; e c) com doença refratária ao tratamento clínico habitual.

A dose de AZA e 6-MP é de 2-3 mg/kg/dia e 1-1,5 mg/kg/dia, respectivamente. Ambas são drogas de ação retardada, sendo necessário um tempo de uso de pelo menos 3 meses antes de qualificarmos a situação como insucesso terapêutico(26).

Os efeitos colaterais da AZA e da 6-MP estão relacionados à supressão da medula óssea, o que pode ocorrer em 3% por paciente tratado/ano. A mielotoxicidade depende da dose utilizada e da capacidade do indivíduo de metabolizar adequadamente a AZA e a 6 MP, e pode ser manejada com a redução ou retirada da droga. Manifesta-se mais comumente como leucopenia. A mielotoxicidade pode ocorrer em qualquer época do tratamento, mas merece maior atenção durante o ajuste inicial da dose da medicação(27). Nesta fase, hemograma, AST, ALT e amilase deverão ser realizados mais frequentemente (a cada 15-30 dias) e, a seguir, a cada 3 ou 4 meses, durante todo o período de tratamento.

Dentre outras complicações da AZA e da 6-MP, a pancreatite aguda ocorre em 1,6% dos pacientes tratados, não depende da dose empregada e acontece principalmente nas primeiras 3 ou 4 semanas de tratamento. Geralmente cursa com um quadro leve e melhora com a suspensão da medicação, recorrendo quase universalmente na tentativa de reintrodução da droga(28).

Além dos efeitos colaterais mencionados acima, também podem ocorrer náusea, vômito, dor abdominal, reações alérgicas como febre, “*rash*” cutâneo, mialgia e dor articular.

Cerca de 10-15% dos pacientes não toleram a AZA ou a 6-MP e, neste caso, deverão receber uma medicação alternativa (ex.: MTX). Entretanto, alguns pacientes intolerantes à AZA poderão tolerar a 6-MP e vice-versa.

Diversas drogas podem interagir com o metabolismo da 6-MP, como: 5-ASA (mesalazina), alopurinol, ácido acetilsalicílico (AAS) e furosemida. Apesar de os aminossalicilatos aumentarem a concentração do metabólito ativo, na prática clínica eles não parecem interferir de maneira significativa no manejo da AZA ou da 6-MP. Já o alopurinol deve ser utilizado com cautela por inibir a principal via de metabolização da droga.

No longo prazo, o aumento do risco de linfoma torna-se a principal preocupação quando se utiliza o imunossupressor. No entanto, apesar do risco de linfoma aumentar com o uso prolongado da AZA ou da 6-MP, uma análise usando o modelo matemático de Markov para avaliar o impacto da terapia sobre a sobrevida e a qualidade de vida ajustada mostrou um ganho na expectativa e na qualidade de vida, semelhante ao preconizado para vacinação contra rubéola e hepatite B e ao uso de antiagregante plaquetário em pacientes com alto risco para AVC(29). Este benefício é maior em pacientes jovens, nos quais o risco de linfoma é mais baixo e a expectativa de vida maior, e diminui progressivamente com o avançar da idade(29).

AZA e 6-MP devem ser usadas por tempo indeterminado, se o paciente apresentar boa resposta e não houver complicações. Não é necessária a sua suspensão para a realização de cirurgias eletivas(30).

Metotrexato (MTX)

O MTX é um antagonista do folato e interfere na síntese de DNA. Age sobre a atividade de citocinas e mediadores inflamatórios, bloqueando a ligação da IL-1 ao seu receptor e reduzindo a síntese de IL-2, IL-6, IL-8, interferon-gama e leucotrieno B₄. O MTX está indicado em pacientes, portadores de doença de Crohn, com indicação de imunossupressor e que sejam intolerantes à azatioprina ou à 6-MP. A dose semanal de indução é de 25 mg por via intramuscular, com redução da dose para 15 mg/semana após 3 a 4 meses(31;32). Na fase inicial, deve ser realizado controle mensal com hemograma, AST, ALT, FA e GGT e, posteriormente, a cada 3 meses, durante todo o período de tratamento, que deve ser mantido por tempo indeterminado, enquanto o paciente apresentar boa resposta e não houver complicações. As reações adversas relacionadas ao uso do MTX ocorrem em 10 a 25% dos pacientes e incluem: náusea, diarreia, estomatite, leucopenia, queda de cabelo, elevação de transaminases, pneumonia por hipersensibilidade e fibrose hepática. A biópsia hepática de rotina não está recomendada, devendo ser realizada na evidência de hepatotoxicidade(33). O MTX é teratogênico e pode causar aborto, sendo, portanto, totalmente contraindicado em mulheres que desejam engravidar.

Ciclosporina

Ciclosporina age reduzindo a produção de interleucina-2 (IL-2) pelas células T auxiliaadoras ("T-helper"). Mostrou-se eficaz no tratamento de resgate na RCU grave, não responsiva após 5-10 dias de corticoterapia intravenosa. A dose atual recomendada é de 2 mg/kg/dia(34), IV, infusão contínua, por 1 a 2 semanas, seguida da administração oral de outra droga de manutenção. Os resultados, no curto prazo, são favoráveis e oscilam entre 60-80%. No médio e longo prazo, a droga não produz bons resultados, a menos que seja acrescentado um imunossupressor do tipo AZA ou 6-MP. Os grandes óbices à terapêutica com ciclosporina são: a necessidade de monitorização dos seus níveis séricos, interação com outras drogas e principalmente a toxicidade. Níveis sanguíneos entre 150-300 ng/mL, medidos por radioimunoensaio com anticorpo monoclonal ou HPLC ("high-performance liquid chromatography") são considerados uma faixa segura. Ciclosporina é metabolizada no citocromo P-450, no fígado, e, desta forma, drogas que o induzem (ex.: cimetidina, rifampicina, trimetopim, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, octreotide) podem diminuir a concentração sanguínea da ciclosporina, e as que o inibem (ex.: verapamil, fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, corticoides, metoclopramida, cloroquina) podem aumentá-la. Os efeitos colaterais são relativamente frequentes, podendo chegar a 50%. São eles, em ordem de frequência: parestesia, hipertensão arterial, hipertricose, insuficiência renal, cefaleia, infecções oportunistas, hiperplasia gengival, tonturas e anafilaxia. Convulsões do tipo "grande mal" podem ocorrer em pacientes com níveis séricos baixos de colesterol (< 120 mg/dl).

