



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA ISABEL TRINDADE SILVA**

***PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS -  
OPERATÓRIA DA DOENÇA DE CROHN***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DR. CARLOS SOFIA**

**DR. FRANCISCO PORTELA**

**MARÇO/2011**

# ÍNDICE GERAL

<b>RESUMO</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>II. OBJECTIVOS</b> .....	6
<b>III. DESENVOLVIMENTO</b> .....	7
<b>1. RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA DA DOENÇA DE CROHN</b> .....	7
<b>1.1. Definição</b> .....	7
<b>1.2. Patogénese</b> .....	8
<b>1.3. História Natural</b> .....	9
<b>1.4. Avaliação</b> .....	10
<b>1.5. Factores de Risco</b> .....	13
<b>2. TERAPÊUTICA DE PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA DA DOENÇA DE CROHN</b> .....	20
<b>2.1. Salicilatos</b> .....	20
<b>2.2. Corticóides</b> .....	25
<b>2.3. Antibióticos nitroimidazóis</b> .....	26
<b>2.4. Imunosupressores</b> .....	28
<b>2.5. Agentes biológicos (anti-TNF<math>\alpha</math>, IL-10)</b> .....	35
<b>2.6. Probióticos</b> .....	41
<b>2.7. Outras terapêuticas</b> .....	41
<b>3. ESTRATÉGIA PÓS-OPERATÓRIA NA DOENÇA DE CROHN</b> .....	44
<b>IV. CONCLUSÃO</b> .....	51
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b> .....	53
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	67

## RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal de carácter crónico, segmentar e transmural que apresenta um predomínio pelo íleon terminal. Apesar de, inicialmente e durante um período de tempo variável, os doentes serem submetidos a terapêutica médica, cerca de 80% irá necessitar de cirurgia no decurso da doença. A cirurgia mais frequente consiste na ressecção do íleon distal e cego acompanhada de anastomose ileocólica, e as suas indicações incluem a falência do tratamento médico e complicações estenosantes ou perfurantes da doença.

Contudo, a cirurgia não é curativa pois a recorrência pós-operatória é bastante frequente e representa um problema importante para médicos e pacientes.

Como tal, este trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica sobre a problemática da recorrência pós-operatória da doença de Crohn, a eficácia dos fármacos disponíveis na sua prevenção e quais as eventuais estratégias profiláticas.

É sabido que a recorrência endoscópica ocorre precocemente, tem como localização mais frequente o lado ileal da zona da anastomose ileocólica, precede a recorrência clínica por um período de tempo variável, e a sua severidade correlaciona-se com o risco desta última. A ileocolonosopia detém um papel fundamental na detecção precoce e avaliação da recorrência endoscópica.

A conduta pós-operatória dos doentes de Crohn é ainda debatida, mas provavelmente passa pela estratificação do risco de recorrência, para melhor adequação da estratégia preventiva.

Vários têm sido os factores de risco estudados, com resultados heterogêneos. Uma vez que o tabagismo é o factor de risco mais consistentemente reconhecido, a primeira medida preventiva aconselhada é a cessação tabágica. Relativamente ao tratamento médico preventivo, múltiplos estudos têm sido desenvolvidos, tendo-se verificado que : os

aminosalicilatos revelam efeitos limitados, contudo são bem tolerados; os antibióticos nitroimidazóis parecem reduzir a recorrência endoscópica e clínica, o seu benefício só é sustentado se a terapêutica for prolongada, o que se torna problemático dado o seu perfil de segurança; os imunossupressores apresentam resultados satisfatórios na redução da recorrência endoscópica, clínica e cirúrgica, no entanto é de considerar o risco de efeitos adversos; os agentes biológicos, como o infliximab, parecem apresentar resultados promissores na prevenção da recorrência quer clínica, quer endoscópica, embora sejam dispendiosos e não isentos de efeitos adversos.

Em conclusão, apesar de alguns resultados promissores, é necessário contrabalançar os possíveis riscos e benefícios de uma terapia profiláctica da recorrência pós-operatória em cada paciente. Esta é uma área que ainda necessita de investigação adicional a fim de testar a verdadeira utilidade das estratégias preventivas propostas.

**PALAVRAS – CHAVE:**

Doença de Crohn; Recorrência pós-operatória; Prevenção; Factores de risco; Aminosalicilatos; Antibióticos nitroimidazóis; Imunossupressores; Infliximab.

## ABSTRACT

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease of a chronic, segmental and transmural nature, which presents predominance in the terminal ileum. Although, initially and during a variable period of time, patients are submitted to a medical therapy, around 80% will need surgery in the course of the disease. The most common surgery consists in the resection of terminal ileum and cecum, along with ileocolic anastomosis and its indications include the failure of the medical treatment and stenotic or perforating complications of the disease.

However, surgery is not curative because the postoperative recurrence is common and represents an important problem for physicians and patients. As such, this paper aims to review existing literature on the problem of postoperative recurrence of Crohn's disease, the effectiveness of available drugs in its prevention and what the possible prophylactic strategies are.

It is known that endoscopic recurrence occurs in an early time, its most common location is the ileal side of ileocolic anastomosis zone, precedes clinical recurrence in a variable period of time and its severity is related with the risk of the last one. The ileocolonoscopy plays a crucial role in an early detection and evaluation of the endoscopic recurrence.

The postoperative management of Crohn's patients is still debated, but probably involves the stratification of recurrence risk to better match the preventive strategy.

Several risk factors have been studied with mixed results. Smoking is the most consistently recognized risk factor so smoking cessation is the first preventive measure recommended. Many studies have been developed concerning the preventive medical treatment and it was found that: aminosalicylates reveal limited effects, however are well tolerated; nitroimidazole antibiotics seem to reduce the endoscopic and clinical recurrence, its benefit is only sustained if therapy is prolonged, which is problematic because of its tolerance

profile; the immunosuppressors present satisfactory results in reducing endoscopic, clinical and surgical recurrence, however risk of adverse effects have to be considered; biological agents such as infliximab, seem to show promising results in preventing recurrence either clinical or endoscopic, although with high costs and not without adverse effects.

In conclusion, despite some promising results it is necessary to balance the possible risks and benefits of a prophylactic therapy of postoperative recurrence in each patient. This is an area that still requires further investigation to test the true utility of the proposed preventive strategies.

**KEY-WORDS:**

Crohn´s disease; Postoperative recurrence; Prevention; Risk factors; Aminosalicylates; Nitroimidazole antibiotics; Immunosuppressors; Infliximab.

## **I. INTRODUÇÃO**

### **Doença de Crohn - Considerações gerais**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória de carácter crónico, segmentar e transmural que pode afectar qualquer zona do tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, no entanto existe um predomínio pelo íleon terminal. Pode apresentar também um amplo espectro de manifestações extra-intestinais. Trata-se de uma doença que apresenta períodos de exacerbação e remissão, caracterizando-se pela presença de ulcerações, granulomas, estenoses e fístulas (*Prantera and Korelitz 1996*).

Clinicamente os sintomas mais frequentes são a diarreia (70 a 90%), a perda de peso (65 a 75%) e a dor abdominal (45 a 65%) (*Freitas Diniz 2002*).

### **Epidemiologia**

A DC apresenta uma distribuição bimodal, embora possa surgir em qualquer altura da vida. O primeiro pico de incidência ocorre entre os 15 e 30 anos, e o segundo, mais pequeno, entre os 60 e 80 anos. A doença parece ser mais frequente na mulher (relação M/H é 1,1 a 1,8:1). Relativamente à etnia, a prevalência é maior nos judeus e diminui progressivamente nos não judeus caucasianos, africo-americanos, hispânicos e asiáticos (*Friedman and Blumberg 2008*).

A incidência da DC varia consoante a área geográfica o que poderá sugerir a influência de factores ambientais. A nível mundial a taxa de incidência é de 0,1-16/10<sup>5</sup> habitantes. Sendo na Europa ocidental e do norte, bem como nos EUA, onde se verificam as

maiores taxas, ao contrário de África, América do Sul e Ásia onde as taxas são menores (Lakatos 2006).

Na Europa a incidência é de 0,7-9,8/10<sup>5</sup> e a prevalência é de 8,3-214/10<sup>5</sup> habitantes. Nos EUA a incidência é de 3,1-14,6/10<sup>5</sup> e a prevalência é de 26-199/10<sup>5</sup> habitantes (Friedman and Blumberg 2008).

Relativamente aos dados portugueses, o Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII), verificou através de um estudo realizado entre 2003 e 2007, que as regiões do país mais afectadas pela doença de Crohn são os grandes centros, Lisboa e Porto. Verificou-se também que a prevalência da DC aumentou de 43/10<sup>5</sup> em 2003 para 73/10<sup>5</sup> habitantes em 2007. Este estudo confirmou ainda uma maior prevalência da doença no sexo feminino e uma maior prevalência no estrato de idade entre os 17 e 39 anos (Azevedo et al 2010).

Como factores de risco para a DC estão reconhecidos o tabaco, assim como os contraceptivos orais. A apendicectomia também parece elevar o risco de DC, embora tenha um efeito protector na outra doença inflamatória intestinal, a colite ulcerosa (Friedman and Blumberg 2008).

Sonnenberg confirmou uma incidência aumentada de doença de Crohn e de colite ulcerosa nas áreas urbanas, quando comparadas com as áreas rurais. Este autor admite igualmente que as classes socioeconómicas mais altas, assim como as pessoas que trabalham em ambientes fechados, têm um risco aumentado de desenvolver estas doenças, quando comparados com as profissões ao ar livre (Sonnenberg 1990).

É também sabido que a DC apresenta um padrão de agregação familiar, sendo que a existência desta patologia num membro da família é, de longe, o factor de maior risco individual (Ekbohm 1996).

## **Etiopatogenia**

Apesar da extensa investigação a etiopatogenia da DC ainda não está totalmente esclarecida mas acredita-se que resulta da interacção da genética e ambiente com os microorganismos, sistema imunitário e epitélio intestinal (*Braun and Wei 2007*).

## **Características clínicas**

A DC pode afectar qualquer segmento do tubo digestivo, no entanto, em 30-40% dos casos é limitada ao intestino delgado, em 40-55% envolve o intestino delgado e cólon e 15-25% afecta apenas o cólon.

Nos 75% dos indivíduos com doença do intestino delgado, o íleon terminal está envolvido na maioria dos casos (90%).

O recto é frequentemente poupado, contudo, em cerca de 33% dos pacientes com DC formam-se fístulas, fissuras, abscessos peri-anais e estenose anal, sobretudo quando há envolvimento cólico (*Friedman and Blumberg 2008*).

Macroscopicamente, numa fase inicial, observa-se inflamação descontínua da mucosa e úlceras aftóides. Numa fase mais avançada as úlceras fundem-se longitudinal e transversalmente, demarcando ilhas de mucosa, frequentemente com histologia normal, que conferem um padrão em pedra de calçada, típico da doença.

Pode surgir ainda espessamento da parede intestinal com estenose luminal, e dilatação a montante, assim como formação de microperfurações, fissuras e fístulas para as ansas intestinais adjacentes, para o tracto urinário, para a vagina, para a pele ou mesmo para a cavidade peritoneal com a consequente formação de abscessos. (*Tremaine 1996*).

Microscopicamente, os granulomas epitelióides não caseosos são um dos achados mais peculiares na DC. Contudo, são detectados em 40-60% dos casos de ressecção intestinal (*Wolfson et al 1982*) e em apenas 15-36% dos casos das biópsias endoscópicas (*Keller et al 1990*).

Além dos granulomas, a DC caracteriza-se pela inflamação transmural, com infiltrados de linfócitos, plasmócitos, macrófagos e ainda polimorfonucleares na fase activa. A nível microscópico, podem também ser detectadas alterações epiteliais que representam adaptação ao processo inflamatório crónico e alterações do tecido conjuntivo, entre elas, o espessamento da submucosa por fibrose e presença de agregados linfóides (*Freitas Diniz 2002*).

Os sinais e sintomas dependem da localização da doença, do padrão e da gravidade da doença:

Se a localização for ileal ou ileocólica, tendo em consideração que a localização mais frequente é o ileon terminal, a maioria dos pacientes apresenta dor no quadrante inferior direito do abdómen, de tipo cólica, que poderá ser acompanhada de massa abdominal palpável. São também frequentes diarreia, febrícula e perda de peso. Por vezes, alguns pacientes apresentam manifestações que simulam um quadro de apendicite aguda. São ainda possíveis quadros de oclusão intestinal ou fístulas para o intestino, bexiga, pele ou vagina.

No caso da doença localizada ao intestino delgado, se for extensa (> 100 cm) poderá haver perda/destruição das vilosidades intestinais, com conseqüente má absorção de gorduras, proteínas e nutrientes específicos, conduzindo a um quadro de esteatorreia e eventuais défices nutricionais.

Quando a doença está confinada ao cólon pode ser difícil a distinção da colite ulcerosa. Os sintomas mais frequentes são dor abdominal, diarreia com ou sem sangue nas fezes, febre baixa e mal-estar. Contudo também podem surgir quadros de oclusão intestinal ou fístulas.

Já a doença perianal pode manifestar-se por fissuras, fístulas, abscessos peri-anais e, eventualmente, estenose anal.

A doença gastroduodenal é rara e quando surge causa essencialmente náuseas, vômitos e dor epigástrica (*Tremaine 1996; Friedman and Blumberg 2008*).

