



Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

Artigo tipo “Case Report”

Título: Doença de Crohn – Caso Clínico

Aluna: Ana Rita Guerreiro Cabrita Correia

Orientador: Prof. Doutor F. Castro Poças

Ano lectivo 2009/2010

Resumo

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal transmural, que pode afectar qualquer segmento do tubo digestivo, cuja etiologia permanece desconhecida. Os dois maiores desafios da doença de Crohn são o diagnóstico e o tratamento. Este último, tem como objectivo final, proporcionar uma melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, de 37 anos, fumador, com doença de Crohn ileocólica e anal, diagnosticada aos 23 anos. Apresentou-se com dor abdominal e anal diarreia, rectorragias e supuração anal. Ao exame proctológico eram visíveis: abscesso perianal e fissura anal. A colonoscopia e biópsia das lesões confirmaram o diagnóstico. A doença evoluiu com múltiplas agudizações e intensa doença perianal. Foi submetido à drenagem cirúrgica de abscesso isquio-rectal e perianal. Percorreu diversas opções de terapêutica médica, tendo finalmente alcançado, com metotrexato, a remissão clínica, mas não a remissão histológica.

Discussão: O número de casos de doença de Crohn tem vindo a aumentar gradualmente no nosso país. O único factor de risco que o doente apresentava para desenvolver a doença, era o facto de ser fumador, o que demonstra que muitos outros factores, implicados na doença, estão ainda por descobrir. O diagnóstico da doença de Crohn deve incluir uma anamnese detalhada e um exame físico completo, associados a exames endoscópicos, histológicos, e, se necessário, a exames radiológicos. O principal diagnóstico diferencial é com a colite ulcerosa. Existem diversas opções terapêuticas actualmente ao dispor do clínico, desde anti-inflamatórios, passando pelos imunomoduladores e terminando nos agentes biológicos. Quando não se obtém resposta, a cirurgia pode ser uma opção. O doente percorreu todas estas opções terapêuticas, com diferentes respostas.

Conclusão: A doença de Crohn tem um percurso imprevisível. No entanto, intervenções cada vez mais precoces podem mudar a sua história natural. O abandono tabágico será um objectivo a atingir a curto prazo neste doente. Acrescentar infliximab à terapêutica com metotrexato, será uma possibilidade futura. Com base na sua história clínica podemos dizer que o seu prognóstico será reservado.

Palavras-Chave

Doença de Crohn; fístulas perianais; tratamento; corticodependência; 5-ASA; azatriopina; infliximab; metotrexato;

Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crónica que afecta primariamente o tracto gastrointestinal. O curso clínico da doença caracteriza-se por múltiplas agudizações e remissões. Apesar da etiologia permanecer desconhecida, alguns factores genéticos, ambientais e a própria flora intestinal do indivíduo parecem interagir para desencadear a doença. A DC pode afectar qualquer segmento do tracto digestivo, desde a boca ao ânus, mas tem maior afinidade para o segmento distal do intestino delgado (*ileon* terminal) e segmento proximal do intestino grosso. A inflamação na DC é geralmente descontínua ao longo do eixo longitudinal do intestino, podendo contudo atingir todas as camadas.

A incidência da DC tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Estima-se que não seja apenas devido a uma melhoria nas capacidades diagnósticas, com detecção de casos menos graves, mas também por uma possível exposição a novos factores ambientais, consequência de alterações no estilo de vida das populações.

Os dois maiores desafios da DC são o diagnóstico e o tratamento. O primeiro porque existe um largo espectro de manifestações clínicas e não existe um método de diagnóstico *gold standard*. O segundo representa um desafio, uma vez que existem diversas modalidades terapêuticas disponíveis, com respostas diferentes de indivíduo para indivíduo. Uma vez que nenhuma das opções terapêuticas atingiu a cura definitiva até ao momento, o principal objectivo da terapia será induzir e manter a remissão da doença. Permitindo com isso, um alívio sintomático, com diminuição do impacto na qualidade de vida dos doentes.

O caso clínico aqui analisado, é um exemplo de como o diagnóstico pode ser rapidamente feito, se o médico estiver alerta para os sinais e sintomas do paciente, e utilizar os meios auxiliares de diagnóstico adequados para o confirmar. Podemos ainda constatar, como o alívio sintomático pode ser um objectivo difícil de atingir, mesmo utilizando terapêuticas de primeira linha, com provas de eficácia documentadas na literatura e prática clínica. Ao longo do curso da doença, o doente em estudo percorreu várias opções terapêuticas, mas com pouca resposta, na maior parte dos casos. Este caso demonstra como o curso da DC pode ser difícil de prever.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, caucasiano, 37 anos, casado, natural e residente em Gondomar, canalizador, com DC ileocólica e anal, diagnosticada em 1996 (23 anos). Apresentou-se com dor abdominal, em moedeira, de baixa intensidade, localizada no quadrante inferior direito (QID), que aliviava com a defecação e sem factores desencadeantes, com cerca de dois meses de evolução. Apresentava também diarreia, rectorragias e supuração anal, acompanhados de falsas vontades. Durante a defecação surgia tenesmo e dor anal. Náuseas e anorexia, desde a mesma altura. Ao exame proctológico, na apresentação, era visível um abcesso perianal e fissura anal, com emissão de pús. Realizou colonoscopia que foi fortemente sugestiva de DC: “*ileon terminal com mucosa erosionada e exsudativa; cego e cólon ascendente com múltiplas erosões aftóides, com mucosa circundante hiperemiada; cólon descendente e recto com erosões aftóides*”.

Sem história familiar de DC e saudável até ao momento do início da sintomatologia. Tinha hábitos tabágicos, que manteve ao longo do percurso da doença. Estes, difíceis de quantificar por incongruência do seu discurso, consulta após consulta.