Terapia biológica

Esta nova abordagem é, genericamente, denominada de *terapia biológica*, uma vez que age em mediadores e fenômenos naturais e fisiológicos.

Muitas dessas terapias ainda estão em fase experimental(35). Entretanto, os resultados com a terapia com anticorpo anti-TNF (anticorpo contra fator de necrose tumoral) são amplamente conhecidos. Nesta categoria, as drogas já comercializadas no Brasil são o infliximabe (anti-TNF quimérico, 75% humano) e o adalimumabe (anti-TNF 100% humano).

A terapia biológica vem sendo utilizada cada vez mais no tratamento de RCU e DC; no entanto, ainda deve ser reservada para casos moderados ou graves e refratários a outros tratamentos. Manifestações extraintestinais refratárias ao tratamento convencional também podem ser tratadas com anti-TNF, mesmo sem sinais de atividade inflamatória intestinal. Da mesma forma, situações com grande comprometimento da qualidade de vida, como no caso das fístulas anais e/ou perianais, podem ser tratadas com terapia biológica mais precocemente.

Os efeitos colaterais do anti-TNF ocorrem numa frequência menor que 10% e em alguns trabalhos não foi superior àquela constatada no grupo placebo(36;37). Os efeitos colaterais mais comuns mencionados para o anti-TNF são: reações à infusão, infecções de vias aéreas superiores, bronquite, faringite, febre, cefaleia, náuseas, dor abdominal; menos comuns: tontura, dor torácica, artralgia, reações de hipersensibilidade tardia, abscessos (abdominais ou perianais), pneumonia, furunculose, obstrução intestinal, anemia hemolítica, disfunção cardíaca, lúpus induzido por droga (anti-DNA positivo) e aumento do risco de linfoma.

A reativação da tuberculose pode ocorrer após uso de anti-TNF e, portanto, é mandatória a realização de PPD e RX de tórax antes da infusão(38). Pacientes com teste PPD > que 5 mm e RX de tórax normal devem receber isoniazida por 6 meses, podendo o anti-TNF ser iniciado após o 1.º mês desse tratamento. Caso o RX de tórax mostre doença ativa, o tratamento com esquema triplice está indicado antes da infusão. A droga também deve ser evitada em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III/IV. A estenose intestinal não constitui contraindicação formal para o uso de anti-TNF(39).

Algo fundamental que tem sido descrito para a terapia biológica é a sua capacidade de promover a melhora endoscópica e histológica, o que pode, no futuro, traduzir-se em impacto positivo sobre a história natural da doença.

A dose recomendada de infliximabe é de 5 mg/kg nos tempos 0, 2 e 6 semanas, por via intravenosa, seguida de manutenção a cada 8 semanas(40). Caso o paciente perca a resposta durante o tratamento de manutenção, a dose pode ser aumentada para 10 mg/kg ou o tempo entre cada infusão pode ser reduzido (a cada

4-6 semanas)(41). Cerca de 30% dos pacientes em uso de infliximabe por 3 anos vão necessitar de incremento na dose ou redução do intervalo entre as infusões.

A dose de indução do adalimumabe é de 160 mg por via subcutânea, seguida de 80 mg após 2 semanas(42). Durante a manutenção, a droga deve ser utilizada na dose de 40 mg a cada 2 semanas(43;44).

O mecanismo de ação dos anti-TNFs é complexo e envolve mais de uma etapa. Os anti-TNFs se ligam ao TNF solúvel circulante, impedindo que este exerça sua função pró-inflamatória. Também neutralizam os receptores de TNF, resultando no bloqueio da sinalização desta citocina, o que reduz o processo inflamatório. Além disso, os anti-TNFs ligam-se aos TNFs ligados à membrana das células produtoras (TNF transmembrana) e geram uma sinalização reversa que inibe a produção do TNF e induz a apoptose das células produtoras de TNF. Quando o anti-TNF se liga aos receptores ou ao TNF transmembrana, ele facilita a ativação do complemento e a fagocitose deste imunocomplexo(35).

Um ponto bastante discutido atualmente é o melhor momento para a utilização do anti-TNF. D'Haens et al (45) têm defendido a utilização precoce do infliximabe, logo no diagnóstico, por considerar que esta intervenção precoce poderá reduzir as complicações futuras relacionadas à doença. Todavia, apesar de seu estudo revelar que esta opção terapêutica induz maior remissão clínica no primeiro ano e endoscópica em dois anos de acompanhamento, quando comparada à estratégia convencional, faltam dados de longo prazo que demonstrem cabalmente que esta intervenção mais agressiva promova, de fato, impacto sobre a história natural da doença de Crohn. Assim, este consenso, no momento, recomenda que, até dispormos de maiores informações sobre esta questão, a terapia biológica seja reservada para os casos refratários de DC e de RCU.

Os dados atuais(46) sobre a utilização ou não de imunossupressor associado ao infliximabe, em adultos, não permitem estabelecer uma conduta definitiva e consensual, devendo o médico considerar a história clínica do paciente e decidir a conduta caso a caso.

Tratamento clínico da doença de Crohn (DC) de acordo com a localização e gravidade da doença

Doença de Crohn ileocecal leve

O tratamento da fase aguda deve ser realizado preferencialmente com budesonida oral, 9 mg/dia (Grau A), por ser superior ao placebo(20;47;48) e à mesalazina(49;50) e apresentar menos efeitos colaterais, apesar de menos eficaz que a prednisona(47;48).

A mesalazina oral na dose de 4 g/dia reduz o CDAI, porém o benefício clínico é questionável, por ser uma redução muito pequena(51). Doses menores que 4 g/dia não trazem qualquer benefício.

Após a remissão da doença, os pacientes podem permanecer sem tratamento de manutenção e receber apenas sintomáticos. O tratamento de manutenção com mesalazina não é superior ao placebo(52;53) e não pode ser recomendado (Grau B).