De acordo com a classificação de Vienna, a DC pode ser classificada quanto à localização: íleon terminal (L1), cólon (L2), íleon-cólon (L3) e Tracto gastro intestinal superior (L4); quanto ao padrão de doença: não-estenosante, não-penetrante (B1), estenosante (B2), penetrante (B3) ou quanto à idade de início: <40 anos (A1); ≥ 40 anos (A2) (*Gasche et al 2000*).

Em 2005 foi proposta a classificação de Montreal, que corresponde a uma revisão da classificação de Vienna, e contém três alterações. Foi introduzida uma nova categoria na idade (< 16 anos). Relativamente à localização da doença o parâmetro L4 pode ser adicionado aos parâmetros L1-L3, quando a doença do TGI superior for concomitante, deixando de ser uma categoria mutuamente exclusiva. Quanto ao padrão da doença, foi incluído o parâmetro “p”, que pode ser adicionado a B1-B3, quando houver doença perianal concomitante (*Satsangi et al 2006*).

Embora nas últimas décadas tenha havido uma grande evolução no tratamento médico da DC, a maioria dos doentes, cerca de 80%, irá necessitar de tratamento cirúrgico, pelo menos uma vez durante a vida (*Van Assche et al 2010*).

A cirurgia mais frequente na DC é a ressecção do íleon terminal e cego, seguida de anastomose ileocólica primária. As indicações cirúrgicas incluem a falência do tratamento médico e as complicações estenosantes (obstrução) ou perfurantes (fístulas, perfuração, abscessos) da doença (*Cho et al 2010*).

Contudo, e infelizmente, a cirurgia não é curativa, pois a recorrência pós-operatória é bastante frequente. Deste modo, têm-se desenvolvido múltiplos estudos incluindo fármacos como aminosalicilatos, antibióticos, imunossupressores e agentes biológicos, no sentido de definir a melhor estratégia terapêutica para prevenir a recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

## II. OBJECTIVOS

Uma vez definido o tema procedeu-se ao levantamento bibliográfico de estudos e trabalhos de revisão através de bases de dados reconhecidas como a ScienceDirect, PubMed, Cochrane Reviews e sites do “Journal of Crohn’s and Colitis”, “American Journal of Gastroenterology”, “Gut”, “Inflammatory Bowel Disease”, entre outros.

As palavras-chave mais utilizadas foram: “Crohn’s disease”, “postoperative Crohn’s disease recurrence”, “prevention of postoperative Crohns disease”.

Foi efectuada a selecção dos artigos de acordo com a relevância da revista onde foram publicados e o número de citações, dando prioridade aos dados mais recentes. Foram também utilizados livros da área da Gastroenterologia e Medicina Interna.

Este trabalho de revisão pretende recolher a literatura relevante na área da prevenção da recorrência pós-operatória da doença de Crohn, averiguar quais os fármacos com efeitos satisfatórios na prevenção da recorrência e quais as estratégias de manejo pós-operatório actualmente defendidas, inclusivamente referidas nas mais recentes *guidelines*. O trabalho centra-se sobretudo na estratégia preventiva após ressecção ileocecal, uma vez que é a cirurgia mais frequente na doença de Crohn e por isso, a maioria das evidências na literatura apelam para esta situação específica, mais do que para a ressecção ileal ou ressecção cólica contudo, certamente a maioria dos princípios poderão aplicar-se ao seguimento dos doentes após ressecção intestinal de outra localização.

### **III. DESENVOLVIMENTO**

#### **1. RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA DA DOENÇA DE CROHN**

##### **1.1. Definição**

Segundo a “European Crohn’s and Colitis Organisation” (ECCO), a *recorrência* é o termo usado para definir o reaparecimento de lesões após a ressecção intestinal da doença macroscópica, enquanto que o termo *recaída* está relacionado com o reaparecimento de sintomas da doença de Crohn (Van Assche et al 2010).

A definição de *recorrência pós-operatória (RPO)* pode ser baseada em critérios morfológicos, clínicos ou cirúrgicos, e consoante o critério utilizado apresentar diferentes taxas de ocorrência.

A *RPO morfológica* consiste no aparecimento de novas lesões intestinais, geralmente a nível do neo-íleon terminal ou no local da anastomose, detectadas por técnicas de imagem (radiológicas ou endoscópicas). Uma vez que as técnicas radiológicas são menos precisas na detecção de lesões pequenas e superficiais da mucosa, a *RPO Morfológica* é sobretudo avaliada através da técnica endoscópica (*RPO endoscópica*) (Nos and Domènech 2008).

A *RPO endoscópica* ocorre precocemente e aos 3 meses após a cirurgia já está presente em mais de 30% dos pacientes, ao fim de um ano apresenta uma taxa de 73% a 93% e ao fim de três anos a taxa aumenta para 85% a 100% (Rutgeerts et al 1990; Olaison et al 1992).

A *RPO clínica*, baseia-se nos sintomas do paciente, eventualmente avaliados através do Crohn’s Disease Activity Index (CDAI). Segundo a ECCO a taxa de RPO clínica ronda os 20- 25% / ano pós cirúrgico (Van Assche et al 2010).

Quanto à necessidade de nova intervenção cirúrgica, *RPO cirúrgica*, esta verifica-se em 15-45% dos pacientes 3 anos após a primeira cirurgia, em 26-65% dos pacientes após 10 anos e em 33-82% após 15 anos (*Chardavoyne et al 1986*).

## **1.2. Patogénese**

A patogénese da recorrência pós-operatória da doença de Crohn ainda não está completamente esclarecida.

Pensa-se que o mecanismo patogénico seja semelhante ao da própria doença de Crohn, mas com um papel mais relevante dos microorganismos do lúmen intestinal.

Verificou-se que se a anastomose ileocólica for poupada do contacto com o conteúdo fecal, através da realização de uma ileostomia proximal, raramente ocorre aparecimento de lesões da mucosa, no local da anastomose (*Rutgeerts et al 1991*).

Além disso, um estudo demonstrou que a infusão do conteúdo intestinal no íleon previamente excluído, provocou alterações inflamatórias da mucosa. Os autores verificaram que apenas 8 dias após a reinfusão, o neo-íleon terminal previamente normal, apresentava infiltrações focais de células mononucleares, eosinófilos e polimorfonucleares na lâmina própria, pequenos vasos e epitélio. Ou seja, tão precocemente quanto uma semana já é possível observar evidências histológicas da doença (recorrência histológica). (*D'Haens et al 1998*).

Adicionalmente, outros autores sugeriram que existe um aumento da colonização bacteriana (sobretudo *Escherichia coli*, *Bacterioides* e *Fusobactérias*) do neo-íleon terminal, após ileocolectomia em pacientes com doença de Crohn, que poderá estar relacionada com a RPO (*Neut et al 2002*).

### 1.3. História Natural

Após a ressecção do íleon terminal e cego, seguida de anastomose ileocólica, a recorrência pós-operatória começa com o aparecimento de novas lesões na zona anastomótica ou no lado ileal, isto é, pré-anastomótico. Estas lesões ocorrem muito precocemente, e representam novo processo inflamatório e não doença residual ou persistente, podendo ser avaliadas por técnicas radiológicas ou endoscópicas (*RPO morfológica*) (Ng and Kamm 2008).

Como já referido, 3 meses após a cirurgia mais de 30% dos pacientes já apresentam *RPO endoscópica*, ao fim de um ano a taxa é de 73-93% e ao fim de três anos a taxa varia entre 85-100% (Rutgeerts et al 1990; Olaison et al 1992).

Ao contrário da *RPO endoscópica*, a *RPO clínica* é mais demorada. Segundo Rutgeerts e os seus colaboradores, a taxa de *RPO clínica*, em pacientes com *RPO endoscópica*, é de 20% ao fim de um ano e de 34 % ao fim de três anos (Rutgeerts et al 1990).

Em outros estudos, a taxa de *RPO clínica* atinge valores de 55% ao fim de 5 anos e 76% ao fim de 15 anos (Borley et al 1997).

Assim, uma vez que a *RPO endoscópica* precede a *RPO clínica*, é possível existirem lesões endoscópicas significantes sem sintomatologia clínica.

Inicialmente, as lesões correspondem a úlceras aftóides confinadas à anastomose ou região ileal pré-anastomótica, e progressivamente vão se tornando mais significativas, como ulcerações extensas ou estenoses, com eventual necessidade de reintervenção cirúrgica (Van Assche and Rutgeerts 2004).

Quanto à *RPO cirúrgica*, estudos iniciais apontavam para 15-45% dos pacientes 3 anos após a primeira cirurgia, 26-65% dos pacientes após 10 anos e 33-82% após 15 anos. (Chardavoyne et al 1986). Estudos posteriores revelaram que aproximadamente 30% dos pacientes necessitarão de nova cirurgia dentro de 10 anos (Sachar 1990).

É ainda de referir, que o padrão de doença/fenótipo (inflamatório, estenosante ou penetrante) da DC, não é influenciado pela cirurgia, e tende a repetir-se na RPO, como é demonstrado no estudo em que foi avaliada a indicação para nova intervenção cirúrgica (Wolters et al 2006).

As diferentes taxas de RPO endoscópica, clínica e cirúrgica, permitem identificar um processo gradual e sequencial de eventos: lesões iniciais superficiais, inflamação transmural, desenvolvimento de sintomas clínicos, desenvolvimento de complicações (fístulas ou estenoses) e necessidade de nova cirurgia (Van Assche and Rutgeerts 2004).

#### **1.4. Avaliação**

Segundo a ECCO, o diagnóstico de recorrência pós-operatória da doença de Crohn deve ser baseado em sintomas clínicos e evidências endoscópicas ou radiológicas, pois os sintomas são muito inespecíficos e podem ser confundidos com os sintomas relacionados com o estado pós-operatório, como diarreia ou dor abdominal secundárias a hiperproliferação bacteriana, má absorção de sais biliares ou síndrome do intestino curto, sobretudo nas ressecções ileais mais extensas (Van Assche et al 2010).

Além disso, o CDAI, um índice clínico usado para definir a actividade clínica e a resposta ao tratamento médico na doença de Crohn, não foi considerado útil para prever a RPO. Este índice avalia vários parâmetros: nº de dejeções líquidas ou muito moles, existência de dor abdominal, bem-estar físico, presença de manifestações extra-intestinais, terapêutica anti-diarreica com loperamida ou opiáceo, existência de massa abdominal, perda ponderal e hematócrito, (considerando-se remissão quando  $CDAI < 150$ ; doença activa quando  $CDAI \geq 150$ ) (Best et al 1975).

Definindo a RPO clínica como  $CDAI > 150$  pontos, o índice apresentou uma sensibilidade de 30% e uma especificidade de 89% (Viscido et al 1999).

Vários estudos demonstraram que a ileocolonosopia é o método de eleição para avaliar a RPO morfológica da doença de Crohn.

*Rutgeerts et al (1990)* evidenciaram que a severidade das lesões da mucosa se correlaciona com risco de desenvolvimento de recorrência clínica. Embora estas lesões possam ser detectadas também por meios radiológicos, a maior acuidade da endoscopia para detectar pequenas lesões torna a ileocolonosopia o método ideal para a detecção da RPO.

Desta forma, os autores desenvolveram um sistema de classificação endoscópico, amplamente utilizado, que embora não tenha sido prospectivamente validado, é o único índice endoscópico criado para avaliar a DC no pós-operatório. Este índice é baseado na severidade das lesões, localizadas na anastomose ileocólica ou no íleon pré-anastomótico, 6 a 12 meses após a ressecção cirúrgica. As lesões ileais recorrentes foram classificadas em: i0 (ausência de lesões); i1 ( $\leq 5$  erosões/úlceras aftóides); i2 ( $>5$  erosões/úlceras aftóides intercalas por mucosa normal ou úlceras maiores em áreas isoladas ou úlceras maiores confinadas à anastomose); i3 (inflamação difusa com erosões/úlceras aftóides); i4 (inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos e/ou estenoses). Os autores definiram remissão endoscópica quando estágio i0 ou i1 e recorrência endoscópica quando estágio  $\geq i2$ .

No que diz respeito à correlação da severidade das lesões endoscópicas com a RPO clínica, verificou-se que, os estádios i0/i1 tinham um risco de RPO clínica inferior a 10% aos 10 anos, os estádios i2 apresentavam um risco de 20% aos 5 anos, enquanto que nos estádios i3/i4 o risco é de 50 a 100%, dentro de 5 anos.

Os autores concluíram assim, que a recorrência endoscópica precede a recorrência clínica e a severidade endoscópica da recorrência é preditora de pior prognóstico.

<i>Índice de Rutgeerts</i>	
<i>Grau</i>	<i>Achados endoscópicos</i>
<b>i0</b>	Ausência de lesões
<b>i1</b>	≤5 erosões/úlceras aftóides
<b>i2</b>	>5 erosões/úlceras aftóides intercaladas por mucosa normal ou úlceras maiores em áreas isoladas ou úlceras maiores confinadas à anastomose
<b>i3</b>	Inflamação difusa com erosões/úlceras aftóides
<b>i4</b>	Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos e/ou estenoses

**Figura 1:** Sistema de classificação da recorrência pós-operatória endoscópica da doença de Crohn. (Adaptado de: *Rutgeerts et al, 1990*)

Com base nestas evidências, a ECCO recomenda a realização de ileocolonoscopia durante o primeiro ano após a cirurgia, no sentido de averiguar a presença e a severidade da recorrência morfológica e prever o curso clínico da doença (*Van Assche et al 2010*).