Apresentou múltiplas agudizações da sua doença (cerca de 10 em 14 anos). Estas caracterizavam-se por um aumento do número de dejeções (superiores a 10/dia), dor anal e abdominal no QID, supuração anal, náuseas, anorexia, perda ponderal e por vezes febre. Ao exame físico apresentava dor à palpação abdominal no QID e ao exame proctológico apresentava vários orifícios fistulosos (2-3), com supuração abundante, por vezes com abscessos (perineais, nadegueiros e anais). Mesmo nos períodos em que melhorava das exacerbações, e ficava sem qualquer outra sintomatologia, mantinha quase constantemente a supuração anal.

Devido às múltiplas agudizações foi necessário o uso prolongado de corticóides: de Dezembro 1996 a Janeiro de 1999 e de Junho de 2002 a Maio de 2003. Na maioria das vezes em que era tentado o desmame, a doença recorria.

A supuração anal intensa muito arrastada, levou a longos períodos de antibioterapia (metronidazol e ciprofloxacina). Realizou drenagem cirúrgica de abcesso isquio-rectal e perianal, em 2000 e 2001, respectivamente.

Inicialmente foi medicado com 5-ASA que manteve ao longo dos 14 anos. Iniciou Azatriopina (150mg/dia) em Abril de 2000, tendo desenvolvido um mês depois uma pancreatite aguda, com necessidade de internamento hospitalar.

Em Agosto de 2000, iniciou infusões de Infliximab que manteve até Setembro de 2001. Obteve resposta favorável a esta terapia, com melhoria da sintomatologia, embora mantivesse sempre a supuração anal. Como complicação desenvolveu candidíase oral e o aparecimento de fissuras na língua e nos lábios. A biópsia das lesões não demonstrou alterações relevantes.

Iniciou tratamento com metotrexato em Outubro de 2001, com a dose de 7,5 mg, por semana, *per os* (PO); subiu gradualmente para 12,5mg, por semana. Após o início do metotrexato, verificou-se uma diminuição das agudizações, com o doente a referir que nunca se tinha sentido tão bem.

Desde Dezembro de 2004 que se encontra em remissão clínica, incluindo ausência de supuração anal, referindo apenas, aparecimento intermitente de ardência e dor na língua. Repetiu colonoscopia em Fevereiro de 2008, que tinha como conclusão: “DC em actividade moderada”. Em Abril do mesmo ano iniciou escalada terapêutica de metotrexato. Foi mudada a via de administração para via parentérica, segundo o esquema clássico: 25 mg por semana, intramuscular (IM), durante 16 semanas, com redução de dose progressivamente. A colonoscopia de Novembro de 2009 concluiu: “colite de Crohn e fístulas perianais”; histologicamente mostrava um infiltrado inflamatório leve e inespecífico. Em Fevereiro deste ano (2010), continuava clinicamente bem, a fazer 15 mg, de metotrexato IM por semana.

Discussão

Epidemiologia: A DC é diagnosticada mais frequentemente entre os 15 e os 30 anos, apesar de poder afectar qualquer faixa etária. O doente em estudo tinha 23 anos na altura do diagnóstico. Em relação ao género, o risco de desenvolver DC é muito semelhante em ambos os sexos, com ligeiro predomínio do sexo feminino (F:M-1,2:1)^[1]. Em termos geográficos parece existir uma tendência para a prevalência da doença ser mais elevada nas latitudes a norte, tanto na Europa como na América do Norte^[1]. Os países com maior prevalência são a Dinamarca e o Reino Unido (214 a 243 casos/100 000 habitantes)^[2]. A DC é pouco frequente em populações asiáticas e nos países menos desenvolvidos, como países do continente africano, exceptuando a África do Sul^[1]. Esta grande diferença pode estar enviesada em consequência de um fraco acesso aos cuidados de saúde nestes países. No entanto, o que se pensa é que factores relacionados com o estilo de vida das populações, sejam preponderantes para o desenvolvimento, ou não, de DC. Em Portugal um estudo realizado pelo GEDII (grupo

de estudo para as DII), concluiu que a incidência de DC subiu de 43 casos/100 000 habitantes em 2003, para 73 em 2007^[2]. Fazendo uma estimativa com base nestes dados, podemos prever que o nosso país se encontra a meio caminho, entre os países com maior prevalência, e os países com menor prevalência. No entanto, com uma tendência em direcção ao grupo de maior prevalência. Este estudo acrescenta controvérsia à discussão acerca do gradiente norte-sul. Sendo Portugal um país do sul da Europa, seria eventualmente esperado que a prevalência não fosse tão elevada.

Factores de risco: Um dos factores que aumenta o risco de desenvolver DC é a existência de familiares em primeiro grau com a doença, especialmente irmãos. Este facto demonstra o papel da genética na expressão da doença. Por outro lado a DC foi associada a um estatuto económico elevado^[3]. O que pode justificar o maior número de casos de DC nos países com melhores condições económicas. Provavelmente, relacionado com a baixa exposição a diversos antigénios ambientais no decorrer da infância. Dos factores externos que parecem contribuir para a manifestação da doença, os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), são considerados não só um factor precipitante de novos casos, como potenciais responsáveis pelas exacerbações. O tabagismo é o factor ambiental com maior ligação às DII^[4]. Se por um lado na colite ulcerosa parece ter algum efeito protector, na DC existe um aumento da prevalência da doença entre fumadores, estes têm geralmente uma taxa de cirurgia mais elevada e estão em maior risco de recorrência após a ressecção^[4]. O stress é o outro factor que tem sido relacionado com as exacerbações da doença. No entanto até ao momento não foi demonstrado que esta relação exista verdadeiramente^[5]. O doente aqui estudado tinha um estatuto socioeconómico médio/baixo, não tinha nenhum caso familiar de DC e não fazia o uso de AINE's. À partida, o único factor de risco conhecido que apresentava, era o facto de ser fumador. Deste modo, pode-se concluir que outros factores externos, ainda por descobrir, estarão implicados na expressão da doença, quando presentes num indivíduo que, provavelmente, seria geneticamente susceptível.