Doença de Crohn ileocecal moderada

O tratamento com budesonida oral pode ser tentado em alguns casos, mas a prednisona oral, 0,75-1 mg/Kg/dia (sem ultrapassar 60 mg/dia) é superior (47). (Grau A)

Doença de Crohn ileocecal grave

O tratamento inicial deve ser feito com corticoide sistêmico por via oral ou parenteral, levando-se em conta a história prévia do doente. Pacientes com recidiva precoce ou que necessitem de mais de 2 cursos de corticoide por ano deverão receber imunossupressor (AZA ou 6-MP). Naqueles que apresentarem recidiva, mesmo com dose adequada de imunossupressor, o anti-TNF deverá ser considerado. O tratamento cirúrgico pode ser necessário, principalmente nos pacientes com comportamento estenosante ou com outras complicações (ex.: abscessos). (Grau C)

Doença de Crohn de cólon

O tratamento com sulfassalazina (> 3 g/dia) é superior ao placebo e pode ser utilizado nos casos leves, com comprometimento colônico(54;55) (Grau A). Casos mais graves deverão receber corticoide sistêmico como a prednisona. A indicação de imunossupressor e anti-TNF não difere das discutidas anteriormente. Pacientes com lesão de cólon geralmente respondem melhor à terapia com anti-TNF. (Grau C)

Pacientes com lesão distal poderão receber medicamentos tópicos na forma de supositório ou enema, em associação com a terapia oral. (Grau C)

Os antibióticos (metronidazol oral, 750-1.000 mg/dia, e ciprofloxacina oral, 1 g/dia)(56;57) induzem resposta superior à do placebo e constituem alternativa útil em pacientes com alto risco de complicações com o uso dos corticoides, como no caso de pacientes diabéticos e hipertensos (Grau B).

Doença de Crohn extensa de intestino delgado (> 100 cm)

A doença com comprometimento extenso de delgado deverá receber tratamento com corticoide sistêmico na fase aguda e já ter iniciado o tratamento com imunossupressor oral (AZA ou 6-MP). A maior parte desses pacientes apresenta alto grau de desnutrição e se beneficiará de tratamento adjuvante com nutrição parenteral ou enteral. O tratamento com anti-TNF é uma opção válida e poderá ser indicado mais liberalmente em pacientes com grave comprometimento do estado nutricional. Pacientes com múltiplas estenoses, refratários ao tratamento clínico inicial, deverão ser abordados cirurgicamente, de preferência através de estenoplastias, evitando-se grandes ressecções de delgado, pelo risco de intestino curto. (Grau C)

Doença de Crohn do trato gastrointestinal superior

Pacientes com lesões de esôfago e estômago deverão receber altas doses de inibidores de bomba de prótons (ex.: omeprazol, 80-160 mg/dia) associados ou não aos corticoides sistêmicos na fase aguda. O tratamento no longo prazo deverá ser feito com imunossupressor ou com terapia biológica. Estenoses poderão ser abordadas por meio de dilatações endoscópicas. (Grau C)

Doença de Crohn anal e/ou perianal

Pacientes com doença de Crohn fistulizante (penetrante) são considerados de maior gravidade, independentemente da atividade inflamatória luminal, e requerem avaliação e abordagem diferenciadas. O exame da(s) fístula(s) perianal(is) deverá ser feito sob narcose e por meio de métodos de imagem (ressonância nuclear magnética preferencialmente) que permitam a avaliação do trajeto fistuloso e a exclusão de coleções adjacentes ou no trajeto da fístula. Na presença de coleções, estas deverão ser abordadas cirurgicamente com drenagem e colocação de setons (ou sedenhos), antes do início do tratamento com anti-TNF. (Grau C)

O tratamento inicial inclui o uso de antibióticos (ciprofloxacina e/ou metronidazol), nas doses anteriormente mencionadas, associados a imunossupressor por tempo prolongado(58;59). O uso de anti-TNF é eficaz e está indicado no tratamento das fístulas complexas ou que não respondem ao tratamento inicial(60;61), sendo atualmente o tratamento mais eficaz para as fístulas anais e/ou perianais, com índices de 70-80% de melhora clínica e 40-50% de fechamento completo da(s) fístula(s)(62) (Grau A). Fístulas êntero-vesicais, êntero-cutâneas e retovaginais não respondem tão bem à terapia com anti-TNF como no caso das fístulas anais e/ou perianais. (Grau C)

Tratamento clínico da retocolite ulcerativa inespecífica (RCU) de acordo com a gravidade e extensão da doença

O tratamento de escolha na RCU é feito com os aminossalicilatos(12), e a escolha da melhor formulação irá depender principalmente da extensão da doença; já a necessidade do escalonamento das medicações irá depender da gravidade da doença. (Grau A)

RCU distal (proctite e proctossigmoidite)

O tratamento de escolha da proctite aguda é feito com supositório na dose de 1 g/dia(63), por 4-6 semanas. Os supositórios de mesalazina são mais eficazes que o tratamento tópico com corticoide(64), que deve ser reservado para pacientes intolerantes ou refratários à mesalazina(14). A mesalazina, na forma de enema, quando bem aplicada, pode atingir até o ângulo esplênico e é preferida no tratamento da proctossigmoidite; porém, gera menor concentração de 5-ASA no reto quando comparada com o supositório. Pacientes refratários podem receber tratamento associado com aminossalicilatos por via oral ou mesmo corticoides sistêmicos(65). (Grau B)

O tratamento de manutenção poderá ser realizado com mesalazina supositório na dose de 3 g/semana (1 g, 3 vezes por semana)(66) e pode ser suspenso após 1 ano sem recaídas(67). O risco de desenvolvimento de neoplasia nos casos de RCU distal é considerado semelhante ao da população geral. (Grau B)

RCU do hemicólon esquerdo

Neste caso, o tratamento pode ser feito somente por via retal, através da mesalazina na forma de enema, mas muitos dos pacientes irão necessitar de tratamento com aminossalicilatos por via oral (> 2-3 g/dia). A associação de mesalazina oral e tópica é superior ao tratamento com mesalazina somente por via oral ou somente por via tópica(14). Estudos de metanálises revelam melhor resposta e menor tempo de sangramento com o aumento da dose de mesalazina empregada. (Grau B) Prednisona, na dose habitual, deve ser iniciada se o sangramento permanecer por mais de 2 semanas com uso adequado dos aminossalicilatos. Todo paciente deverá receber tratamento de manutenção por tempo indeterminado com aminossalicilatos (SSZ ou mesalazina) em dose superior a 2,4 g/dia, por via oral(14;68). (Grau A) O tratamento de manutenção, além de diminuir as recaídas, reduz o risco do câncer colorretal.