Em alternativa à ileocolonoscopia, nos últimos anos têm sido estudadas várias técnicas de imagem não invasivas para avaliar a RPO.

Estudos recentes avaliaram o potencial da cápsula endoscópica (CE) na detecção da RPO, e demonstraram uma eficácia semelhante à ileocolonoscopia na detecção de lesões da mucosa do neo-íleon terminal (*Bourreille et al 2006; Biancone et al 2007; Pons Beltran et al 2007*).

Pela sua maior comodidade, os pacientes preferem a cápsula endoscópica, além de que é um exame menos invasivo. Contudo, o risco de retenção é real e pode ocorrer em até 13% dos pacientes (*Cheifetz et al 2006*).

No entanto, não existe um sistema de avaliação da RPO para a cápsula endoscópica, e mais importante que isso, não existe uma correlação clínica clara entre os achados da CE e os

sintomas de RPO. Como tal, até ao momento, não está recomendada a substituição da ileocolonosopia pela CE, na avaliação da RPO da doença de Crohn.

Outras técnicas não invasivas têm emergido como possíveis métodos independentes de detecção da RPO, tais como a Ecografia contrastada do intestino delgado, utilizando contraste oral, (SICUS – Small Intestine Contrast Ultrasonography) (*Biancone et al 2007*); a Enterografia por tomografia computadorizada e a Enterografia por ressonância magnética (*Maccioni et al 2002*), no entanto, mais estudos serão necessários para averiguar o seu verdadeiro valor nesta área.

Por último, relativamente aos marcadores inflamatórios fecais (calprotectina e lactoferrina), a sua utilidade como método precoce e não invasivo de detectar a RPO ainda está por estabelecer.

Existem estudos que não demonstram utilidade da calprotectina (*Scarpa et al 2007*), enquanto outros, revelam interesse deste marcador no prognóstico e na detecção precoce da RPO, sendo que índices de Rutgeerts  $< i2$  se associam a valores significativamente inferiores de calprotectina, ao fim de um ano após a cirurgia (*Lasson et al 2010*).

Em suma, a severidade das lesões endoscópicas avaliada por ileocolonosopia através do índice de Rutgeerts, durante o primeiro ano pós-cirurgia, é de longe, a melhor ferramenta para prever a evolução da RPO da doença de Crohn (*Van Assche et al 2010*).

## **1.5. Factores de Risco**

A identificação de factores de risco para a RPO da doença de Crohn poderá ser extremamente importante pois permitirá identificar os pacientes que mais irão beneficiar de tratamento médico preventivo.

Múltiplos estudos têm sido desenvolvidos nesta área, e vários têm sido os factores estudados:

- Idade no momento do diagnóstico

Os pacientes com um início de doença mais precoce parecem apresentar uma taxa de RPO maior, no entanto, tal facto poderá dever-se à duração mais prolongada do seguimento.

A idade jovem do início da doença tem sido associada a maiores taxas de RPO em alguns estudos (*Kyle 1971; Post et al 1996; Scarpa et al 2003*), contudo outros estudos apresentaram resultados opostos (*Rutgeerts et al 1990; Poggioli et al 1996; Caprilli et al 1996*).

Assim, a idade no momento do diagnóstico não podem ser considerada um factor preditivo da RPO.

- Género

Embora a doença de Crohn seja mais frequente no sexo feminino, o género dos pacientes parece não predispor à RPO (*Caprilli et al 1996*).

- História familiar

Os estudos relativamente à influência da história familiar de doença de Crohn na predisposição para a RPO têm revelado resultados contraditórios.

*Ryan et al (2004)* e *Unkart et al (2008)* demonstraram uma tendência aumentada para o desenvolvimento de RPO em doentes com história familiar de DC.

Em oposição, *Chardavoyne et al (1986)* e *Kurer et al (2007)*, não evidenciaram nenhuma relação entre a existência de história familiar e a recorrência pós-operatória.

- Padrão/Fenótipo da doença

Uma meta-análise de *Simillis et al (2008)*, onde foram incluídos 13 estudos, concluiu que os pacientes que previamente à cirurgia apresentam um fenótipo penetrante da doença, poderão ter maiores taxas de RPO clínica e cirúrgica.

É ainda de referir, que os pacientes na recorrência tendem a apresentar o mesmo fenótipo prévio à cirurgia, e que as indicações para re-intervenção cirúrgica tendem a ser as mesmas (*Wolters et al 2006*).

Desta forma, e tal como afirmado pela ECCO, o fenótipo penetrante da doença parece ser um factor comprovado de predição da RPO (*Van Assche et al 2010*).

Relativamente à localização da doença de Crohn, como possível factor de risco para a RPO, existem vários estudos com diferentes resultados.

O risco de RPO demonstrou ser superior em pacientes com doença a nível do intestino delgado (*Post et al 1996; Wolff 1998*) ou doença ileocólica (*Raab et al 1996*).

Contudo, outro estudo desenvolvido por *Chardavoyne et al (1986)* verificou que os pacientes com doença apenas localizada ao cólon tinham maior risco de RPO cirúrgica, comparando com pacientes com doença ileal ou ileocólica.

Num estudo mais recente verificou-se que a presença de doença jejunal está associada a maiores taxas de RPO precoce comparativamente à doença ileocecal, no entanto, as diferenças entre as taxas a longo prazo não são significativas (*Keh et al 2005*).

Desta forma devido aos resultados contraditórios da literatura, a localização da doença de Crohn como factor de risco para a RPO tem ainda um valor limitado na prática clínica.

- Duração da doença

A curta duração da doença antes da primeira cirurgia, parece estar associada a taxas mais elevadas de RPO, embora a definição de “curta duração” varie de estudo para estudo.

*Poggioli et al (1996)*, verificou que uma duração da doença inferior a 6 anos antes da primeira cirurgia estava associada a taxas de RPO mais elevadas, comparativamente a pacientes com doença de duração superior a 6 anos.

Outro estudo demonstrou que a RPO tem maior tendência para ocorrer em pacientes com 3 a 10 anos de evolução de doença, previamente à cirurgia (*Chardavoyne et al 1986*).

Embora não seja claro, os autores atribuem o curto intervalo de tempo entre o início da doença e a cirurgia à maior agressividade da doença, que por sua vez poderá condicionar maiores taxas de RPO. Deste modo, os pacientes com curta duração de doença submetidos a cirurgia, poderão ser candidatos apropriados à terapêutica preventiva da RPO.

- Hábitos tabágicos

É sabido que o tabaco tem um papel importante na patogénese da DC e parece ter também influência na actividade da doença após a cirurgia. Vários estudos têm reconhecido o tabaco como factor de risco para a RPO.

*Reese et al (2008)* publicaram uma meta-análise, que incluiu 16 estudos publicados entre 1966 e 2007, tendo como objectivo a comparação da RPO clínica e cirúrgica em fumadores, ex-fumadores e não fumadores.

Este estudo revelou que os hábitos tabágicos, duplicam o risco de RPO clínica e aumentam o risco de RPO cirúrgica cerca de 2,5 vezes.

A taxa de RPO clínica foi significativamente superior nos fumadores em relação aos não fumadores (odds ratio [OR]=2.15; 95% CI=1.42, 3.27;  $p<0.001$ ). Os fumadores revelaram também maiores taxas de RPO cirúrgica ao fim de 5 anos (OR=1.06; 95%CI=0.32; 3.53,  $p=0.04$ ) e de 10 anos de follow-up (OR=2.56;95%CI=1.79, 3.67;  $p<0.001$ ), em comparação com os não fumadores.

Comparando não-fumadores e ex-fumadores, verificou-se que a taxa de RPO cirúrgica aos 10 anos, não revelou diferença estatística (OR=0.30;95%CI=0.09, 1.07;  $p=0.10$ ). Assim, este estudo encontrou evidências de que a cessação tabágica reduz o risco de RPO. Contudo, a definição de “ex-fumador” difere entre os estudos, e portanto esta falta de homogeneidade

torna difícil averiguar qual a duração da cessação tabágica necessária para melhorar os resultados no pós-operatório.

É ainda de referir que dois dos estudos incluídos na meta-análise demonstraram que o risco de RPO é superior nas mulheres fumadoras relativamente aos homens fumadores (*Breuer-Katschinski et al 1996; Sutherland et al 1990*).

Em suma, o tabaco é actualmente aceite como um factor de risco importante no aumento da RPO da DC e como tal, é importante actuar na prevenção, encorajando os doentes a deixar de fumar.

- Factores relacionados com a cirurgia

Existem vários estudos respeitantes à influência dos aspectos cirúrgicos na RPO.

#### **Tipo de cirurgia (resseção intestinal ou estenosoplastia)**

Para a doença intestinal a principal opção cirúrgica é a ressecção intestinal, principalmente se a localização é ileocecal (*Lewis and Maron 2010*).

Contudo, a estenosoplastia, que consiste na lise da estenose, sem necessidade de ressecção, é actualmente vista como uma alternativa segura à ressecção intestinal, na doença jejuno-ileal, incluindo na recorrência ileocólica. Esta técnica conservadora está recomendada em pacientes em risco de desenvolver a síndrome do intestino curto devido à existência de múltiplas estenoses jejuno-ileais, ou que tenham sido previamente submetidos a ressecções intestinais múltiplas/extensas (*Yamamoto et al 2007*). No entanto, a maioria dos autores considera que apenas pode ser aplicada quando o tamanho da estenose é inferior a 10 cm e o seu papel na doença duodenal e cólica ainda não está definido (*Dignass et al 2010; Yamamoto et al 2007*).

Relativamente ao risco de RPO, a estenosoplastia parece apresentar resultados semelhantes à ressecção intestinal a curto e longo prazo, mas serão necessários mais estudos para confirmar esta realidade (*Dignass et al 2010*).

**O envolvimento microscópico da margem de ressecção cirúrgica** parece não estar relacionado com o risco de RPO. Como tal, há uma tendência crescente para realizar cirurgias conservadoras na DC, sendo apenas ressecado o segmento intestinal macroscopicamente afectado no sentido de prevenir a síndrome do intestino curto (*Fazio et al 1996*).

**O tamanho do segmento ressecado** é visto como um factor de risco para a RPO. Segundo *Bernell et al (2000)*, a ressecção extensa do intestino delgado aumenta o risco de RPO.

**O tipo de anastomose** parece não influenciar a taxa de RPO, no entanto, a anastomose latero-lateral parece estar relacionada com uma melhor evolução com menos complicações, comparativamente à anastomose topo-a-topo (*Simillis et al 2007*).

Relativamente ao **tipo de abordagem cirúrgica**, parece não haver diferenças a nível da taxa de RPO quando se compara a via laparoscópica ou a via laparotómica (*Lowney et al 2006*).

- Factores histopatológicos

A literatura é ainda contraditória no que diz respeito à presença de granulomas nos segmentos intestinais ressecados como factor de risco para a RPO na doença de Crohn. Alguns autores, nomeadamente *Cullen et al (2007)*, numa análise prospectiva de 20 anos, demonstraram uma associação entre a presença de granulomas e o aumento da RPO clínica e cirúrgica. No entanto, estudos mais antigos não verificaram tal associação (*Glass and Baker 1976; Chambers and Morson 1979*).

A presença do plexo mioentérico na margem de ressecção cirúrgica também tem sido um factor histológico estudado como eventual factor preditivo na RPO. Segundo *Ferrante et al (2006)*, embora os pacientes com plexo mioentérico apresentem taxas de RPO endoscópica

mais elevadas aos 3 e 12 meses, o mesmo não se verifica relativamente às taxas de RPO clínica. Desta forma, mais estudos serão necessários para objectivar a real interferência deste factor no risco de RPO.

- Factores genéticos

É sabido que existem três mutações identificadas a nível do gene NOD2/CARD15, no cromossoma 16, (L1007fsinsC-SNP13; R702W-SNP8 e G908R-SNP12) que desempenham um papel importante na susceptibilidade para a doença de Crohn (*Lakatos et al 2006*).

Estas mutações têm sido associadas ao fenótipo fibroestenose da doença, à maior agressividade da doença, à necessidade de ressecção ileocecal e a maior risco de RPO cirúrgica (*Buning et al 2004; Alvarez-Lobos et al 2005*).

Sobretudo a mutação L1007fsinsC-SNP13 do NOD2/CARD15, está associada a redução pós-cirúrgica do intervalo livre de doença e do tempo decorrido até nova intervenção cirúrgica (*Newman et al 2004*).

Vários têm sido os estudos no sentido de identificar os factores de risco implicados na RPO da DC. Contudo, de acordo com a ECCO, os factores que podem ser claramente associados ao aumento de risco de RPO são: o tabaco, a doença de padrão penetrante, a existência de doença perianal, a doença extensa do intestino delgado (>100 cm), a realização de cirurgia intestinal prévia, incluindo apendicectomia, e a ausência de terapêutica preventiva (*Van Assche et al 2010*).

## 2. TERAPÊUTICA DE PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA DA DC

Nas últimas décadas têm sido desenvolvidos inúmeros estudos a fim de determinar quais os fármacos com capacidade para prevenir a RPO. Entre eles encontram-se os salicilatos, os corticóides, os antibióticos nitroimidazóis, os imunossupressores e os agentes biológicos.