Diagnóstico e evolução da doença: As apresentações da doença podem ser muito variáveis, dependendo da localização no tracto gastrointestinal e da intensidade da inflamação. É muito importante uma história clínica detalhada e um exame físico completo. O sintoma mais frequente entre pacientes com DC é a diarreia^[1], que o doente em estudo relatava desde a apresentação. O aumento da frequência de dejeções e a diminuição da consistência das fezes é resultado de alterações na função da mucosa e

motilidade intestinal. A dor intermitente em cólica, pode sugerir obstrução do intestino delgado por doença ileal, que muitas vezes é acompanhada por sintomas gerais como anorexia e náuseas, apesar de muito pouco específicos^[1]. No entanto a doença ileal, com um marcado componente inflamatório, pode apresentar-se com aumento do número de dejectões de fezes moles, febre, anorexia e perda ponderal significativa, como reportava o doente. O sintoma típico de envolvimento do cólon (mais frequentemente o cólon direito) é a diarreia acompanhada de sangue vermelho vivo nas fezes^[1], como no doente analisado.

Apesar de grande parte dos doentes com DC ter pouco ou nenhum atingimento do recto, a proctite também pode ser uma forma de apresentação inicial. A doença perianal é uma forma de apresentação frequente da DC e acarreta elevada morbilidade. Tipicamente manifesta-se por dor local e supuração. Os achados perianais podem ser: fístulas perianais, lesões da pele adjacente e lesões do canal anal^[1]. A incidência cumulativa das fístulas perianais na DC varia entre 20 e 25%^[6]. A doença perianal pode preceder as manifestações intestinais da doença, mas o mais comum é o seu aparecimento simultâneo com a doença intestinal, sobretudo quando há envolvimento do recto^[1,7]. As fístulas são exemplo da natureza transmural da inflamação que ocorre na DC. As lesões da pele podem ser úlceras superficiais, abscessos e maceração. As lesões do canal anal incluem fissuras, úlceras e estenoses^[1].

Existem algumas apresentações de DC pouco frequentes como doença gastroduodenal, doença esofágica e do apêndice, que o doente até ao momento não desenvolveu.

De grosso modo podemos dividir o comportamento da DC em duas categorias: doença agressiva fistulizante e doença cicatrizante indolente, com formação de estenoses. No entanto alguns pacientes parecem não desenvolver nenhum dos dois tipos de doença durante um longo período de tempo, e outros parecem ter características dos dois tipos de comportamento^[1].

As fístulas podem ser perianais, fístulas de um segmento do tracto gastrointestinal para outro, ou para órgãos adjacentes ao tracto digestivo. Estima-se que cerca de 1/4 dos doentes com DC desenvolva um abscesso intrabdominal em qualquer altura das suas vidas^[1]. O ponto de partida, para uma correcta abordagem à doença perianal, é um exacto diagnóstico das lesões. Isto requer um exame proctológico minucioso, com atenta exploração da região anal e perianal. Um exame inadequado, que não detecte

eventuais lesões ocultas (abscessos ou trajectos fistulosos), pode condicionar a persistência ou recorrência das lesões. Se for necessário complementar o estudo da doença perianal, deve-se recorrer a outras ferramentas diagnósticas, como ressonância magnética ou ecografia endoanal^[6].

As estenoses são outra complicação característica da DC. São representativas de um longo período de inflamação, podendo ocorrer em qualquer segmento do tracto digestivo. As estenoses não ocorrem em todos os doentes e tendem a recidivar no local da anastomose, em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica.

O paciente em estudo parece até ao momento ter doença apenas com comportamento fistulizante, uma vez que ainda não foram observadas características sugestivas de doença estenosante. Apesar das inúmeras fístulas e fissuras desenvolvidas, estas foram até ao momento restringidas à zona anal e perianal, consequentemente com formação de abscessos limitados a essa área. No entanto, a doença perianal arrastada ao longo de 8 anos, teve um impacto muito negativo na sua qualidade de vida.

Assim, com base nos sintomas de apresentação do doente, ou que surgiram durante as agudizações, é provável que houvesse doença inflamatória ileocólica, doença fistulizante anal e perianal. As lesões de estomatite que mais tarde surgiram na boca, podem ter sido um efeito lateral da medicação. No entanto não se pode descartar um possível atingimento da mucosa oral.

Estima-se que actualmente o atraso do diagnóstico na DC, com a evolução do conhecimento acerca da doença e a melhoria dos meios de diagnóstico ao dispor da clínica, seja de 1 ano, após o início dos sintomas^[1]. No caso do doente em estudo, o diagnóstico foi feito cerca de 3 meses após o início dos sintomas, o que se enquadra no previsto pelos últimos estudos.

Cerca de 1/4 dos doentes terão manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal. Destas as mais comuns são as manifestações músculo-esqueléticas e hepatobiliares^[8]. O doente em questão até ao momento não desenvolveu qualquer manifestação extraintestinal.

A DC tem várias formas de apresentação. Deve entrar sempre como alternativa de diagnóstico na presença de diarreia e dor abdominal, especialmente quando esta última se localiza no QID, como era o caso do doente estudado. Evidências de inflamação e ulceração intestinal nos exames endoscópicos ou a existência de uma fístula a partir do