Pancolite

Pacientes com inflamação até o cólon transversal proximal ou adiante são considerados portadores de pancolite (colite universal ou extensa). Estes pacientes, em geral, são mais graves e exigem tratamento com medicamentos por via oral, associados ao tratamento tópico(13;69). Da mesma forma que nos pacientes com colite esquerda, o tratamento com prednisona, na dose habitual, deve ser iniciado se o sangramento permanecer por mais de 2 semanas após o início de aminossalicilatos (> 2-3 g/dia)(70;71). (Grau A) Se o paciente já estiver em uso de um aminossalicilato (mesalazina ou SSZ) ou de imunossupressor, o corticoide deverá ser introduzido inicialmente. Todo paciente deverá receber tratamento de manutenção com aminossalicilato em dose superior a 2,4 g/dia.

RCU grave e fulminante

Estes pacientes apresentam risco real de morte e deverão ser internados para receber tratamento intensivo(72). O tratamento de escolha para eles é o corticoide por via parenteral (ex.: hidrocortisona, 100 mg, 3-4 vezes/dia, IV)(73). A avaliação da resposta ao corticoide deverá ser feita entre 3 e 7 dias(74) e o tratamento de resgate ou cirúrgico indicado na falha terapêutica. (Grau B)

Além do tratamento com corticoide, é importante: a) corrigir os distúrbios hidreletrolíticos, com especial atenção ao potássio e magnésio(75); b) pesquisar a toxina para o *C.difficile*; c) instituir dieta enteral(76); d) suspender qualquer anti-inflamatório, anticolinérgico, antidiarreico ou opioide que o paciente possa estar utilizando(75); e) realizar transfusão de sangue caso a hemoglobina esteja abaixo de 10 g/dL; e f) iniciar heparina subcutânea profilática(77). (Grau B)

A retossigmoidoscopia sem preparo, nesses casos, é segura e permite, além da confirmação da inflamação, afastar infecção por citomegalovírus.

Casos fulminantes, com ou sem megacólon tóxico, devem ser avaliados clínica e radiologicamente e acompanhados em conjunto com coloproctologista. Nesses casos, a terapia de resgate pode ser feita com ciclosporina IV(34;78) ou infliximabe(79;80). (Grau A) Ambas são eficazes e apresentam vantagens e desvantagens. A ciclosporina age mais rápido, mas apresenta maior número de efeitos colaterais, alguns deles graves e irreversíveis. Já a terapia com o infliximabe apresenta menos efeitos colaterais, mas o tempo de resposta parece ser mais longo. No entanto, não existe trabalho comparando diretamente a terapia de resgate com ciclosporina *versus* anti-TNF, o que impede uma escolha baseada em evidências científicas. Considerando a experiência atual com o infliximabe e os efeitos colaterais da ciclosporina, este consenso recomenda que a terapia de resgate inicial seja feita com o infliximabe, e a colectomia indicada na falha do tratamento de resgate com uma dessas medicações. A indicação de colectomia deve ser avaliada em 24-72 h; algumas vezes, pacientes muito graves e sem condições de aguardar o tempo necessário para a ação das medicações de resgate deverão ser tratados inicialmente com colectomia.

Todo paciente cujo tratamento de resgate tenha sido efetuado com sucesso deverá receber tratamento de manutenção com aminossalicilato oral (SSZ ou mesalazina), além do imunossupressor e/ou infliximabe, porém a perspectiva de preservação do cólon, no longo prazo, não é boa. (Grau C)

Proctite refratária

Uma pequena porcentagem dos pacientes com proctite inespecífica apresenta gravidade desproporcional à extensão macroscópica da doença e necessitará de medicamentos por via oral, incluindo os aminossalicílicos, corticoides sistêmicos, imunossupressores ou mesmo a terapia biológica. Nessa situação, é importante revisar os sintomas, o próprio diagnóstico de RCU, os tratamentos prévios e a sua aderência e ter um exame recente de colonoscopia com biópsias seriadas. Se os sintomas persistirem por mais de 4-8 semanas, apesar da estratégia terapêutica adequada, o tratamento deverá seguir o preconizado para a RCU extensa ou grave. (Grau C)

Recidiva precoce na DII

A decisão terapêutica difere nos pacientes com a primeira crise de agudização e nas demais crises, devendo-se considerar os tratamentos prévios, o tempo entre as recidivas e a frequência com que elas ocorrem. Assim, pacientes com recidiva em menos de 3 meses após desmame do corticoide deverão receber novamente o tratamento de indução e iniciar o imunossupressor oral (AZA ou 6-MP) no intuito de evitar futuras recaídas(25). (Grau B)

DII dependente de corticoide

São considerados dependentes de corticoides todos os pacientes que respondem ao tratamento com corticoide na fase aguda, mas recidivam durante a retirada do corticoide. Para manter a doença em remissão ou em baixa atividade, tais pacientes necessitam de doses variáveis de corticoide e frequentemente apresentam complicações com o uso prolongado do corticoide. Nesse grupo de pacientes o tratamento com imunossupressor(24;25;81) ou anti-TNF(40;43;44;80;82) está indicado no auxílio da retirada do corticoide (Grau A). Pacientes que não estão em uso de imunossupressor deverão receber AZA/6-MP ou MTX; naqueles que já utilizam essas medicações ou são intolerantes a elas, a terapia com anti-TNF está indicada.