### 2.1. Salicilatos

Os salicilatos incluem a sulfassalazina e os 5-aminosalicilatos (sais de ácido 5-aminossalicílico), como a messalazina.

A eficácia dos salicilatos na prevenção da RPO da doença de Crohn é controversa devido aos resultados heterogêneos dos diversos estudos realizados.

Os primeiros estudos controlados por placebo realizados entre 1978 e 1989, não obtiveram resultados muito satisfatórios na prevenção da RPO com o uso de sulfassalazina, que é uma molécula com dois componentes, a sulfapiridina e o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) (*Wenckert et al 1978; Summers et al 1979; Ewe et al 1989*).

Já em 1994, Caprilli e os seus colaboradores desenvolveram um estudo aberto, que revelou um importante benefício da messalazina (5-ASA) na prevenção da RPO. A taxa de recorrência clínica no grupo que recebeu 5-ASA (2,4g/dia), foi significativamente inferior à do grupo que não recebeu qualquer tratamento (18% e 41% respectivamente,  $p=0,006$ ). O estudo revelou também benefício do fármaco relativamente à taxa de recorrência endoscópica. No entanto, foi um estudo não controlado e sujeito a viés (*Caprilli et al 1994*).

Em 1995 é desenvolvido outro estudo, desta vez controlado e randomizado, que confirmou o benefício significativo do 5-ASA na prevenção da RPO. O estudo incluiu 163

doentes de Crohn previamente submetidos a cirurgia, que receberam tratamento com 5-ASA (3g/dia) ou placebo, dentro de 8 semanas após a cirurgia. A taxa de recorrência clínica após 3 anos foi de 31% no grupo tratado com fármaco e de 41% no grupo placebo ( $p=0,031$ ) (McLeod et al 1995).

Por sua vez, Brignola et al (1995), efectuaram um ensaio clínico duplamente cego, controlado e randomizado, com 87 doentes, que receberam 5-ASA (3g/dia) ou placebo, dentro de um mês após a cirurgia. Após um ano, a taxa de recorrência endoscópica severa foi significativamente menor no grupo 5-ASA relativamente ao grupo placebo (14% versus 50%, respectivamente;  $p<0,002$ ). Já no que respeita à taxa de recorrência clínica, esta foi similar nos dois grupos.

Florent et al (1996), levaram a cabo um estudo duplamente cego, controlado e randomizado, utilizando igualmente 5-ASA (3g/dia) ou placebo, que não revelou diferenças significativas na redução da taxa de recorrência endoscópica, após 3 meses de tratamento (50% versus 63%,  $p=0,16$ ).

Sutherland et al (1997) no seu estudo não detectou diferenças significativas na taxa de recorrência clínica entre o grupo tratado com 5-ASA (3g/dia) e o grupo placebo.

Em 1997 surge também, a primeira meta-análise que incluiu cinco estudos prévios e demonstrou um benefício modesto mas significativo da messalazina na redução da taxa de RPO da doença. Estimou-se que o 5-ASA reduz o risco de recorrência clínica em 13%, ou seja, será necessário o tratamento de oito pacientes com doses de 3-4 gramas de 5-ASA por dia, durante um período de 2-3 anos, para prevenir uma recorrência clínica (Cammà et al 1997).

Esta meta-análise sofreu posteriormente duas actualizações, a primeira após a publicação de um extenso estudo cooperativo Europeu (European Cooperative Crohn's Disease Study), e a segunda após a publicação de outro estudo abrangente levado a cabo pelo "Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto" (GISC).

O estudo cooperativo Europeu foi desenvolvido por *Lochs et al (2000)*, e envolveu 318 pacientes submetidos previamente a cirurgia devido a doença de Crohn, que foram randomizados para receber messalazina (4g/dia) ou placebo, durante 18 meses. O estudo revelou que a messalazina não afecta significativamente a taxa de RPO clínica. Contudo, uma análise retrospectiva demonstrou uma redução significativa da taxa de recorrência clínica no subgrupo de pacientes submetido a ressecção intestinal por doença localizada apenas ao intestino delgado (22% versus 40%;  $p=0,002$ ).

Assim, a primeira actualização da meta-análise continuou a revelar resultados satisfatórios em relação à messalazina, embora inferiores aos inicialmente estimados, com necessidade de dez pacientes tratados para prevenir uma recorrência clínica (*Cottone and Cammà 2000*).

O outro estudo que motivou a segunda actualização da meta-análise foi desenvolvido por um grupo italiano e publicado em 2003. Trata-se de um estudo controlado, randomizado e duplamente cego destinado a avaliar a eficácia de diferentes doses de messalazina na prevenção da recorrência pós-operatória endoscópica ou clínica. Duzentos e seis pacientes submetidos a cirurgia por envolvimento do íleon terminal, foram randomizados para receber 4g/dia ou 2,4 g/dia de messalazina, dentro de duas semanas após a cirurgia. Após 12 meses, a taxa de recorrência endoscópica foi significativamente superior no grupo – 2,4g/dia (62% versus 46%;  $p<0,04$ ). No entanto, a taxa de recorrência clínica foi semelhante nos dois grupos (*Caprilli et al 2003*).

Desta forma, a segunda actualização da meta-análise incluiu 1141 pacientes e revelou que a messalazina reduz em 18% a taxa de recorrência endoscópica (NNT=5,5) e em 15% a taxa de recorrência clínica (NNT=6,6) (*Cottone et al 2003*).

Mais recentemente, *Hanauer et al (2004)*, realizaram um estudo controlado, randomizado e duplamente cego, envolvendo 131 pacientes, que receberam messalazina

(3g/dia), 6-mercaptopurina (50mg/dia) ou placebo. Concluiu-se que, ao fim de 2 anos, a redução das taxas de recorrência clínica, endoscópica e radiográfica, com 3g/dia de messalazina, não foi significativa.

Apesar do elevado número de estudos envolvendo salicilatos, é um grande desafio interpretá-los devido à sua heterogeneidade. Estes estudos apresentam uma grande variabilidade no que diz respeito ao tipo, à dose e ao mecanismo de libertação dos aminosalicilatos utilizados, ao tempo decorrido entre a cirurgia e o início do tratamento, à duração do seguimento e à definição do tipo de recorrência.

Nos vários estudos realizados os salicilatos demonstraram um efeito modesto, de forma que o seu uso para o tratamento profilático da RPO da doença de Crohn ainda permanece controverso, à semelhança do que acontece na fase pré-cirúrgica. No entanto, há que considerar que os salicilatos, sobretudo a messalazina, são fármacos seguros e bem tolerados, pela grande maioria dos doentes (*Peixe et al 2007*).

**Tabela I:** Resultados dos estudos com salicilatos na prevenção da recorrência pós-operatória da DC.

Autor	Ano	N	Fármaco/ Dose	Duração tratamento	Tipo de Recorrência	Data avaliação	Recorrência c/fármaco	Recorrência c/placebo	Valor de p
Wenckert <i>et al</i>	1978	66	Sulfasalazina (3g/dia)	18 meses	Clínica	18 meses	13%	26%	>0,1
Summers <i>et al</i>	1979	28	Sulfasalazina (0,5g/15 kg)	12 meses	Clínica	12 meses	?	?	?
Ewe <i>et al</i>	1989	232	Sulfasalazina (3g/dia)	36 meses	Combinada (clínica, radiológica ou endoscópica)	12 meses 36 meses	16% 38%	28% 48%	<0,01 0,09
Caprilli <i>et al</i>	1994	110	Messalazina (2,4g/dia)	24 meses	Endoscópica Clínica	24 meses 24 meses	52% 18%	85% 41%	0,002 0,006
Mcleod <i>et al</i>	1995	163	Mesalamina (3g/dia)	72 meses	Clínica	35 meses (grupo fármaco) 29 meses (grupo placebo)	31%	41%	0,031
Brignola <i>et al</i>	1995	87	Mesalamina (3g/dia)	12 meses	Endoscópica Clínica	12 meses 12 meses	14% 16%	50% 23%	<0,002 NS
Florent <i>et al</i>	1996	126	Messalazina (3g/dia)	3 meses	Endoscópica	3 meses	50%	63%	0,16
Sutherland <i>et al</i>	1997	66	Mesalamina (3g/dia)	12 meses	Clínica	12 meses	10%	23%	NS
Lochs <i>et al</i>	2000	318	Mesalamina (4g/dia)	18 meses	Clínica	18 meses	24,5% 22%*	31,4% 40%*	NS 0,002*
Caprilli <i>et al</i>	2003	206	Messalazina (4g/dia) [101] (2,4g/dia) [105]	12 meses	Endoscópica	12 meses	2,4g/d→62% 4g/d→46%	-	<0,04
Hanauer <i>et al</i>	2004	84	Mesalamina (3g/dia)	24 meses	Clínica Endoscópica Radiográfica	24 meses	58% 63% 46%	77% 64% 49%	NS NS NS

Legenda : NS (não significativo); \*(subgrupo com ressecção por doença localizada ao intestino delgado).

## 2.2. Corticóides

Dois estudos controlados, randomizados e duplamente cegos foram realizados em 1999, para avaliar a eficácia dos corticóides tópicos (budesonido) na prevenção da RPO da doença de Crohn.

*Ewe et al (1999)* verificaram que a taxas de recorrência endoscópica e clínica não foram significativamente diferentes no grupo placebo e no grupo tratado com budesonido (3mg/dia) durante 12 meses.

*Hellers et al (1999)* também não detectaram diferenças significativas nas taxas de recorrência endoscópica aos 3 e 12 meses nos dois grupos (placebo versus budesonido - 6mg/dia). Contudo, uma subanálise revelou uma redução significativa da taxa de recorrência endoscópica com o budesonido (32% versus 65% placebo;  $p=0,047$ ), mas apenas nos pacientes submetidos a cirurgia por doença inflamatória activa, e não naqueles com indicação cirúrgica por doença fibroestenossante.

Posteriormente uma meta-análise confirmou a ausência de benefício dos corticóides na redução das taxas de recorrência endoscópica ou clínica após cirurgia (*Papi et al 2000*).

Portanto, apesar do papel dos corticóides no tratamento pré-cirúrgico da doença de Crohn, a sua utilidade na prevenção da RPO é aparentemente nula.

**Tabela II:** Resultados dos estudos com corticóides na prevenção da recorrência pós-operatória da DC.

Autor	Ano	N	Fármaco/ Dose	Duração tratamento	Tipo Recorrência	Data Avaliação	Recorrência c/fármaco	Recorrência c/placebo	Valor de p
Ewe et al	1999	83	Budesonido (3mg/dia)	12 meses	Endoscópica (ou Clínica)	12 meses	3M – 38% 12M – 57%	3M – 53% 12M – 70%	NS
Hellers et al	1999	129	Budesonido (6mg/dia)	12 meses	Endoscópica	12 meses	63% 32%*	63% 65%*	NS 0,047*

Legenda : NS (não significativo); \*(pacientes submetidos a cirurgia por doença inflamatória activa).

### **2.3. Antibióticos nitroimidazóis**

A flora bacteriana intestinal parece ter um papel importante na recorrência pós-operatória da DC. Como tal, os antibióticos nitroimidazóis, cujo espectro abrange os microrganismos anaeróbios, têm sido estudados como possíveis armas terapêuticas na prevenção da RPO.

A eficácia do metronidazol após ressecção cirúrgica ileocecal com anastomose primária, foi testada por Rutgeerts e seus colaboradores, num estudo duplamente cego, controlado e randomizado, publicado em 1995, englobando 60 pacientes.

O metronidazol (20 mg/kg/dia) foi iniciado uma semana após a cirurgia e administrado durante 3 meses. Após o tratamento verificou-se que a taxa de recorrência endoscópica severa, definida como escala de Rutgeerts  $\geq$  i3, foi significativamente inferior no grupo-metronidazol relativamente ao grupo-placebo (13% versus 43%;  $p=0,02$ ). Contudo, ao fim de 3 anos de seguimento, a diferença entre as taxas de recorrência endoscópica severa não foi significativa.

Relativamente à taxa de recorrência endoscópica global, aos 3 meses, esta foi inferior no grupo-metronidazol comparativamente ao grupo-placebo, embora a diferença não tenha sido significativa (52% versus 75%;  $p=0,09$ ).

No que diz respeito à taxa de recorrência clínica, houve uma diminuição significativa no grupo-metronidazol ao fim de 1 ano de seguimento (4% versus 25%;  $p=0,046$ ), no entanto, o mesmo não se verificou ao fim de 2 e 3 anos.

É de salientar que os efeitos adversos foram três vezes mais frequentes nos pacientes que receberam metronidazol (*Rutgeerts et al 1995*).

Os mesmos autores, publicaram em 2005, outro estudo duplamente cego, controlado e randomizado acerca de outro antibiótico nitroimidazol: o ornidazol, pensando ter efeitos adversos menos intensos.

Dentro de uma semana após a cirurgia, 80 pacientes foram randomizados para receber ornidazol (1 g/dia) ou placebo, durante de um ano.

A taxa de recorrência clínica foi significativamente menor no grupo-ornidazol, ao fim de um ano (7,9% versus 37,5%;  $p=0,0046$ ), não se verificando o mesmo benefício ao fim de dois e três anos de seguimento. À semelhança do metronidazol, os efeitos benéficos do ornidazol não persistiram após interrupção da terapêutica.