tracto gastrointestinal, também são muito a favor de DC. A DC pode simular uma apendicite aguda. Finalmente, é importante na presença de diarreia e febre, descartar uma gastroenterite infecciosa. Apesar destes e outros diagnósticos diferenciais, necessitarem de ser sempre descartados, o principal diagnóstico diferencial é com colite ulcerosa. O diagnóstico diferencial pode ser difícil na apresentação inicial da doença, principalmente se só houver atingimento do cólon^[1,9]. Por outro lado nalguns doentes o factor tempo é preponderante para que as características distintivas entre as duas doenças sejam evidentes. Estima-se que uma reclassificação em DC ou colite ulcerosa, ocorra em 10% dos casos nos dois primeiros anos após o diagnóstico^[1]. O doente aqui apresentado é exemplo de que pode ser fácil estabelecer o diagnóstico de DC, quando o clínico pensa nesta entidade como uma possibilidade. Diferenciar de colite ulcerosa não foi difícil, uma vez que existia envolvimento do íleo e doença perianal fistulizante, ambos muito raros na colite ulcerosa. No entanto, é preciso lembrar que nem sempre é assim e que não existe um sinal, sintoma ou achado em meio auxiliar de diagnóstico, que possa por si só confirmar inequivocamente a doença. Por isso é necessário conjugar a clínica com evidências radiológicas, endoscópicas e histológicas^[1]. Depois de ter sido suspeitado como possível caso de DC pelos sintomas apresentados e exame físico, principalmente o exame proctológico, o diagnóstico do caso estudado foi confirmado pelos achados endoscópicos e histológicos obtidos através da biópsia. A marca histológica da DC são áreas de inflamação intestinal focal. Na colonoscopia podem ser visíveis úlceras aftosas, que geralmente, se encontram rodeadas por um halo de eritema e têm dimensões de até 3 mm^[1,10]. No intestino delgado estas lesões consideradas lesões precoces da DC, surgem mais frequentemente sob os agregados linfóides. No cólon, as úlceras aftosas podem ocorrer sem uma erosão central visível à colonoscopia e associadas a complexos linfoepiteliais. Elas representam áreas de activação imune focal. Os granulomas apesar de altamente característicos da DC, nem são exclusivos da DC, nem são encontrados universalmente nos doentes com DC. A sua prevalência varia desde cerca de 15% nas séries endoscópicas, até 70% nas séries cirúrgicas^[1]. Com o evoluir da doença, as aftas podem coalescer e formar úlceras maiores como uma aparência estrelada que se unem em várias direcções. Este padrão de união de úlceras, linear e transversal, dá origem ao aspecto típico em “pedra de calçada”, com redes de úlceras a rodear zonas de mucosa praticamente normal e com marcado edema submucoso. A natureza transmural da inflamação da DC não é visível endoscopicamente. Apesar do atingimento transmural ser menos vezes observado do

que a doença da mucosa ou submucosa, quando está presente, é altamente sugestivo de DC^[1]. A colonoscopia e análise histológica dos segmentos afectados, realizadas pelo paciente no diagnóstico, foram confirmatórios da doença, já suspeitada pela observação clínica. Foi possível a visualização de úlceras aftosas em diversas áreas, desde o íleo terminal ao recto. Os granulomas não-caseosos também seriam um achado que se esperava encontrar, no entanto, como referido anteriormente, a prevalência nas series endoscópicas é relativamente baixa.

Se não fosse possível estabelecer o diagnóstico com base nos exames realizados, poderiam realizar-se exames com contraste, associados a técnicas de imagem. Estes ajudam a localizar anatomicamente a doença. Um trânsito de delgado é o primeiro teste quando se suspeita de atingimento do intestino delgado, apesar da cápsula endoscópica ser cada vez mais utilizada^[11]. De há algum tempo para cá, com a evolução das técnicas de imagem, novos exames tem surgido. São exemplo disso a enterografia por TC e por RM^[12], que, apesar de muito dependentes do radiologista e dispendiosos, estão a ter óptimos resultados. Todos estes exames permitem visualizar tanto as lesões precoces, como as lesões tardias da doença, sendo especialmente úteis para visualizar a natureza transmural da doença^[9]. É preciso no entanto não descurar a iatrogenia que se pode causar ao paciente, em consequência de baterias de exames de diagnóstico. Em especial, *à posteriori*, no acompanhamento da sua doença. Uma regra de ouro fundamental é ponderar sempre os prós e os contras de cada procedimento a realizar.

Tratamento: Uma vez que ainda não é possível atingir a cura definitiva na DC, tanto através da terapêutica médica, quanto cirúrgica, o principal objectivo do tratamento é induzir e manter a remissão da doença. Existe um largo espectro de opções que devem ser ajustados consoante o paciente em questão, tendo sempre em linha de conta o custo-benefício das mesmas. O que deve estar sempre em mente do clínico é o objectivo fundamental de melhorar a sintomatologia e consequentemente, proporcionar uma melhoria da qualidade de vida ao doente. As diversas classes ao dispor do clínico actualmente vão desde anti-inflamatórios, passando pelos imunomoduladores, terminando nos agentes biológicos. Por último, para a doença refractária à terapia médica, a cirurgia é uma alternativa para aliviar os sintomas e/ou tratar complicações da doença. O doente aqui estudado é um exemplo de como pode ser variável a resposta à terapêutica e como, apesar da mesma, é imprevisível a evolução da doença. Ele percorreu todas estas opções terapêuticas com diferentes respostas.

A sulfasalazina, um derivado dos aminosalicilatos, é usada para tratamento de DC e colite ulcerosa com actividade leve a moderada, há largos anos. Esta é composta por duas porções: a metade sulfapiridina e metade 5-ASA. A sulfapiridina serve de carregador da metade 5-ASA e a sua libertação depende da actividade azotoreductora da flora do cólon. Logo, é especialmente eficaz em doentes com doença localizada no cólon. Vários mecanismos de acção foram propostos, para explicar o efeito terapêutico deste fármaco. Sabe-se que tem propriedades anti-inflamatórias, mas o seu papel na DC permanece desconhecido^[13]. Os efeitos laterais mais comuns são náuseas, vómitos, anorexia e dispepsia, sendo mais frustrantes com preparações que contenham apenas 5-ASA. Outros efeitos graves como hemólise, agranulocitose e neutropenia também podem ocorrer, mas o fármaco tem, geralmente, um excelente perfil de segurança^[14]. A toma de 4 a 6 g/dia de sulfasalazina é o mais indicado para controlar a doença, no entanto, poucos estudos apoiam a sua utilização como terapia de manutenção^[13]. O doente analisado realizou quase continuamente a toma de 5-ASA oral ao longo destes 14 anos. Na altura do diagnóstico este fármaco era um dos que melhor estava estudado para a DC e poucas alternativas existiam. No presente, apesar das alternativas, muitos clínicos preferem manter a terapia conjunta com 5-ASA. É discutível, mas o facto de se tratar de um fármaco muito bem tolerado, seguro e que parece ter um papel importante na quimioprevenção do carcinoma colorrectal, nos pacientes com DII^[13], parece justificar a sua manutenção.