DII refratária ao corticoide

São considerados refratários ao tratamento com corticoide aqueles que não respondem ao tratamento com corticoide sistêmico, com dose (0,75-1 mg/Kg/dia) e período (4-6 semanas) adequados e após exclusão de outras causas de complicações (ex.: abscessos, citomegalovírus, *C.difficile* etc.). Na abordagem terapêutica dos pacientes refratários ao corticoide, deve-se levar em consideração a gravidade da doença e lembrar que o tempo de ação do imunossupressor é mais longo (3-4 meses). Já o anti-TNF age mais rapidamente e é o tratamento de escolha nesses pacientes. Pacientes já em uso de imunossupressor deverão receber anti-TNF; no caso da RCU, deverá ser discutida a indicação cirúrgica. Muitos se beneficiam da terapia nutricional adjuvante por via enteral, preferencialmente. (Grau C)

Manifestações extraintestinais (83)

O pioderma gangrenoso poderá ser tratado com corticoide sistêmico, imunossupressor ou anti-TNF, nas doses prescritas normalmente para a doença de base. A doença de Crohn metastática, algumas vezes, apresenta gravidade maior que a própria doença de base e pode ser tratada com medicamentos de ação sistêmica, como os imunossupressores ou a terapia biológica. As manifestações articulares devem ser tratadas em conjunto com a doença de base, com escalonamento das medicações conforme a necessidade. Muitas vezes as manifestações extraintestinais são tão ou mais importantes que as manifestações intestinais e devem ser tratadas com as mesmas medicações, incluindo a terapia biológica, independentemente da atividade inflamatória luminal, como no caso de artrite axial (sacroileíte, espondilite anquilosante). (Grau C)

Gestantes

Este consenso considera a manutenção da remissão da doença durante a gestação o fator isolado mais importante para uma gestação sem intercorrências para a mãe e para a criança que irá nascer. Também é importante que a paciente engravide em uma fase de doença em remissão. Pacientes com DII apresentam maior prevalência de partos prematuros, maior chance de abortamento e de recém-nascidos de baixo peso, independentemente das medicações utilizadas(84;85) (Grau B). Pacientes em remissão que estão em uso de

sulfasalazina, mesalazina, azatioprina ou anti-TNF são considerados seguros e deverão ser mantidos durante todo o período da gestação. O MTX está contraindicado na gestação. A ciprofloxacina também deve ser evitada durante a gravidez, mas o metronidazol, por curto período, pode ser utilizado, evitando-se o seu uso antes do parto (3.º trimestre) (Grau C). Os corticoides, quando necessários, também poderão ser utilizados, tomando-se o cuidado com o possível aparecimento do diabetes.

O parto via vaginal deverá ser preferido, exceto no caso de bolsa ileoanal ou doença perianal ativa. A episiotomia poderá ser realizada.

Aspectos nutricionais na DII

Até 80-90% dos pacientes internados com DC e até 60-70% dos internados por RCU apresentam algum déficit nutricional. Esses valores caem para até 50-60% na DC e 40-50% na RCU, quando consideramos pacientes ambulatoriais. A via preferencial deve ser a enteral, ficando a nutrição parenteral reservada para os casos em que o paciente não puder receber a dieta enteral (ex.: obstrução intestinal). Dietas poliméricas (proteínas íntegras), oligoméricas (peptídeos) ou monoméricas (aminoácidos) são igualmente eficazes(86;87) (Grau A). A terapia nutricional enteral, em adultos, é inferior ao tratamento com corticoide na fase aguda e deve ser usada como medida adjuvante, no pré e no pós-operatório, podendo ser considerada em casos refratários de DII, particularmente DC. Em crianças e adolescentes, a terapia nutricional exclusiva pode ser usada como medida primária no tratamento da DC, evitando-se assim o uso de corticoides.

Probióticos

Estudos clínicos randomizados não favorecem o uso dos probióticos na DC(88-91); portanto, eles não são recomendados para essa condição (Grau B). O mesmo se aplica ao seu uso no pós-operatório da DC. Já na RCU, os estudos realizados demonstram benefício na terapia de manutenção. E.coli Nissle em concentração superior a 10^9 e o VSL#3 (10^{11}) são superiores ao placebo(92) e semelhantes aos aminossalicilatos na manutenção da remissão na RCU(93;94), constituindo uma alternativa para o tratamento de manutenção em pacientes intolerantes ou alérgicos aos aminossalicilatos (Grau B). Os probióticos também são eficazes no tratamento(95) e na prevenção da bolsite crônica(96) após proctocolectomia total com bolsa ileoanal.

Rastreamento para câncer de cólon

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon na DII: a) longa duração da doença; b) presença de colangite esclerosante primária associada; c) história familiar de câncer colorretal; d) doença extensa; e) história prévia de displasia colônica. (Grau C)

O rastreamento do câncer colorretal por colonoscopia na RCU (pancolite) está indicado após 8-10 anos de evolução e, na colite esquerda, após 12-15 anos de doença. O rastreamento deverá ser feito por colonoscopia a cada 3 anos na segunda década, 2 anos na terceira década e anualmente na quarta década da doença, com realização de biópsias dos 4 quadrantes de mucosa não inflamada a cada 10 cm, no cólon inteiro, associadas a biópsias de áreas suspeitas. Pacientes com colangite esclerosante primária tem alto risco de desenvolver câncer colorretal e, portanto, devem se submeter a colonoscopia com biópsias anualmente, logo após o diagnóstico. Pacientes com retite devem ser rastreados de maneira semelhante à população normal.

O achado de displasia de alto grau na fase de remissão da RCU, se confirmado, implicará em proctocolectomia total. (Grau C)

Na DC de cólon, apesar de não estabelecido, o rastreamento deve ser considerado também após 8-10 anos de evolução da doença. (Grau C)

Tratamento Cirúrgico

Princípios gerais de cirurgia na RCU

A decisão sobre a abordagem cirúrgica no paciente portador de doença inflamatória intestinal-DII, deve levar em consideração a opinião de gastroenterologista, do coloproctologista e do paciente.

Na RCU, a cirurgia deve ser reservada para os pacientes que não estejam apresentando boa resposta clínica à terapia medicamentosa. Além da intratabilidade clínica, outras indicações eletivas são: retardo do crescimento em crianças, manifestações extraintestinais-MEI (pioderma gangrenoso) e a presença de displasia de alto grau ou adenocarcinoma no segmento colorretal.

As indicações cirúrgicas de urgência na RCU são: hemorragia, obstrução intestinal, megacólon tóxico e perfuração intestinal.

O tratamento cirúrgico deve ser realizado após indicação conjunta do gastroenterologista e do coloproctologista, com a concordância do paciente.

O paciente deve ser informado e alertado previamente sobre a possibilidade da realização de ostomia durante o ato operatório.

No pré-operatório, a estomatoterapeuta ou o coloproctologista deverá marcar o local da colocação da ostomia.

A incisão mediana deverá ser a preferida, quando a laparotomia for necessária.