O ornidazol demonstrou ainda uma redução significativa da taxa de recorrência endoscópica aos 3 meses e 1 ano.

Contudo, o grupo-ornidazol apresentou maior taxa de descontinuidade terapêutica devido aos efeitos adversos, relativamente ao grupo-placebo (31,6% versus 12,5%;  $p=0,041$ ). Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo-ornidazol (68,4% versus 30%;  $p=0,0007$ ) e incluíam alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, sabor metálico) e neuropatia periférica (*Rutgeerts et al 2005*).

Desta forma, com base nos ensaios clínicos existentes, os nitroimidazóis parecem prevenir a RPO da doença de Crohn, sendo que o seu benefício só será mantido quando usados durante períodos longos. No entanto, são mal tolerados e o efeito adverso mais grave, a longo prazo, é a polineuropatia periférica, que obriga à suspensão da terapêutica.

**Tabela III:** Resultados dos estudos com antibióticos na prevenção da recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

Autor	Ano	N	Fármaco/ Dose	Duração tratamento	Tipo Recorrência	Data Avaliação	Recorrência c/fármaco	Recorrência c/placebo	Valor de p
Rutgeerts <i>et al</i>	1995	60	Metronidazol (20mg/kg)	3 meses	Endoscópica	3 meses	52%	75%	0,09
					Endoscópica	36 meses	78%	85%	NS
					Clínica	12 meses	4%	25%	0,046
					Clínica	24 meses	26%	43%	NS
					Clínica	36 meses	30%	50%	NS
Rutgeerts <i>et al</i>	2005	80	Ornidazol (1g/dia)	12 meses	Endoscópica	3 meses	34,4%	58,8%	0,047
						12 meses	53,6%	78,8%	0,037
					Clínica	12 meses	7,9%	37,5%	0,0046
						24 meses	29,7%	45%	0,17
						36 meses	45,9%	47,5%	0,53

Legenda : NS (não significativo)

#### 2.4. Imunossupressores

Os imunossupressores, 6-mercaptopurina (6-MP) e a sua pró-droga, azatioprina (AZA), são fármacos aprovados no tratamento de manutenção da doença de Crohn, como tal seria lógico presumir que também são úteis na prevenção da RPO. Contudo, os dados que apoiam esta possibilidade ainda são limitados (*Regueiro 2009*).

Os estudos com imunossupressores começaram por comparar a sua eficácia com a dos aminosalicilatos na prevenção da RPO.

Em 1998, foi iniciado um estudo duplamente cego, controlado e randomizado, envolvendo cinco centros, e posteriormente publicado em 2004 (*Hanauer et al 2004*). Cento e trinta e um pacientes, após ressecção intestinal e anastomose ileocólica, foram randomizados para receber 6-MP (50 mg/dia), mesalamina (3 g/dia) ou placebo durante 24 meses.

Verificaram que aos 24 meses, a taxa de recorrência endoscópica, definida como escala de Rutgeerts  $\geq 1$ , foi significativamente inferior no grupo – 6-MP (43%), relativamente ao grupo – mesalamina (63%) e grupo – placebo (64%).

A recorrência clínica também foi menos frequente no grupo 6-MP (50%), em relação ao grupo – mesalamina (58%) e grupo – placebo (77%).

As taxas de recorrência radiográfica foram de 33%, 46% e 49%, no grupo 6-MP, mesalamina e placebo, respectivamente.

Os autores concluíram, então que a 6-MP era mais eficaz que o placebo na prevenção da RPO clínica e endoscópica ( $p < 0,05$ ). No entanto, apesar dos resultados encorajadores, este estudo apresentava algumas falhas.

O número de pacientes que abandonou o estudo foi elevado, sendo que apenas 57 dos 131 pacientes (43%) o completaram. A distribuição das desistências foi semelhante entre os três grupos, contudo esta perda de amostra superior a 20%, poderá comprometer a validade dos resultados. Os investigadores atribuíram, em parte, a taxa de desistências à posologia (13 comprimidos por dia).

Uma outra falha prende-se com o facto da taxa de recorrência clínica ser superior à endoscópica no grupo – placebo, reflectindo que a presença de sintomas nem sempre reflecte a actividade da doença, uma vez que, sintomas como diarreia, são comuns após cirurgia. Há ainda autores que consideram que a dose utilizada foi demasiado reduzida pelo que a eficácia da 6-MP pode ter sido subestimada.

Por sua vez, *Ardizzone et al (2004)*, desenvolveram um estudo aberto e randomizado, com 147 pacientes, submetidos a cirurgia conservadora, onde compararam a azatioprina (2mg/kg/dia) com a mesalamina (3g/dia) na prevenção da RPO. Ao fim de 24 meses de tratamento e seguimento, as diferenças entre taxas de recorrência clínica e cirúrgica não foram estatisticamente significativas nos dois grupos.

Contudo, verificou-se um benefício significativo da AZA na redução da recorrência clínica no subgrupo de pacientes submetidos a ressecção intestinal prévia (13% versus 36%;  $p=0,03$ ). A taxa de desistências devido a efeitos adversos foi superior no grupo – AZA (21,7% versus 8,5%;  $p=0,04$ ).

À semelhança do ensaio clínico anterior, este também apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo aberto e por isso mais sujeito a vieses, a recorrência clínica não foi confirmada por endoscopia, o que poderá ter aumentado o número de falsos positivos, além de que no estudo apenas foram incluídos pacientes submetidos a “cirurgia conservadora”, ou seja, a estenosoplastias e ressecções intestinais mínimas.

Na tentativa de comparar a eficácia e a segurança da AZA com a messalazina na prevenção da RPO, *Herfarth et al (2006)* desenvolveram mais um estudo prospectivo, duplamente cego e randomizado, incluindo 79 pacientes, que foram submetidos a AZA (2 – 2.5 mg/kg/dia) ou 5-ASA (4g/dia), por um período de 12 meses. No entanto, foi suspenso porque uma análise intermédia revelou que a hipótese de superioridade da AZA não poderia ser testada uma vez que, devido a desistências, a amostra se tinha tornado demasiado reduzida (37 pacientes). Foi possível concluir que a falha no tratamento, por existência de recorrência clínica ou endoscópica severa ou por abandono devido a efeitos adversos, foi semelhante no grupo – AZA (9/18) e no grupo 5 – ASA (7/19) ;  $p=1,00$ .

Mais recentemente, foi publicado outro estudo, por *Reinisch et al (2010)*, que avaliou a eficácia e a segurança da AZA (2 – 2.5 mg/kg/dia) e da messalazina (4g/dia) na prevenção da RPO clínica em 78 doentes de Crohn, com recorrência endoscópica moderada ou severa.

Após um ano, a taxa de recorrência clínica no grupo – AZA foi de 0% (0/41) enquanto que no grupo – messalazina foi de 11% (4/37) [ $p=0,031$ ], contudo, a desistência devido a efeitos adversos apenas ocorreu no grupo – AZA (9/41 [22%] versus 0/37 [0%]).

Portanto, a falha no tratamento condicionada pelas desistências devido aos efeitos adversos no grupo – AZA e pelo aparecimento de recorrência clínica no grupo – messalazina, foi semelhante nos dois grupos (AZA – 9/41 [22%] versus Messalazina – 4/37 [11%];  $p=0,19$ ). No entanto, a resposta terapêutica reflectida na melhoria da escala endoscópica de Rutgeerts (redução  $\geq 1$  ponto), foi significativamente superior nos pacientes com AZA, que permaneceram em estudo (AZA – 19/30 [63%] versus Messalazina – 11/32 [34%];  $p=0,023$ ).

A maioria dos estudos existentes procura comparar a eficácia dos imunossupressores com a dos aminosalicilatos na prevenção da RPO. Contudo, *D’Haens et al (2008)*, desenvolveram um estudo inovador que procurou comparar o uso da combinação de metronidazol e AZA com o uso de metronidazol isolado, numa população de 81 doentes de Crohn, previamente submetidos a ressecção intestinal, e com pelo menos um factor de alto risco para RPO (hábitos tabágicos, idade  $< 30$  anos, doença penetrante, uma ou mais ressecções prévias, uso de corticoterapia nos 3 meses prévios à cirurgia).

Imediatamente após a cirurgia todos os pacientes foram submetidos a metronidazol (750 mg/dia) durante 3 meses, sendo que 40 receberam também AZA (100 – 150 mg/dia) e 41 receberam placebo durante 12 meses.

A taxa de recorrência endoscópica significativa (escala  $\geq i2$ ), aos 3 meses, foi inferior no grupo metronidazol/AZA (34%) relativamente ao grupo metronidazol/placebo (53%), contudo a diferença não foi expressiva ( $p=0,11$ ). Isto demonstra o quão rapidamente a recorrência endoscópica se desenvolve após a cirurgia de ressecção, apesar dos antibióticos e dos imunossupressores. Aos 12 meses, a taxa de recorrência endoscópica (escala  $\geq i2$ ) era significativamente inferior no grupo metronidazol/AZA (55% versus 78%;  $p=0,035$ ).

Este estudo controlado e randomizado, demonstrou que a combinação do metronidazol com AZA proporcionou menor taxa de recorrência endoscópica e menor severidade da

recorrência aos 12 meses após a cirurgia. Contudo, uma vez que não comparou o metronidazol com placebo, não dá uma verdadeira percepção da utilidade que este pode ter.

Em 2009 foi publicada uma meta-análise, envolvendo quatro estudos controlados e randomizados, num total de 433 pacientes, para avaliar o papel das tiopurinas (AZA e 6-MP) na prevenção da RPO relativamente aos controlos (placebo com ou sem indução antibiótica, ou mesalamina) (Peyrin-Biroulet *et al* 2009).

Na análise global, constatou-se que relativamente à prevenção da recorrência clínica, as tiopurinas são 8% mais eficazes ao fim de um ano ( $p= 0,021$ ; NNT=13), e 13% mais eficazes ao fim de dois anos ( $p= 0,018$ ; NNT=8).

Foi possível verificar ainda que as tiopurinas são 15% mais eficazes que os placebos, na prevenção da recorrência endoscópica severa (i2 – i4) ao fim de 1 ano ( $p=0,026$ ; NNT=7). No entanto, sem diferenças significativas no que diz respeito à prevenção da recorrência endoscópica muito severa (i3, i4).

Se os controlos com mesalamina forem excluídos, o valor estimado da eficácia das tiopurinas, na prevenção da recorrência clínica aumenta de 8% para 13%, no primeiro ano. Assim como a eficácia na prevenção da recorrência endoscópica severa aumenta de 15% para 23%.

A taxa de efeitos adversos, que conduziram a desistências e consequentemente a falha terapêutica, foi superior nos pacientes tratados com tiopurinas, relativamente aos grupos controlo (17,2% versus 9,8%, respectivamente;  $p=0,021$ ).

Assim esta meta-análise permitiu concluir que apesar de as tiopurinas estarem associadas a uma maior taxa de efeitos adversos, são mais eficazes que os placebos na prevenção da RPO clínica e endoscópica.

Já em 2010, foi publicado um estudo retrospectivo com o objectivo de avaliar o impacto das tiopurinas na recorrência cirúrgica em pacientes após a primeira ressecção

intestinal por DC (*Papay et al 2010*). Entraram no estudo 326 pacientes, sendo que apenas 161 foram submetidos a AZA ou 6-MP após a cirurgia (49%). A taxa de recorrência cirúrgica foi de 46,3% (151/326), tendo a reintervenção cirúrgica ocorrido, em média, após 71 meses (intervalo entre 3 – 265).

O tratamento com AZA/6 – MP durante um período superior ou igual a 36 meses, revelou uma redução significativa da taxa de recorrência cirúrgica, relativamente ao tratamento com AZA/6 – MP durante 3 a 35 meses, menos de 3 meses ou à ausência de tratamento imunossupressor ( $p=0,004$ ). Assim sendo, o tratamento prolongado com AZA/6 – MP reduz o risco de recorrência cirúrgica na DC.

Embora a literatura apresente dados a favor dos imunossupressores para a prevenção da RPO, no momento de considerar o seu uso profilático é necessário ponderar até que ponto esta terapêutica compensa os potenciais riscos, sendo o principal a mielosupressão, que implica vigilância hematológica. Há que ter em consideração outros potenciais efeitos adversos desta terapêutica, nomeadamente mal-estar, náuseas, hepatite, complicações infecciosas e neoplásicas (sobretudo linfoma), bem como febre, rash, artralgias, pancreatite (*Peixe et al 2007*).