Os antibióticos são outra classe de fármacos muito utilizados, nomeadamente nas complicações supurativas^[15]. O antibiótico mais utilizado é o metronidazol, uma vez que a flora anaeróbica, afectada por este antibiótico, parece ter especial importância na patogénese da doença. As fístulas perianais parecem cicatrizar com doses de metronidazol de 20 mg/kg/dia, mas tendem a recorrer quando se interrompe a terapia^[1,15]. No entanto longos períodos deste antibiótico devem ser evitados devido aos efeitos laterais, nomeadamente náuseas, anorexia, e neuropatia periférica^[14]. A ciprofloxacina é uma quinolona cada vez mais utilizada na DC com resultados semelhantes ao metronidazol^[16]. Curiosamente a claritromicina, um antibiótico altamente efectivo contra infecções micobacterianas atípicas, parece ser útil no tratamento da doença activa^[17]. Ainda não está claro, se a eficácia dos antibióticos é porque tratam uma infecção por um agente desconhecido, ou porque limitam o crescimento exagerado da flora intestinal. Sabe-se sim, que desempenham um papel

adjuvante no tratamento da DC em pacientes seleccionados. Conforme o conhecimento a cerca do papel da flora intestinal na DC for progredindo, melhor se poderá adequar a utilização destes fármacos^[15]. O doente estudado, em consequência da doença fistulizante muito intensa, realizou longos períodos de antibioterapia com metronidazol, por vezes associado a ciprofloxacina. A supuração anal melhorava com a antibioterapia, mas tendia a recorrer algum tempo após a interrupção.

Os glucocorticóides são usados na prática clínica na DC leve a moderada que não responde à terapia com agentes de primeira linha (aminosalicilatos). Os pacientes com sintomas moderados a severos são tratados inicialmente com 40 a 60 mg/dia de prednisolona^[1,18]. As taxas de resposta são elevadas, aproximadamente 80% após um mês, mas se a dose for aumentada para 1mg/kg/dia por sete semanas cerca de 92% dos doentes atingem a remissão clínica^[19]. O início da resposta ao fármaco é rápido e doentes com doença severa activa respondem, geralmente, à administração intravenosa dos glucocorticóides. A sua elevada eficácia na DC deve-se aos inúmeros efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores. Mas muitos e graves efeitos adversos surgem em consequência da sua utilização prolongada. Entre os mais frequentes encontram-se os distúrbios de humor, insónia, acne, alopecia e hirsutismo^[14]. Outras complicações como supressão supra-renal, intolerância à glicose, miopatia e desmineralização óssea, também podem ocorrer^[18,19,20]. Para além disso parece não existir benefício do uso de corticóides como terapia de manutenção^[20,21], e a remissão clínica alcançada, parece não ter repercussões em termos endoscópicos^[22]. Acrescenta-se ainda que, alguns pacientes após o início da terapia com glucocorticóides, não conseguem fazer o desmame do fármaco sem sofrer recorrência dos sintomas. Este problema é chamado corticodependência. Por outro lado, chama-se resistência aos glucocorticóides quando estes são instituídos pela primeira vez para tratamento da DC, sem resposta^[19]. Isto acontece em cerca de 20% dos doentes. O doente analisado, nos primeiros 5 anos da doença, pode ser classificado como corticodependente, uma vez que sempre que era tentado o desmame do fármaco, voltava a recorrer a sintomatologia. Em consequência disso, o doente tomou glucocorticóides continuamente durante dois anos e posteriormente durante um ano. Os factores que parecem contribuir para a dependência de corticóides são tabagismo, idade baixa na apresentação, localização cólica e doença não fibroestenótica^[19]. O doente em questão, apresentava todos estes factores de risco.

Cada vez mais se recomenda a diminuição da utilização de corticóides na DC. No entanto, quando imprescindíveis para controlar as exacerbações, existem alguns princípios que devem ser seguidos para um uso mais adequado^[1,19,20]. Primeiro, deve iniciar-se o tratamento com uma dose efectiva e não demasiado baixa, que prolongará o tempo de tratamento. Segundo, a dose não deve ser demasiado alta (> 40 a 60mg), uma vez que ausência de resposta para estas doses, torna pouco provável resposta a doses superiores. Terceiro, não se deve fazer um desmame demasiado rápido após a remissão dos sintomas, uma vez que o risco de recidiva é muito elevado. Quarto, longos períodos de tratamento são desaconselhados e quando a segunda tentativa de desmame falha, devem ser consideradas outras modalidades terapêuticas. Por último, poderão ser antecipados os efeitos laterais, por exemplo, utilizando estratégias para prevenir a desmineralização óssea.