As opções técnicas de cirurgia (vantagens e desvantagens) deverão ser explicadas de forma clara para os pacientes com indicação eletiva. Nos casos de indicação de feitura de anastomose ileoanal com reservatório, o paciente deve ser alertado sobre a possibilidade de desenvolver bolsite.

O procedimento de escolha para os portadores de colite fulminante ou megacólon tóxico sem melhora com as medidas conservadoras deve ser a colectomia total, com sepultamento do reto e ileostomia terminal. Opção a essa técnica é a feitura de ileostomia terminal e da fístula mucosa.

Na presença de peritonite fecal ou purulenta (sépsis pélvica) a anastomose primária deve ser evitada, assim como nos casos de desnutrição severa.

A proctocolectomia total com ileostomia definitiva está indicada nos casos de doença universal (pancolite) associada a tumor de reto baixo e/ou incontinência fecal.

A principal indicação da retocolectomia total e feitura de anastomose ileoanal com reservatório (bolsa ileal) é a intratabilidade clínica.

A incidência de disfunção sexual na cirurgia de bolsa ileal é menor que nos casos de ressecção do reto por tumor.

As principais desvantagens da colectomia total com ileorretoanastomose são: risco de câncer retal, recidiva alta da doença e necessidade de seguimento ambulatorial cuidadoso.

Se foi utilizado corticoide nos quatro meses que antecederam a cirurgia, durante a operação deve ser realizada a infusão endovenosa de hidrocortisona.

A abordagem por videolaparoscopia deve utilizada em casos selecionados, evitando-a nos casos complexos.

O risco de malignização está aumentado em portadores de RCU com mais de dez anos de evolução, principalmente nos casos de pancolite e doença de início precoce.

A colonoscopia para vigilância da doença universal deve ser realizada a cada três anos na segunda década, dois anos na terceira década e anualmente a partir da quarta década de vida.

Na presença de displasia grave, deve-se revisar a lâmina; se positiva, o tratamento cirúrgico está indicado.

Pacientes com colangite esclerosante primária representam um subgrupo com maior risco de colangiocarcinoma e de câncer colorretal, devendo realizar a colonoscopia anualmente.

Princípios gerais de cirurgia na doença de Crohn

O tratamento cirúrgico da doença de Crohn deve levar em consideração a localização, a gravidade dos sintomas (atividade) e o estado nutricional do paciente.

A indicação cirúrgica deve ser decidida de comum acordo entre gastroenterologista, coloproctologista e paciente.

No pré-operatório, o paciente deve ser alertado sobre a possibilidade da realização de ostomia.

A demarcação do local da colostomia deve ser realizada no período pré-operatório por estomatoterapeuta ou por coloproctologista.

Se foi utilizado corticosteroide nos seis meses que antecedem a cirurgia, durante a operação e no pós-operatório, os pacientes deverão ser medicados com a droga como prevenção de insuficiência adrenal aguda.

Corticosteroide em altas doses e por tempo prolongado é a única droga que interfere negativamente com o resultado cirúrgico.

Perda ponderal maior que 15% do peso em 3 meses e hipoalbuminemia ($< 2,5$ g/dl) são fatores de risco para complicações cirúrgicas.

A incisão mediana deve ser de escolha nos pacientes que requerem laparotomia, tanto nos casos eletivos quanto de urgência.

A ressecção por videolaparoscopia não deve ser realizada em doenças de maior complexidade e com cirurgias prévias, devendo ser reservada para casos selecionados.

As principais indicações de cirurgia eletiva são: intratabilidade clínica, retardo do crescimento, manifestações extraintestinais-MEI, displasia de alto grau, presença de adenocarcinoma, obstrução intestinal, suboclusão intestinal refratária, fístulas internas e externas, massa abdominal palpável e doença perianal.

As ressecções intestinais na doença de Crohn devem ser limitadas à região macroscopicamente comprometida (ressecção econômica).

Quando a doença está localizada no intestino delgado, duas técnicas devem ser preferidas: enteroplastia ou ressecção econômica.

Nos casos de múltiplas estenoses no intestino delgado, localizadas num segmento curto, a ressecção primária constitui a melhor opção terapêutica.

Deve ser dada preferência para a anastomose látero-lateral mecânica ou manual, pois apresenta menores índices de recidiva sintomática que a término-terminal.

Deve-se evitar drenos na cirurgia da DC.

Na DC ileal ou ileocecal com obstrução intestinal deve-se realizar a ressecção com anastomose látero-lateral mecânica; em casos selecionados de estenose segmentar anular, pode-se utilizar enteroplastia.

A biópsia com congelação é desnecessária quando se realiza enteroplastia.

A enteroplastia não têm índices de deiscência maiores que a ressecção intestinal com anastomose L-L mecânica.

Na ileíte aguda grave (com estenose, mesenterite, paniculite), recomenda-se a ressecção com ileo-ascendente anastomose látero-lateral mecânica.

Na ileíte aguda com discreto processo inflamatório associado a apendicite, deve-se realizar apendicectomia. Se apêndice normal, nada deve ser ressecado, sendo que nos pacientes com dificuldade de seguimento ambulatorial a apendicectomia é o tratamento indicado.

Na presença de abscesso intraperitoneal, sempre que possível deve-se realizar a punção diagnóstica e esvaziadora guiada por imagem, associada a antibioticoterapia, sendo a cirurgia realizada em um segundo tempo.

Na presença de fístula abdominal interna (entero-vesical ou colo-vesical) ou externa (entero-cutânea ou colo-cutânea), a conduta de eleição é a laparotomia com ressecção de segmento acometido.

Deve-se evitar a realização de ileostomia em alça sem a ressecção (como cirurgia isolada) para o tratamento da pancolite de Crohn e doença perianal.

Nos casos de doença segmentar localizada no cólon (< de 1/3 ou ¼ do cólon comprometido) e sem doença perianal concomitante, a colectomia parcial deve ser o tratamento de escolha.

Quando dois segmentos separados do cólon estão afetados por DC ativa, e na ausência de doença perianal concomitante, a colectomia total com ileorretoanastomose-IRA é a melhor opção terapêutica.

Na colite esquerda grave, o tratamento deve ser a colectomia total.

A anastomose primária deve ser evitada nos casos de sépsis peritoneal e pélvica, assim como nos casos de desnutrição grave.

Estenoplastias devem ser evitadas no cólon.