**Tabela IV:** Resultados dos estudos com imunossupressores na prevenção da recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

Autor	Ano	Nº	Fármaco/ Dose	Duração tratamento	Duração Follow-up	Tipo de Recorrência	Recorrência	Valor de p
Hanauer <i>et al</i>	2004	47	6-MP (50mg/dia)	24 meses	24 meses	Clínica	6- MP-50% Placebo -77%	0,045
		44	Mesalamina (3g/dia)			Endoscópica (>1)	6-MP-43% Placebo-64%	0,03
		40	Placebo			Radiográfica	6-MP-33% Placebo-49%	NS
Ardizzone <i>et al</i>	2004	69	AZA (2mg/Kg/dia)	24 meses	24 meses	Clínica	AZA-17% Mesa-28%	NS
		71	Mesalamina (3g/dia)			Cirúrgica	AZA-6% Mesa-10%	NS
Herfath <i>et al</i>	2006	42	AZA (2/2,5mg/Kg/dia)	12 meses	12 meses	Clínica ou Endoscópica severa	AZA-17% Messa-37%	0,27
		37	Messalazina (4g/dia)			Desistência devido a efeitos adversos	AZA-33% Messa-11%	0,12
D'Haens <i>et al</i>	2008	40	Metronidazol (750mg/dia) 3M + AZA (100/150mg) 12M	12 meses	12 meses	Endoscópica Sereva	Metro/AZA-55% Metro/Placebo-78%	0,035
		41	Metronidazol (750mg/dia) 3M + Placebo 12M			Clínica	Metro/AZA-8,5% Metro/Placebo-18%	0,31
Reinisch <i>et al</i>	2010	41	AZA (2-2,5mg/Kg/dia)	12 meses	12 meses	Clínica	AZA-0% Messa-11%	0,031
		37	Messalazina (4g/dia)			Desistência devido a efeitos adversos	AZA-22% Messa-0%	0,002
78								

Legenda : 6-MP(6-Mercaptopurina); AZA(Azatioprina); Metro (Metronidazol); NS (Não significativo); M (meses).

## 2.5. Agentes biológicos (anti-TNF $\alpha$ , IL-10)

A utilidade do anticorpo monoclonal contra o factor de necrose tumoral  $\alpha$  (anti – TNF $\alpha$ ) – infliximab – na indução e manutenção da remissão clínica em doentes com DC moderada a grave, assim como na DC fistulizante, torna-o um possível agente a utilizar na prevenção da RPO, sendo por isso alvo de estudos recentes (*Cho et al 2010*).

*Sorrentino et al (2007)* foram pioneiros no estudo destes agentes, tendo desenvolvido um ensaio clínico aberto, com 23 pacientes sujeitos a ressecção intestinal por DC. Duas semanas após a cirurgia, 7 pacientes receberam infliximab (IFX) – 5 mg/kg, iv; e metotrexato – 10 mg/semana, per os. Os restantes 16 pacientes foram submetidos a mesalamina – 2.4 g/dia, per os. Ao fim de dois anos, nenhum dos 7 pacientes tratados com IFX/metotrexato apresentava recorrência clínica ou endoscópica (escala Rutgeerts  $\geq 2$ ). Já no grupo de 16 pacientes tratados com mesalamina, apenas 4 permaneceram sem doença: 7 tiveram recorrência endoscópica e 5 recorrência clínica e endoscópica.

*Regueiro et al (2009)*, publicaram o primeiro estudo controlado e randomizado, onde testaram a eficácia do infliximab na prevenção da RPO. Dentro de 4 semanas após a ressecção intestinal por DC, 24 pacientes foram randomizados para receber, IFX (5 mg/kg; n=11) ou placebo (n=13), a cada 8 semanas, durante 1 ano. Neste estudo os pacientes poderiam continuar com terapêutica concomitante de imunomoduladores ou aminosalicilatos, mas teriam que suspender corticóides ou antibióticos.

Ao fim de um ano, foi avaliada a recorrência endoscópica (escala  $\geq 2$ ), como objectivo principal, estando presente em apenas 1 dos 11 pacientes do grupo – IFX (9%), contrastando com 11 dos 13 pacientes do grupo – placebo (84,6%) ( $p=0,0006$ ).

Relativamente à taxa de recorrência clínica (definida como CDAI $>200$ ), esta foi significativamente inferior no grupo – IFX (0/10 pacientes; 0%), relativamente ao grupo – placebo (5/13 pacientes; 38,5%) ( $p=0,046$ ). O mesmo foi constatado em relação à taxa de

recorrência histológica, sendo de 27,3% no grupo – IFX (3/11 pacientes) e 84,6% no grupo – placebo (11/13 pacientes) ( $p=0,01$ ). Contudo, a taxa de remissão clínica (CDAI<150) foi semelhante nos dois grupos, assim como a taxa de efeitos adversos.

Este ensaio clínico provou a eficácia do infliximab na prevenção da recorrência pós-operatória: endoscópica, clínica e histológica. Depois de completado o estudo, os pacientes foram submetidos a ileocolonosopia e foi-lhes oferecida a possibilidade de continuar/iniciar a terapêutica com infliximab. Após um ano foram submetidos a nova ileocolonosopia (Regueiro *et al* 2009).

Apesar de os números serem pequenos, pode-se verificar que os pacientes do grupo placebo que apresentavam RPO endoscópica (i2-i4), e posteriormente receberam infliximab durante um ano, revelaram melhoria endoscópica limitada, pois mais de metade continuou a apresentar escala de Rutgeerts i2. Já os pacientes que haviam recebido infliximab após a cirurgia, e que continuaram com a terapêutica, mantiveram a remissão endoscópica, apenas evidenciando RPO quando o fármaco foi suspenso.

Estes dados levaram os autores a sugerir que a melhoria endoscópica em pacientes recebendo infliximab em resposta à recorrência parece ser limitada, comparando com a profilaxia com o mesmo fármaco.

Por seu lado, Yamamoto *et al* (2009) testaram a eficácia do infliximab em 26 pacientes, que 6 meses após a cirurgia de ressecção intestinal, se mantinham em remissão clínica (CDAI < 150) com mesalamina (3g/dia), mas com evidência de recorrência endoscópica ( $\geq i2$ ).

Durante 6 meses os pacientes receberam mesalamina (3g/dia, n=10), azatioprina (50mg/dia; n=8) ou infliximab (5mg/kg, cada 8 semanas; n=8).

No final do tratamento, verificou-se que a taxa de recorrência clínica (CDAI  $\geq 150$ ) foi de 0% no grupo – IFX, 38% no grupo – AZA e 70% no grupo – mesalamina ( $p=0,01$ ).

Houve também melhoria da inflamação endoscópica em 75% dos pacientes tratados com IFX, em 38% dos tratados com AZA e em 0% dos tratados com mesalamina ( $p=0,006$ ). A existência de mucosa completamente saudável no íleon terminal verificou-se em 38% do grupo – IFX, 13% do grupo AZA e em 0% no grupo mesalamina ( $p=0,10$ ).

Estes resultados demonstraram que o infliximab proporcionou uma clara redução da actividade clínica e endoscópica da doença, em pacientes com recorrência endoscópica precoce pós-cirúrgica.

Neste estudo de *Yamamoto et al (2009)*, a terapêutica com infliximab foi iniciada 6 meses após a cirurgia, em doentes que já apresentavam recorrência endoscópica, ao contrário do estudo anterior de *Regueiro et al (2009)* onde o tratamento teve início dentro de 4 semanas após a cirurgia. Contudo, segundo Yamamoto e os seus colaboradores, a eficácia clínica e endoscópica do infliximab, um ano após a cirurgia, parece ser semelhante nos dois estudos. Assim, consideram o seu protocolo mais adequado à prática clínica, uma vez que devido aos efeitos adversos e elevados custos do infliximab, este só deve ser utilizado em pacientes com elevado risco de recorrência, considerando os pacientes com recorrência endoscópica precoce bons candidatos a esta terapêutica.

**Tabela 5:** Resultados dos estudos com infliximab na prevenção da recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

Autor	Ano	Nº	Fármaco/ Dose	Duração tratamento	Duração Follow-up	Tipo de Recorrência	Recorrência	Valor de p
Sorrentino <i>et al</i>	2007	7	IFX + MTX (5mg/kg,iv) (10mg/kg, per os)	24 meses	24 meses	Endoscópica	IFX+MTX - (0/7) Mesalamina- (12/16)	?
		<u>16</u>	Mesalamina (2,4g/dia)			Clínica	IFX+MTX - (0/7) Mesalamina- (5/16)	?
		23						
Regueiro <i>et al</i>	2009	11	IFX (5 mg/kg)	12 meses	12 meses	Endoscópica	IFX – 9% Placebo – 84,6%	0,0006
		<u>13</u>	Placebo			Clínica	IFX – 0% Placebo – 38,5%	0,046
		24				Histológica	IFX – 27,3% Placebo – 84,6%	0,01
Yamamoto <i>et al</i>	2009	8	IFX (5 mg/kg)	6 meses	6 meses	Melhoria Endoscópica	IFX – 75% AZA – 38% Mesa – 0%	0,006
		8	AZA (50mg/dia)			Ausência de lesões endoscópicas	IFX – 38% AZA – 13% Mesa – 0%	0,10
		<u>10</u>	Mesalamina (3g/dia)					
		26*				Clínica	IFX – 0% AZA – 38% Mesa – 70%	0,01

Legenda : IFX (infliximab); MTX (metotrexato); AZA (azatioprina); Mesa (mesalamina).

\*Os 26 pacientes apresentavam remissão clínica ,com mesalamina (3g/dia), mas com recorrência endoscópica ( $\geq 2$ ).

Em Itália, Biancone et al, exploraram uma outra vertente de administração do infliximab, desenvolvendo um estudo prospectivo com o objectivo de avaliar a viabilidade e a segurança de injeções locais de infliximab na recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

O estudo aberto, envolveu 8 pacientes submetidos previamente a cirurgia de ressecção ileal ou ileocólica por DC, que apresentavam recorrência endoscópica localizada (<5 cm) estando, no entanto, assintomáticos (CDAI<150).

As lesões foram injectadas com uma dose baixa de infliximab (dose média 30 mg; 8 – 60 mg), por via endoscópica. Posteriormente, foram realizadas duas endoscopias de controlo, sendo que na primeira alguns pacientes repetiram a injeção de infliximab.

Durante o seguimento, que durou em média 20 meses (14 – 21 meses), verificou-se que nenhum paciente desenvolveu recorrência clínica, efeitos secundários locais ou sistémicos, bem como estenoses ou fibroses no local da injeção.

Embora se tenha verificado uma redução do número e da extensão das lesões endoscópicas em 7 de 8 pacientes, a redução do índice endoscópico de Rutgeerts, apenas ocorreu em 3 de 8 pacientes. Os índices histológicos reduziram em 4 pacientes, mantiveram-se inalterados em 1 paciente e aumentaram em 3 pacientes.

Assim, a injeção local com baixa dose de infliximab em doentes com recorrência endoscópica revelou-se viável e segura, contudo os resultados de melhoria dos índices endoscópico e histológico foram uma decepção (*Biancone et al 2006*).

Em 2010, Sorrentino et al realizaram um ensaio clínico estruturado de forma diferente relativamente ao realizado pelos mesmos autores em 2007. Foram estudados 12 pacientes que se mantinham em remissão clínica e endoscópica, sob terapêutica com infliximab (5mg/kg), durante 24 meses após a cirurgia, e cujo tratamento foi suspenso.

Quatro meses após a suspensão do infliximab, 10 dos 12 pacientes (83%) desenvolveram recorrência endoscópica. A esses doentes foi restituído o infliximab, desta vez na dose de 3mg/kg, a cada 8 semanas, verificando-se um restauro e manutenção da integridade da mucosa ao fim de um ano.

Estes resultados demonstraram que é necessária uma terapêutica mantida e prolongada, com infliximab, para manter a integridade da mucosa em doentes submetidos a cirurgia por DC. No entanto, a dose de 3mg/kg (redução de 40% da dose standard) parece ser suficiente para prevenir a recorrência endoscópica (*Sorrentino et al 2010*).

Ainda em 2010, foi estudado outro agente anti – TNF $\alpha$ , o adalimumab, na prevenção da RPO da DC. Trata-se de um estudo aberto e prospectivo, que englobou 20 pacientes submetidos a ressecção intestinal por complicações da DC. Estes receberam uma dose inicial de indução de 160 mg, seguida duas semanas mais tarde de 80 mg, e posteriormente uma dose de manutenção de 40 mg a cada duas semanas.

Ao fim de um ano de terapêutica, nenhum paciente apresentava recorrência clínica, só 10 % dos pacientes desenvolveram recorrência endoscópica (>1), mas 45% apresentavam recorrência histológica moderada (*Fernandez-Blanco et al 2010*).

Ao que tudo indica, os agentes anti-TNF $\alpha$ , nomeadamente o infliximab, parece ser útil na prevenção da RPO, no entanto, os estudos apresentam amostras reduzidas. Além disso, há que ter em linha de conta os custos elevados e os potenciais efeitos adversos destes fármacos, nomeadamente as reacções infusionais, bem como as reacções de hipersensibilidade retardada, o risco neoplásico, sobretudo de linfoma, o risco de infecções nomeadamente por micobactérias, desenvolvimento de autoanticorpos e lúpus induzido por fármacos (embora este último seja raro) (*AGAIT 2006*).

### **Interleucina – 10**

Em 2001 foi publicado o único estudo controlado e randomizado, que avaliou o papel da citocina anti-inflamatória IL-10 na prevenção da RPO. Sessenta e cinco pacientes receberam placebo ou IL-10 por via subcutânea, dentro de duas semanas após cirurgia por DC (4  $\mu$ g/kg, 1id ou 8  $\mu$ g/kg, duas vezes/semana). Apesar de ser bem tolerada, após 3 meses, a IL-10 não reduziu significativamente a taxa de recorrência endoscópica (grupo – IL-10: 52% ; grupo – placebo: 46%). Assim, este agente biológico não parece ter qualquer benefício na prevenção da RPO endoscópica (*Colombel et al 2001*).