Os agentes tiopurínicos (azatiopina e 6-MP) são outra possibilidade de tratamento. Aproximadamente 1/2 a 2/3 dos doentes respondem a estes fármacos. Em contraste com os glucocorticóides, uma dose adequada destes imunomoduladores, parece resultar frequentemente em remissão endoscópica^[20]. Tanto a azatiopina, como o 6-MP, são usados na prática clínica^[23]. A azatiopina é convertida em 6-MP e numa variedade de metabolitos imunologicamente activos ou inertes. O mecanismo de acção relevante na DC destes agentes, ainda não está esclarecido, mas parecem ter propriedades imunossupressores^[1,23]. Os metabolitos de ambos os agentes inibem a síntese de novo de ribonucleótidos purínicos, inibindo a proliferação celular. Efeitos laterais comuns são náuseas que geralmente desaparecem ao longo do tratamento. Outras reacções adversas que podem ocorrer são: reacções alérgicas em 2% dos doentes^[24] e pancreatite aguda, mais frequentemente no primeiro mês de tratamento, em 3 a 7% dos casos^[25]. O doente estudado faz parte deste grupo de doentes, uma vez que em menos de um mês após o início da azatiopina desenvolveu uma pancreatite aguda. Não deve ser retomada a terapia com azatiopina nem com 6-MP depois de desenvolvida pancreatite, uma vez que é muito provável que nova pancreatite se venha a desenvolver^[25]. Outro efeito lateral destes fármacos é a supressão da medula óssea, com desenvolvimento de leucopenia e trombocitopenia, pelo que é importante uma vigilância apertada. O risco de infecção está aumentado e ainda não está claro, se a toma de azatiopina aumenta o risco de linfoma não-Hodgkin's^[20]. Depois de se provar que o tratamento é eficaz num determinado doente, a dúvida que surge é durante quanto tempo se deve continuar a terapia. Um estudo recente demonstrou que, independentemente da duração da remissão

clínica sob azatriopina, a sua interrupção estava associada a um elevado risco de recorrência^[26] o que sugere, que se o fármaco for bem tolerado não deve ser interrompido.

A introdução de agentes biológicos mudou drasticamente o algoritmo de tratamento de pacientes com DII. O Infiximab foi o primeiro anticorpo monoclonal anti-TNF que se mostrou efectivo na DC. O factor de necrose tumoral (TNF) parece ter um papel crítico na formação de granulomas. O modo de acção do infiximab parece estar para além da simples ligação ao TNF. Este agente biológico liga-se e neutraliza o TNF solúvel, mas também se liga ao TNF no núcleo celular. É este mecanismo de acção que parece ser o principal responsável pela sua eficácia, ao induzir a apoptose das células que expressam TNF na sua membrana^[27]. Ensaaios clínicos demonstraram que o infiximab tinha propriedades terapêuticas tanto a nível da melhoria da actividade da doença, como em muitos casos, de resolução das lesões da mucosa^[20]. O infiximab e o adalimumab, outro agente biológico, demonstraram eficácia no tratamento e manutenção da remissão da DC perianal fistulizante^[28]. Está preconizado em pacientes com fístulas enterocutâneas, fazer uma indução inicial com infusões de infiximab às 0, 2 e 6 semanas. Depois, doentes com doença fistulizante e não fistulizante, parecem beneficiar de uma dose de manutenção a cada 8 semanas^[29]. Para além do efeito poupador de esteróides, o infiximab tem um impacto muito positivo na qualidade de vida dos doentes^[30]. No entanto os doentes que não respondem após a dose indutora é muito pouco provável que respondam a uma repetição da dose^[29]. O doente aqui estudado teve uma melhoria da sintomatologia após a dose de indução e durante a terapia de manutenção. No entanto, nunca atingiu a esperada remissão clínica. Por isso foi abandonada esta terapêutica. O tratamento com infiximab é geralmente bem tolerado, mas alguns pacientes parecem desenvolver anticorpos contra o infiximab, especialmente se o intervalo entre as infusões for muito grande. Reacções de hipersensibilidade do tipo tardio são complicações raras, que podem ocorrer 3 a 12 dias após a infusão^[14]. O paciente a quem é administrado infiximab, está mais sujeito a infecções, incluindo infecções fúngicas sistémicas. Por este motivo é importante que, qualquer paciente com suspeita de complicações piogénicas ou com infecções graves, seja adequadamente tratado antes de iniciar o infiximab^[1,30]. É obrigatório um rastreio prévio para tuberculose pulmonar, uma vez que a sua reactivação foi verificada com agentes anti-TNF, resultando em doença disseminada e morte. O doente apresentado

desenvolveu candidíase oral, que encaixa nos possíveis efeitos adversos do fármaco. Após o início de infliximab, apareceram ainda leões compatíveis com estomatite, não sendo possível afirmar, até ao momento, se foi uma reacção adversa ao fármaco ou uma manifestação oral da DC. O ponto-chave para a utilização adequada e efectiva de infliximab é a escolha cuidadosa dos pacientes. No entanto mesmo tendo isso em atenção, a eficácia não é garantida, tal como ocorreu com o paciente aqui apresentado.

O metotrexato é um antagonista do folato, que geralmente, é administrado juntamente com 1 a 2 mg por dia de ácido fólico para prevenir a estomatite e náuseas^[14]. O que à partida pode parecer controverso, mas demonstra que é provável que existam outros mecanismos de acção responsáveis pela sua acção. O fármaco parece ter uma variedade de outros efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. O metotrexato é eficaz, não só em induzir a remissão clínica da doença, mas também na sua manutenção^[20]. Isto também se aplica a doentes com doença refractária a outras alternativas terapêuticas^[31]. Por exemplo o doente analisado. Um estudo randomizado seguiu doentes que atingiram a remissão com 25mg/semana/IM, e passaram para 15mg/semana/IM. Após 40 semanas, 65% dos pacientes com metotrexato continuavam em remissão, comparados com 19% dos que receberam placebo^[32]. Apesar de a via oral ser mais conveniente para administrações longas, esta via é inadequada devido à variabilidade da absorção intestinal do fármaco, especialmente se houver doença do intestino delgado^[20]. Ao doente em estudo não foi possível utilizar a via parentérica inicialmente, e durante 7 anos a toma de metotrexato foi oral. Para além da estomatite e náuseas, também diarreia, queda de cabelo, e leucopenia moderada, podem ocorrer como efeitos adversos^[14]. A elevação das transaminases também pode ocorrer. Este fármaco é uma excelente opção para pacientes que não toleram ou não respondem a gentes tiopurínicos^[20]. O doente estudado iniciou o tratamento com uma dose baixa, 7,5 mg/semana/PO, que, como já foi referido, não é a via de administração mais aconselhável. A dose foi subida gradualmente até aos 15 mg/semana/PO. Três anos após o início deste fármaco atingiu a remissão clínica, incluindo a supuração anal, que foi quase sempre constante até essa altura, acarretando uma enorme morbilidade para o paciente. Como efeito lateral desenvolveu estomatite, que já havia desenvolvido com infliximab, que respondeu ao tratamento tópico, mas que intermitentemente recorre. Apesar de estar relatado como um possível efeito adverso, continua-se a questionar se seria mesmo um efeito adverso, como aconteceu com o infliximab. A remissão