A bolsa ileal não deve ser indicada rotineiramente na DC, apenas em casos selecionados (pancolite grave em jovens que recusam a ostomia e não têm doença perianal).

As indicações de cirurgia de urgência na DC são: abdome agudo obstrutivo, hemorragia grave e persistente, perfuração intestinal, megacólon tóxico e ileíte aguda.

Nos casos de megacólon tóxico refratário às medidas conservadoras (hidrocortisona, ciclosporina e terapia biológica), a cirurgia indicada é colectomia total sem feitura de anastomose. A reconstrução deve ser realizada com o sepultamento do reto ou fístula mucosa e feitura de ileostomia terminal.

A dilatação endoscópica de estenoses na DC está associada a altas taxas de complicações.

A doença anal e perianal deve ser tratada com cirurgia apenas quando sintomática.

Na DC anorretoperineal grave, a oxigenioterapia hiperbárica é uma opção útil, podendo ser associada a antibióticos, imunossupressor e anti-TNF.

A cirurgia na DC anorretoperineal deve ser conservadora, com drenagem de abscessos e colocação de sedenho, sempre em associação com medidas clínicas. As esfínterotomias devem ser evitadas. Não tratar a doença perianal grave apenas com ostomia.

PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA

Os principais fatores de risco para a recorrência pós-operatória são: tabagismo, pancolite, doença extensa de delgado, doença perianal fistulizante e ausência de terapia medicamentosa complementar.

Deve-se orientar a suspensão do tabagismo de forma veemente e precoce, ajudando-se o paciente a alcançar esse objetivo.

No pós-operatório de doença de Crohn de íleo terminal, recomenda-se a realização de colonoscopia entre 6 e 12 meses após a cirurgia, tendo o escore de Rutgeerts(97) como base para a conduta terapêutica, a saber: i0 - ausência de lesão ileal; i1 - < 5 úlceras aftoides menores que 5 mm; i2 - > 5 úlceras aftoides intercaladas por mucosa normal OU lesões maiores focais OU lesões confinadas à anastomose ileocólica, menores que 1 cm; i3 - ileíte aftoide difusa com inflamação difusa da mucosa; i4 - ileíte difusa com úlceras maiores, nodularidade e/ou estenose. Pacientes com doença de Crohn encaminhados para cirurgia de ressecção com anastomose ileocólica de ALTO risco para recorrência pós-operatória (ex.: < 30 anos, tabagista, doença penetrante, ressecção(ões) prévia(s), > 100 cm de ressecção, uso de corticoide nos últimos 3 meses, doença de curta duração) devem receber metronidazol por 3 meses em conjunto com AZA ou 6-MP nas doses habituais; AZA ou 6-MP podem ser iniciadas ao redor de 2 semanas após a cirurgia. Colonoscopia deve ser realizada 6-12 meses após, e aplicado o escore de Rutgeerts: nos casos i0 a i2, recomenda-se manter AZA ou 6-MP; nos casos i3 ou i4, a terapia biológica deve ser considerada. O acompanhamento colonoscópico pode ser feito a cada 1-2 anos. Recomenda-se que pacientes com BAIXO risco de recorrência pós-operatória (os não incluídos no grupo de alto risco) permaneçam sem medicação. Colonoscopia deve ser realizada 6-12 meses após, e a classificação de Rutgeerts aplicada. Casos i0 a i2 podem permanecer sem medicação; nos casos i3 ou i4 recomenda-se a introdução de AZA ou 6-MP nas doses habituais. Colonoscopia de controle, em seguida, a cada 1-2 anos(98-101) .

Bolsites

Crises de bolsites aumentam com o período de seguimento pós-operatório.

Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes submetidos a cirurgia de bolsa ileal por RCU vão desenvolver bolsites após 10 anos de seguimento.

O diagnóstico de bolsite deve ser feito em bases clínicas, endoscópica e histológica.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com cufite, sépsis pélvica e síndrome da bolsa irritável.

Metronidazol na dose de 400 mgr., três vezes ao dia, por duas semanas, é o tratamento de eleição. Na intolerância, deve-se tratar com ciprofloxacina 500 mg, duas vezes ao dia, por duas semanas.

Se antibióticos forem ineficientes, pode-se utilizar corticosteroides ou mesazalina.

Quadro 1 - Classificação da retocolite ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica da inflamação (avaliação colonoscópica)

RCU distal	Proctite – inflamação da mucosa retal até 15 cm da linha denteada Proctossigmoidite – inflamação da mucosa até 25-30 cm da linha denteada
RCU esquerda	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente, até o cólon transverso distal)
Pancolite	Inflamação da mucosa estendendo-se até o cólon transverso proximal e adiante

Quadro 2 - Classificação da retocolite ulcerativa inespecífica (RCU) quanto à gravidade do surto agudo (Truelove & Witts) (102)

	Leve	Moderada	Grave
1. Número de evacuações/dia	≤ 4	5	≥6
2. Sangue vivo nas fezes	±	+	++
3. Temperatura (°C)	Normal	Valores intermediários	Temp. média noturna > 37,5° C ou ≥ 37,8° C em 2 dias, dentro de 4 dias
4. Pulso (bpm)	Normal	Intermediário	> 90 bpm
5. Hemoglobina (g/dL)	> 10,5	Intermediária	≤ 10,5
6. VHS* (mm,1.ªhora)	≤30	Intermediária	> 30

VHS = velocidade de hemossedimentação

Quadro 3 - Classificação de Montreal para a doença de Crohn (6)

1. Idade do diagnóstico: () A1 < 16 anos () A2 entre 17 e 40 anos () A3 > 40 anos
2. Localização: L1 ileal L2 colônica L3 ileocólica L4 doença TGI superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando houver, concomitantemente, doença envolvendo o TGI superior)
3. Comportamento: B1 – Não estenosante, não penetrante B2 – Estenosante B3 – Penetrante p – modificador de doença perianal (é acrescentado a B1-B3 quando houver doença perianal concomitante)

Quadro 4 - Principais manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal, sua frequência e relação com atividade da doença. RCU = retocolite ulcerativa inespecífica; CEP = colangite esclerosante primária; + = relação com atividade inflamatória da doença; - = sem relação com atividade da doença