## **2.6. Probióticos**

A potencial utilidade terapêutica dos probióticos baseia-se na sua interacção competitiva com a flora comensal e patogénica.

O probiótico *Lactobacillus johnsonii* (LAI) foi avaliado em dois estudos duplamente cegos, controlados e randomizados, realizados em pacientes previamente submetidos a ressecção intestinal por DC. Ambos os estudos não demonstraram vantagem do probiótico em relação ao placebo na prevenção da RPO (Marteau et al 2006; Van Gossum et al 2007).

O *Lactobacillus GG* foi também estudado num ensaio clínico controlado e randomizado, tendo-se revelado ineficaz na prevenção da RPO clínica e endoscópica (Prantera et al 2002).

Mais recentemente, em 2007, foi publicado outro estudo multicêntrico e randomizado que envolveu 30 pacientes, onde se verificou que o agente simbiótico *Synbiotic 2000*, contendo quatro probióticos e quatro prébióticos, não foi eficaz na prevenção clínica e endoscópica da RPO, após 24 meses de seguimento (Chermesh et al 2007).

Segundo os estudos disponíveis até ao momento, os próbióticos parecem não ter lugar na terapêutica preventiva da recorrência pós-operatória da doença de Crohn.

## **2.7. Outras terapêuticas**

O factor recombinante humano de estimulação das colónias de granulócitos (rh-CSF) tem sido associado à promoção da cicatrização de lesões intestinais DC-like em doenças granulomatosas crónicas e em doenças de armazenamento de glicogénio.

*Dejaco et al (2003)*, realizaram um estudo prospectivo piloto, envolvendo cinco pacientes sem recorrência clínica, mas com recorrência endoscópica severa, após ressecção ileocólica por DC. Dentro de um ano após a cirurgia, receberam rh-CSF por um período de 12

semanas (300 mcg, 3 vezes por semana, via subcutânea). Constatou-se que a completa cicatrização da mucosa intestinal ocorreu em dois pacientes, não se tendo verificado efeitos adversos significativos. Uma vez que existe apenas um estudo realizado utilizando rh-CSF, não se pode considerar a sua utilização na prevenção da RPO.

Já a nutrição entérica é considerada um tratamento de escolha na doença de Crohn pediátrica. Alguns estudos sugerem a suplementação com nutrição entérica na manutenção da remissão na DC, contudo os seus efeitos ainda foram pouco explorados no que diz respeito à prevenção da RPO (*Nos and Domènech 2008*).

*Yamamoto et al (2007)* estudaram o efeito da suplementação nutricional entérica na prevenção da RPO. O estudo, prospectivo mas não randomizado, incluiu 20 pacientes submetidos a dieta diurna com baixo teor de gorduras associada a uma fórmula de nutrição entérica nocturna administrada por sonda nasogástrica, e ainda mais 20 pacientes não submetidos a nutrição entérica nocturna e sem restrições dietéticas. Ao fim de 1 ano, a taxa de RPO clínica foi significativamente inferior no grupo que recebeu a nutrição entérica (5% vs 35%,  $p=0,048$ ), assim como a taxa de RPO endoscópica (30% vs 70%,  $p=0,027$ ). Assim, apesar de este estudo sugerir benefício da nutrição entérica na prevenção da RPO, são necessários estudos controlados e randomizados, para clarificar não só a eficácia mas também a aceitabilidade desta terapêutica

Segundo a meta-análise COCHRANE (*Doherty et al 2009*), incluindo 23 estudos acerca de possíveis fármacos para a prevenção da RPO da DC, a mesalamina, os antibióticos nitroimidazóis e os imunossupressores (AZA/6-MP) demonstraram ser superiores ao placebo na prevenção da RPO. Já no que diz respeito aos corticóides (budesonido), infliximab, IL-10 e probióticos foi considerado existirem poucos estudos controlados e randomizados para se puderem tirar conclusões acerca da sua eficácia.

Constata-se então que os aminosalicilatos revelam efeitos limitados na prevenção da RPO, no entanto, são drogas, em regra, seguras e bem toleradas.

Relativamente aos antibióticos nitroimidazóis, estes parecem reduzir a RPO endoscópica e clínica, no entanto são mal tolerados e o seu benefício só é sustentado se a terapêutica for prolongada.

Os imunossupressores apresentam resultados satisfatórios na redução da RPO endoscópica, clínica e cirúrgica. Estes agentes demonstraram inclusivamente ser superiores à mesalamina na prevenção da RPO endoscópica e clínica, embora possuam maior risco de efeitos adversos severos, e assim sendo, é necessária uma boa selecção dos pacientes que irão ser sujeitos a esta terapêutica.

Os agentes biológicos, mais recentemente estudados, como o infliximab, parecem apresentar resultados promissores na prevenção da RPO quer clínica, quer endoscópica, embora sejam dispendiosos e não isentos de efeitos adversos.

### 3. ESTRATÉGIA PÓS-OPERATÓRIA NA DC

No passado a principal estratégia consistia em não implementar qualquer terapêutica até os pacientes desenvolverem recorrência clínica, o que envolvia menores custos e maior comodidade para o doente porque não necessitava de receber tratamento. Contudo o risco de necessidade de nova cirurgia e em último caso de síndrome do intestino curto era elevado (*Ng and Kamm 2008*).

Actualmente ainda se tenta definir qual a estratégia ideal de abordagem destes doentes. O principal problema em iniciar uma estratégia preventiva imediatamente após a cirurgia prende-se com o facto de muitos pacientes, cerca de 30-50%, não necessitarem efectivamente desta terapia contínua porque não irão desenvolver lesões de recorrência, ou terão apenas lesões escassas. Portanto, não estarão em risco de desenvolver recorrência clínica e consequentemente complicações e necessidade de nova cirurgia (*Van Assche and Rutgeerts 2004*).

Além disso, alguns autores consideram não existirem evidências suficientes de superioridade da instituição de profilaxia logo após a cirurgia, no sentido de prevenir a recorrência clínica, relativamente à “profilaxia adaptada”, isto é, ao tratamento dirigido às lesões de recorrência endoscópica (*Bordeianou et al 2011*). Enquanto outros defendem o oposto (*Regueiro et al 2009*).

Desta forma, a conduta pós-operatória da DC é ainda um dilema e uma área controversa. No entanto, a maioria dos autores concorda que é essencial a identificação dos indivíduos que terão maior risco de desenvolver recorrência e que por conseguinte serão os candidatos ideais para a profilaxia pós-operatória. É também consensual que, independentemente da realização de profilaxia, todos os pacientes devem realizar ileocolonosopia 6 a 12 meses após a cirurgia que determinará a introdução/modificação da terapêutica de acordo com a existência/severidade das lesões endoscópicas encontradas.

A primeira medida profiláctica recomendada por vários autores, inclusivamente referida pela ECCO, é a cessação tabágica. O tabaco é o único factor de risco modificável e está estabelecido por estudos retrospectivos que os indivíduos que deixam de fumar têm redução do risco de RPO clínica e cirúrgica (*Reese et al 2008; Van Assche et al 2010*).

Estudos prospectivos e controlados para avaliar o impacto da cessação tabágica na prevenção da RPO dificilmente serão desenvolvidos, mas tendo em consideração que o impacto desta medida foi comparado ao início de terapêutica imunossupressora, esta deverá ser uma medida de primeira linha na prevenção da RPO (*Johnson et al 2005*).

Actualmente, as únicas guidelines europeias existentes foram publicadas pela ECCO em 2010. Este grupo recomenda o tratamento profiláctico de todos os pacientes após ressecção do intestino delgado, que deve ser iniciado, idealmente, duas semanas após a cirurgia e deve ter a duração mínima de dois anos. Segundo a ECCO, as tiopurinas são mais eficazes que a messalazina ou os antibióticos imidazóis isolados na prevenção da recorrência clínica e endoscópica, e que por isso, as tiopurinas (AZA/ 6-MP) devem ser as drogas de escolha em pacientes com factores de risco para a RPO.

De acordo com estes autores, a messalazina em doses elevadas é uma opção para pacientes submetidos a ressecção isolada do íleon, ao passo que os antibióticos imidazóis têm-se demonstrado eficazes após ressecção ileocólica mas são pouco tolerados (*Assche et al 2010*).

Apesar dos múltiplos estudos já desenvolvidos nesta área, ainda não existem resultados suficientemente consistentes para se poder chegar a uma estratégia bem definida do seguimento dos doentes após a cirurgia de ressecção ileocecal, contudo existem algumas propostas de vários autores.

*Terdiman (2008)* propôs um algoritmo para o seguimento pós-operatório dos doentes de Crohn, estratificando-os em doentes de baixo ou alto risco para o desenvolvimento de RPO.

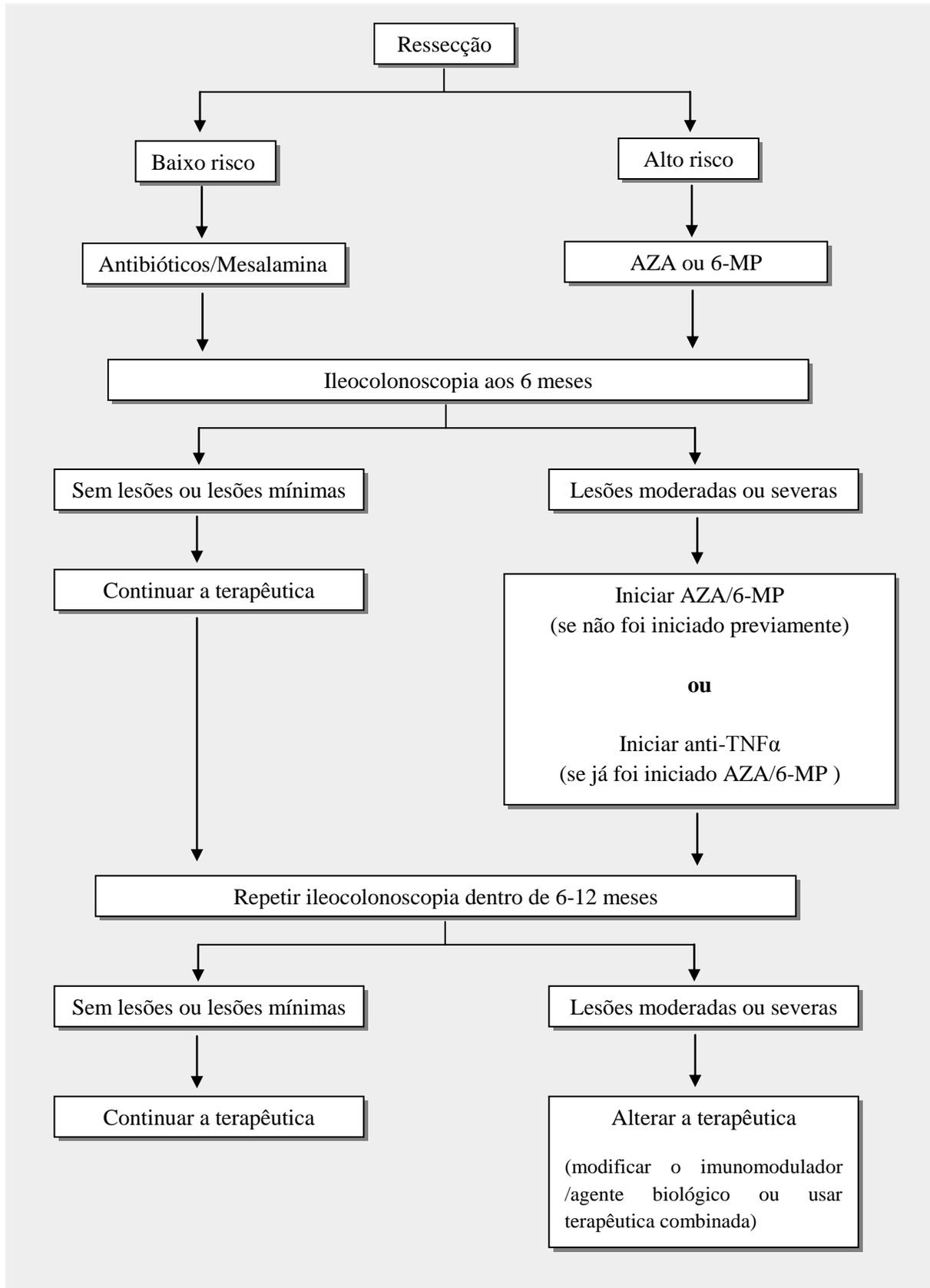
Assim, os pacientes de baixo risco (doença de longa duração ou segmento fibroestenótico pequeno com mínima inflamação activa) devem receber profilaxia com antibiótico em baixa dose, como o metronidazol (250 mg, 3 vezes por dia), ou mesalamina (2-4 g/dia) logo após a cirurgia.

Por outro lado, estes autores consideram de alto risco para RPO os pacientes com hábitos tabágicos, com história de ressecção prévia, com uso de imunossupressores ou anti-TNF antes da cirurgia, com doença penetrante ou com doença extensa requerendo ressecção > 50 cm de intestino, e defendem que estes devem iniciar tratamento preventivo, mas com imunossupressores (AZA 2,5 mg/kg/dia ou 6-MP 1,5 mg/kg/dia).