endoscópica não foi contudo alcançada e por isso em Abril de 2008 iniciou um esquema de indução clássico, desta vez por via parentérica, com 25mg/semana/IM, durante 16 semanas, com redução progressiva da dose. Apesar de permanecer assintomático, a remissão endoscópica e histológica não foi alcançada, uma vez que a última biópsia da mucosa, realizada em Novembro de 2009, relatava infiltrado linfoplasmocitário da lâmina própria.

Outro ponto fundamental na optimização da DC é o estado nutricional do doente. Défices nutricionais específicos devem ser detectados e corrigidos, sejam eles consequência da doença ou da medicação utilizada. Por vezes, durante as exacerbações ou após cirurgia, é necessário o recurso a nutrição parentérica total ^[33]. Muitos pacientes reportam intolerância a determinados alimentos. Não foi demonstrado, no entanto, que a sua eliminação da dieta melhora-se o curso da doença, podendo a retirada de múltiplos alimentos agravar as deficiências nutricionais.

O tratamento preconizado para a DC é baseada na abordagem “step-up”, na qual as opções terapêuticas tradicionais, por serem mais seguras, são administradas em primeiro lugar, sucessivamente, em caso de falha ou reacções adversas, são adicionados outros fármacos ^[34]. Segundo o algoritmo de tratamento da DC de 2009, pacientes com doença ligeira a moderada são tratados com aminosalicilatos ou corticóides de acção local (budesonida); doentes com doença moderada a severa são tratados com corticoterapia sistémica; doentes refractários à corticoterapia têm indicação para agentes biológicos e doentes que não respondem tem indicação cirúrgica ^[34]. Este sistema, apesar de ter como vantagem sujeitar os doentes a agentes menos tóxicos, pode estar a protelar um tratamento mais efectivo, em doentes cuja doença tenha um comportamento mais agressivo. Dados actuais sugerem que o infliximab quando introduzido precocemente no decurso da doença, pode alterar a sua história natural ^[35]. Com este agente biológico é possível atingir a cura das lesões da mucosa, com consequente diminuição dos internamentos e intervenções cirúrgicas ^[36]. O difícil será identificar os pacientes que beneficiariam do tratamento precoce com infliximab. O nosso doente seria um caso que poderia ter beneficiado precocemente desta terapia.

O objectivo terapêutico na DC fistulizante é o encerramento definitivo das fístulas, sem formação de abscessos, evitando assim a necessidade de intervenções cirúrgicas e aumentando a qualidade de vida dos doentes. Um interessante estudo piloto de 2004,

sugeria acrescentar infliximab à terapêutica, em pacientes com metotrexato de longa duração, que eram intolerantes à azatriopina e com DC fistulizante, tinha bons resultados^[38]. O doente em estudo enquadra-se neste perfil e talvez possa, futuramente, beneficiar dessa associação terapêutica.

Prognóstico: A história natural da DC tem vindo a evoluir positivamente à medida que novas estratégias de tratamento são desenvolvidas. Para o nosso paciente é difícil prever o curso da doença, mas pela sua história clínica, será reservado.

O que se sabe é que o risco de recorrência é mais elevado no primeiro ano após o diagnóstico com alguns pacientes a ter um percurso de recidivas crónicas. No entanto, cada paciente tem uma história única, difícil de sobrepor com a de outros doentes. Um estudo, realizado em 2009, concluiu que DC perianal ou localizada no intestino delgado, tabagismo e corticoterapia prévia, são factores independentes de DC com comportamento mais agressivo. Por outro lado azatriopina precocemente ou terapia conjunta de azatriopina e um agente biológico resultam numa DC com um comportamento mais brando^[37].

O risco de carcinoma colorrectal está aumentado na DC^[39]. Por isso, têm sido recomendadas colonoscopias de vigilância, como meio de detecção precoce. Estudos recentes evidenciam que o uso continuado de 5-ASA reduz o risco de carcinoma colorrectal^[40]. O risco de adenocarcinoma do intestino delgado em doentes com DC ainda é controverso e o risco aumentado de linfoma ainda não está claro. Em relação à mortalidade, parece haver um ligeiro aumento em doentes com DC^[39]. Pensa-se que isto pode ser devido a complicações da doença, como carcinoma colorrectal.

Conclusão

Apesar de continuar a evoluir a capacidade para diagnosticar, avaliar e acompanhar os doentes com DC, esta continua a ser um desafio muito complexo. Os objectivos terapêuticos têm vindo a evoluir no sentido de alterar a história natural da doença, almejando uma qualidade de vida tão normal quanto possível. Um desafio utópico para o futuro será descobrir meios que possibilitem a detecção da DC numa fase subclínica, permitindo actuar tão precocemente que o doente não venha a desenvolver sintomatologia. Por outro lado, a descoberta do real mecanismo por de trás da DC, esclarecendo o papel dos factores ambientais, genéticos e da flora intestinal, pode

futuramente, possibilitar, não só, a prevenção da ocorrência da doença, como também, a descoberta de novas armas terapêuticas mais eficazes.