MANIFESTAÇÕES	RCUI	CROHN	RELAÇÃO COM ATIVIDADE DA DOENÇA
Reumatológicas			
• Artralgia/artrite	6 – 30%	15 – 35%	+
• Sacroileíte	5 – 15%		-
• Espondilite anquilosante	1 – 6%		-
Dermatológicas			
• Aftas orais	4 – 25%	10 – 30%	+
• Eritema nodoso	2 – 5%	até 15%	+
• Pioderma gangrenoso	1 – 5%	1 – 2%	+ ou -
Oftálmicas			
• Episclerite	2 – 4%		+
• Uveíte	0,5 – 3,5%		+ ou -
Hepatobiliares			
• CEP	2 – 8%	1 – 2%	+ ou -
• Colelitíase	—	15 – 30%	-
Nefrológicas			
• Nefrolitíase	2 – 5%	5 – 20%	-
• Amiloidose	rara (1%)		-

Quadro 5 - Índice de atividade (IA) inflamatória na doença de Crohn (DC) (conhecido como CDAI = "Crohn's Disease Activity Index")

	MULTIPLICADO POR
1) Número de evacuações líquidas na última semana	2
2) Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
3) Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4). Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
4) N.º de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: a) Artralgia/artrite; b) Irite/uveíte; c) Eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais; d) Fissura anal, fístula ou abscesso; e) Outras fístulas; f) Febre	20 (valor máximo = 120)
5) Consumo de antidiarreico (Não = 0; Sim = 1)	30
6) Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
7) "Déficit" de hematócrito: homens: 47-Ht; mulheres: 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	6
8) Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1
<p>Soma total (IA da doença de Crohn) = < 150 = Remissão 150 - 250 = Leve 250 - 350 = Moderada > 350 = Grave</p> <p>* Peso esperado ou ideal = Altura (m)² x 25,5 = ____ kg (homens) Altura (m)² x 22,5 = ____ kg (mulheres)</p>	

Referências

- (1) Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(7):521-533.
- (2) Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115(1):182-205.
- (3) Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll" ? *World J Gastroenterol* 2006; 12(12):1829-1841.
- (4) Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(7):390-407.
- (5) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369(9573):1641-1657.
- (6) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6):749-753.
- (7) Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439-444.
- (8) Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):940-987.
- (9) Ng SC, Kamm MA. Review article: new drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7):815-829.
- (10) Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7):762-769.
- (11) Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132(1):66-75.
- (12) Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
- (13) Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassull M, Tan TG, Dignass A et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54(7):960-965.
- (14) Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(10):979-994.
- (15) Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102(5):1647-1653.
- (16) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98(4):811-818.
- (17) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35(3):360-362.
- (18) Kjeldsen J. Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisolone. The rate of remission, the need for surgery, and the effect of prolonging the treatment. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(9):821-826.
- (19) Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Jr., Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2):870-882.
- (20) Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(13):836-841.
- (21) Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331(13):842-845.
- (22) Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006; 176(1):640-651.
- (23) Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111(8):1133-1145.

- (24) Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
- (25) Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi PG. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(1):47-53.
- (26) Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
- (27) Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7):1783-1800.
- (28) Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Perez-Calle JL, Vera I et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(5):623-628.
- (29) Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118(6):1018-1024.
- (30) Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128(7):1812-1818.
- (31) Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332(5):292-297.
- (32) Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(22):1627-1632.
- (33) Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3150-3156.
- (34) Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125(4):1025-1031.
- (35) Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008; 372(9632):67-81.
- (36) Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58(4):501-508.
- (37) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):621-630.
- (38) Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(11):602-610.
- (39) Pallotta N, Barberani F, Hassan NA, Guagnozzi D, Vincoli G, Corazzari E. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(12):1885-1890.
- (40) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317):1541-1549.
- (41) Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(11-12):1509-1520.
- (42) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2):323-333.
- (43) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1):52-65.
- (44) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56(9):1232-1239.
- (45) D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613):660-667.
- (46) Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134(7):1861-1868.
- (47) Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000296.

- (48) Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000296.
- (49) Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med* 1998; 339(6):370-374.
- (50) Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT et al. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3):649-653.
- (51) Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(5):379-388.
- (52) Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003715.
- (53) Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Gastroenterology* 1993; 104(2):435-439.
- (54) Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86(2):249-266.
- (55) Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Bechtel JM, Best WR, Kern F, Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2):847-869.
- (56) Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32(9):1071-1075.
- (57) Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A 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(2):328-332.
- (58) Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C, Miehsler W, Waldhoer T, Wehkamp J et al. NOD2/CARD15 gene variants are linked to failure of antibiotic treatment in perianal fistulating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1197-1202.
- (59) Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(11-12):1113-1120.
- (60) Felley C, Mottet C, Juillerat P, Pittet V, Froehlich F, Vader JP et al. Fistulizing Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76(2):109-112.
- (61) West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12):1329-1336.
- (62) Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4):862-869.
- (63) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(6):1053-1057.
- (64) Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40(6):775-781.
- (65) Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(10):1867-1871.
- (66) Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42(2):195-199.
- (67) Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(3):293-300.
- (68) Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2478-2485.
- (69) Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(4):210-218.
- (70) LENNARD-JONES JE, LONGMORE AJ, NEWELL AC, WILSON CW, JONES FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1:217-222.
- (71) TRUELOVE SC, WATKINSON G, DRAPER G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; 2(5321):1708-1711.

- (72) Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005; 75-76:131-144.
- (73) TRUELOVE SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1(7866):1067-1070.
- (74) Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(1):103-110.
- (75) Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2363-2371.
- (76) Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2):227-232.
- (77) Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(7):617-628.
- (78) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(26):1841-1845.
- (79) Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128(7):1805-1811.
- (80) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462-2476.
- (81) Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003459.
- (82) Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1054-1061.
- (83) Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(11):1424-1429.
- (84) Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56(6):830-837.
- (85) Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133(4):1106-1112.
- (86) Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6):744-753.
- (87) Berni CR, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38(6):381-387.
- (88) Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D et al. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2):385-389.
- (89) Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51(3):405-409.
- (90) Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4:5.
- (91) Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):135-142.
- (92) Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11):1567-1574.
- (93) Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53(11):1617-1623.
- (94) Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9179):635-639.
- (95) Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(12):2075-2082.

- (96) Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124(5):1202-1209.
- (97) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99(4):956-963.
- (98) Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(3):463-472.
- (99) D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135(4):1123-1129.
- (100) Ng SC, Kamm MA. Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4):1029-1035.
- (101) Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36):5540-5548.
- (102) TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2(4947):1041-1048.