Depois de percorrer várias opções terapêuticas, o doente conseguiu atingir a remissão clínica com o metotrexato, mas a remissão histológica não foi alcançada, mesmo com 78 semanas de tratamento. Intervenções futuras neste paciente, devem focar a importância crucial do abandono tabágico. A opção de reduzir a dose de metotrexato e adicionar infliximab ao tratamento será uma alternativa válida nos próximos tempos. No entanto, a decisão de alterar a medicação deve ser sempre discutida entre o médico e paciente, pesando os riscos e benefícios. O 5-ASA deve ser mantido uma vez que é bem tolerado pelo doente, contribui, ainda que de forma modesta, para a remissão clínica da doença, e parece ter benefícios quimioprolifáticos para o cancro colorrectal.

A aluna,

Bibliografia

- [1]. Bruce E.S (2006) Crohn's Disease. In: Sleisenger & Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease, Saunders Elsevier, 8th Edition, pp 2459-2498.
- [2]. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, Cremers I, Vieira A, Peixe P, Caldeira P, Lopes H, Gonçalves R, Reis J, Cravo M, Barros L, Ministro P, Lurdes M, Duarte A, Campos M, Carvalho L, Costa-Pereira A (2010) Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and drug safety* DOI: 10.1002/pds.
- [3]. Sonnenberg A (1990) Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 31: 1037.
- [4]. F. Carbonnel, J.Cosnes, P. Jantchou, E. Monnet (2009) Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33, suppl 3, S145-S157.
- [5]. Graff LA, Walker JR, Clara I *et al.* (2009) Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol*; 104: 2959-2969.
- [6]. D.García-Olmo, D. Schwartz, C. Taxonera (2009) Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*; 15(34): 4263-4272.
- [7]. Schwartz DA (2009) Imaging and treatment of Crohn's Perianal Fistulas: to see is to believe. *Am J Gastroenterology*. 104: 2987-2988.
- [8]. Carvalho j, Magro F, Veloso FT (1996) Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 23:29.
- [9]. Vucelic B (2009) Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis*; 27(3):269-77.
- [10]. Colombel J, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ (2010) Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut* 59:141-147
- [11]. Eliakim R (2010) Video capsule endoscopy of the small bowel. *Current Opinion Gastroenterol*; 26(2):129-33.
- [12]. Chandolias N, Grand D, Pricolo V, (2010) Messaris E, Role of magnetic resonance enterography in the management of Crohn disease. *Arch Surg*;145(5):471-5

- [13]. Iacucci M, Ghosh S, Silva S (2010) Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol*; 24(2):127-33.
- [14]. Rogler G (2010) Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 24(2):157-65.
- [15]. Prantera C, Scribano ML (2009) Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: why, when, and how. *Curr Opin Gastroenterol*; 25(4):329-33
- [16]. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ (2009) Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*; 15(1):17-24
- [17]. Behr MA, Hanley J (2008) Antimycobacterial therapy for Crohn's disease: a reanalysis. *Lancet Infect Dis*; 8(6):344.
- [18]. Papi C, Festa V, Leandro G, Moretti A, Tanga M, Koch M, Capurso L (2007) Long-term outcome of Crohn's disease following corticosteroid-induced remission. *Am J Gastroenterol*; 102(4):814-9.
- [19]. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*; 35(3):360-2.
- [20]. Kozuch PL, Hanauer SB (2008) Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*; 14(3):354-77.
- [21]. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH, Griffiths AM, Otley AR (2009) Budesonide for Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 5(8):971-9.
- [22]. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO (2003) Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD000301.
- [23]. Kim DU, Kim YH, Kim BJ, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC (2009) The efficacy of low dose azathioprine/6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*; 56(94-95):1395-402.

- [24]. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA (1999) Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*; 230:111-5.
- [25]. Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Farkas K, Nyari T, Lonovics J (2008) Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 14(27):4342-6.
- [26]. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M (2009) Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7(1):80-5.
- [27]. Haens GD (2009) Anti-TNF-alpha treatment strategies: results and clinical perspectives. *Clinique et Biologique* 33, suppl 3, S209-S216.
- [28]. Bourikas LA, Koutroubakis IE (2010) Anti-TNF and fistulizing perianal Crohn's disease: use in clinical practice. *Curr Drug Targets*; 11(2):187-97.
- [29]. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*; 350(9):876-85.
- [30]. Ferrante M, D'Haens G, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S (2009) Optimizing biologic therapies for inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). *Curr Gastroenterol Rep*; 11(6):504-8.
- [31]. Din S, Dahele A, Fennel J, Aitken S, Shand AG, Arnott ID, Satsangi J (2008) Use of methotrexate in refractory Crohn's disease: the Edinburgh. *Inflamm Bowel Dis*; 14(6):756-62
- [32]. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW (2000) 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*; 342(22):1627-32.

- [33]. Al-Jaouni R, Filippi J, Hébuterne X, Schneider S (2009) Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33, suppl 3, S235-S244.
- [34]. Hanauer SB (2009) Medical management of Crohn's disease: treatment algorithms 2009. *Digestive Diseases*; 27: 536-541.
- [35]. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P (2010) The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 7(2):79-85.
- [36]. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, Panés J (2008) Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol*; 14(36):5523-7
- [37]. Peter Laszlo Lakatos, Zsófia Czegledi, Tamas Szamosi, Janos Banai, Gyula David, Ferenc Zsigmond, Tunde Pandur, Zsuzsanna Erdelyi, Orsolya Gemela, Janos Papp, and Laszlo Lakatos (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*; 15(28): 3504–3510.
- [38]. Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J (2004) Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*; 19(3):295-301.
- [39]. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A (2001) Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*; 91(4):854-62.
- [40]. Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esendal B (2006) Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion*; 73(1):11-9.

Agradecimentos:

Agradeço ao meu tutor, Prof. Doutor Castro Poças, por me ter sugerido um caso tão interessante. Obrigada também pelas suas sábias orientações, baseadas na sua enorme experiência com esta doença tão desafiante.