Apesar de não existir evidência de que o tratamento médico realizado antes da cirurgia possa influenciar a escolha do tratamento após a cirurgia, faz sentido que se um fármaco falhou no controlo da doença pré-operatoriamente, também falhará na prevenção da RPO. Desta forma os autores ressalvam que os pacientes de alto risco, que apresentaram progressão clara da doença apesar do tratamento pré-operatório adequado com AZA/6-MP e aqueles que já estavam a ser submetidos a anti-TNF, devem iniciar profilaxia pós-operatória com um agente anti-TNF.

Todos os pacientes devem ser submetidos a ileocolonosopia 6 meses após a cirurgia. Se na avaliação endoscópica não se visualizaram lesões ou for visível recorrência mínima (i0/i1) deve-se manter a terapêutica previamente iniciada. Caso sejam visíveis lesões moderadas ou severas, correspondentes ao índice endoscópico i2-i4, a terapêutica preventiva deve ser alterada. Assim, os pacientes que não tinham sido submetidos a imunossupressores devem iniciá-los e aqueles que já estariam a realizar imunossupressão devem iniciar um agente anti-TNF.

Dentro de 6 a 12 meses todos os pacientes devem repetir a ileocolonosopia para se averiguar se a terapêutica deve ser iniciada, mantida, suspensa ou alterada (*Terdiman 2008*).



**Figura 2:** Proposta de abordagem pós-operatória dos doentes de Crohn (Adaptado de: *Terdiman 2008*)

Mais recentemente, *Regueiro (2009)* desenvolveu uma estratégia para a RPO da DC, que propõe a estratificação dos pacientes consoante o seu risco de RPO (muito baixo, baixo – moderado e alto).

Os pacientes com muito baixo risco de RPO incluem os não fumadores, aqueles com estenoses inferiores a 10 cm, com doença de longa duração (>10 anos), e os que não desenvolveram complicações peri ou pós-operatórias.

Já os pacientes com estenoses > 10 cm, com inflamação extensa ou com menos de 10 anos de doença até à primeira cirurgia, são considerados de risco baixo a moderado.

Por sua vez, os pacientes com duas ou mais cirurgias, com doença penetrante, com complicações peri/pós-operatórias ou história de tabagismo são considerados de alto risco.

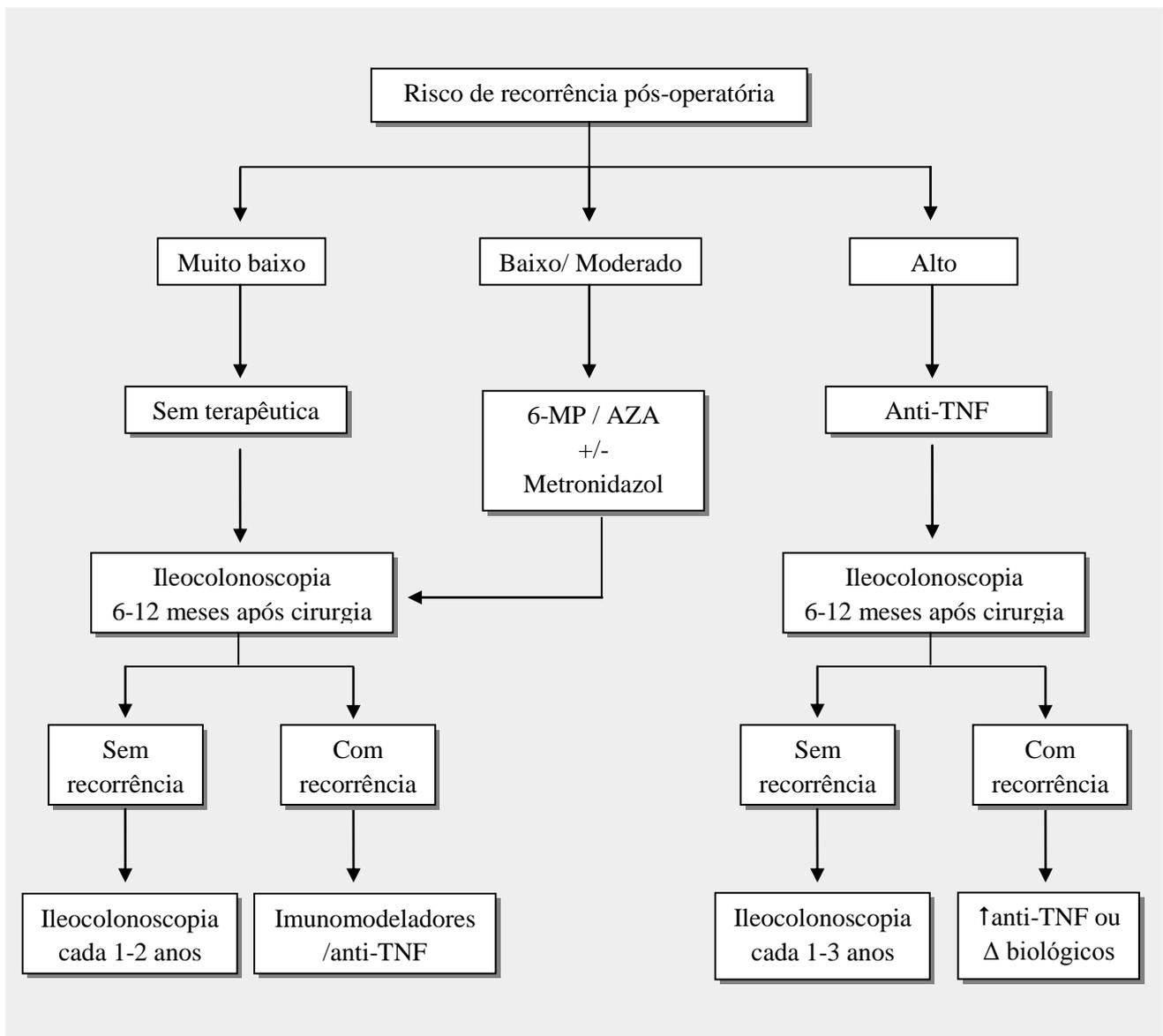
A proposta dos autores recomenda que os pacientes de muito baixo risco não recebam profilaxia pós-operatória, mas que realizem ileocolonosopia entre os 6 e os 12 meses após a cirurgia, para averiguar a existência e a severidade da RPO endoscópica. Se a RPO for significativa ( $\geq i2$ ) recomenda-se o início de AZA/6-MP ou anti-TNF; se não existir RPO endoscópica ( $<i2$ ), apenas se recomenda a vigilância endoscópica dentro de 1 a 3 anos.

Os pacientes com risco baixo-moderado de RPO devem iniciar logo após a cirurgia profilaxia com imunossuppressores, em combinação com 3 meses de metronidazol. E ao fim de 6 a 12 meses após a cirurgia devem realizar ileocolonosopia; caso não se verifique RPO endoscópica deve manter-se a terapêutica com os imunossuppressores e no caso de haver evidência de RPO endoscópica, deve ser adicionado um agente anti-TNF.

Para os pacientes de alto risco está previsto o início de infliximab dentro de 4 semanas após a cirurgia, e obviamente, a cessação tabágica. Dentro de 6 a 12 meses após a cirurgia também devem realizar ileocolonosopia e caso haja RPO endoscópica recomenda-se a intensificação da dose (com aumento da dose ou encurtamento do intervalo de tempo entre as infusões) ou mudança de agente anti-TNF; caso não demonstrem RPO endoscópica é

recomendada a continuação do anti-TNF com a mesma dose. A duração óptima do tratamento com agentes anti-TNF ainda não está definida, contudo é recomendado um ano.

Os mesmos autores recomendam ainda a vigilância com ileocolonosopia ou em alternativa com cápsula endoscópica ou ecografia contrastada, a cada 1-3 anos nos doentes com baixo ou moderado risco, e a cada 1-2 anos nos doentes com alto risco. (Regueiro 2009)



**Figura 3:** Proposta de abordagem pós-operatória dos doentes de Crohn (Adaptado de: Regueiro 2009).

Portanto, apesar de não existir uma estratégia preventiva totalmente definida, é consensual que a abordagem pós-cirúrgica dos doentes de Crohn passa pela sua estratificação com base nos factores de risco e nas lesões endoscópicas, que se relacionam com o risco de recorrência clínica. Assim, após a implementação da terapêutica profiláctica está recomendada a monitorização através de ileocolonosopia (entre os 6 e 12 meses após a cirurgia) com eventual adaptação da terapêutica caso se detecte recorrência endoscópica.

Caso se verifique RPO endoscópica, pode-se optar por uma estratégia de *step-up*, no sentido de prevenir a RPO clínica, ou seja, em pacientes a realizar aminosalicilatos ou antibióticos, deve ser considerada a introdução de imunossuppressores, enquanto que se os pacientes estiverem a ser submetidos a terapêutica imunossupressora deve ser considerada a substituição ou adição de anti-TNF (*Tandon et al 2010*).

#### **IV. CONCLUSÃO**

A RPO da doença de Crohn é uma realidade bastante frequente e constituiu um problema que o médico e o paciente têm que enfrentar.

Nas últimas décadas têm sido levados a cabo múltiplos estudos a fim de definir qual a melhor estratégia após a intervenção cirúrgica, sendo a mais frequentemente implicada a ressecção ileocecal.

A questão da instituição de profilaxia após a cirurgia é ainda controversa, dado aos resultados pouco satisfatórios de alguns fármacos que demonstram, não uma verdadeira prevenção da recorrência, mas sim uma diminuição/atraso no seu desenvolvimento.

A evicção tabágica é uma medida preventiva consensual. Relativamente à terapêutica médica preventiva, esta deve ser aplicada consoante os factores de risco do paciente para o desenvolvimento de recorrência e adaptada de acordo com as lesões endoscópicas precoces detectadas em ileocolonosopia, idealmente realizada 6 a 12 meses após a cirurgia.

O sucesso da batalha contra a RPO da doença de Crohn reside não só na eficácia das terapias preventivas existentes, mas também na sua segurança e aceitação por parte do paciente.

O médico, seja o cirurgião ou o gastroenterologista, na altura de propor uma estratégia profiláctica, deve ter em consideração não só os seus benefícios e a sua possível eficácia, mas também os custos e toxicidade inerentes.

Apesar de existirem dúvidas relativamente à influência de alguns factores no risco de recorrência, existem outros bem identificados, contudo, eles parecem não ser suficientes para prever a recorrência pós-operatória em cada paciente. Torna-se crucial continuar a investigação no sentido de encontrar factores de risco adicionais, não só clínicos ou epidemiológicos, mas também serológicos ou mesmo genéticos, que permitam prever com

maior acuidade quais os pacientes que efectivamente irão desenvolver RPO e, portanto, necessitarão de profilaxia mais agressiva.

Mais estudos também serão necessários para delinear a estratégia ideal de manejo pós-operatório destes pacientes, incluindo, não só a terapêutica ideal para cada paciente, bem como, o momento de início, a dose adequada e a duração exacta.

Finalmente, serão ainda úteis nesta área estudos prospectivos para testar as estratégias preventivas propostas e averiguar a sua verdadeira utilidade na prática clínica.

## V. **BIBLIOGRAFIA**

- Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al (2005) Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to structuring disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg*, 242:693–700.
- American Gastroenterological Association Institute Technical (AGAIT) (2006), Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* ,130:940-987.
- Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al (2004) Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127:730 –740.
- Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al (2010) Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19:499-510.
- Bernell O, Lapidus A, Hellers G (2000) Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*, 87:1697–1701.
- Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr (1975) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70: 439-444.
- Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al (2007) Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 1256-1265.
- Biancone L, Cretella M, Tosti C, Palmieri G, Petruzzello C, Geremia A, et al (2006) Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*, 63:486–492.

- Bordeianou L, Stein SL, Ho VP, Dursun A, Sands BE, Korzenik JR, et al (2011) Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ileocecal Crohn's disease?. *Surgery*, 149: 72-78.
- Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP (1997) Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg*, 84:1493–1502.
- Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, et al (2006) Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut*, 55: 978-983.
- Braun J, Wei B (2007) Body Traffic: Ecology, Genetics, and Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2:401–429.
- Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H (1996) Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 225–228.
- Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, De Franchis R, et al (1995) Italian Cooperative Study Group. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 108:345–349.
- Buning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, et al (2004) Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther*, 19:1073–1078.
- Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M (1997) Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, 113:1465–1473.
- Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, et al (1994) Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative

recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther*, 8:35– 43.

- Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A (1996) Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum* 39:335–34.
- Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, Sturniolo G, Castiglione F, Annese V, et al (2003) Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 17:517–523.
- Chambers TJ, Morson BC (1979) The granuloma in Crohn's disease. *Gut*, 20:269–274.
- Chardavoine R, Flint GW, Pollack S, Wise L (1986) Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 29:495–502.
- Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al (2006) The risk of retention on the capsule endoscope in patients with known and suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 101:2218 –2222.
- Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, et al (2007) Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 52:385–389.
- Cho SM, Cho SW, Regueiro M (2010) Postoperative management of Crohn's disease. *Med Clin North Am*, 94: 179-188.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al (2001) Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*, 49: 42-46.

- Cottone M, Cammà C (2000) Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology*,119:597.
- Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Cammà C, Casà A (2003) Review article: prevention of postsurgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 17:38–42.
- Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP (2007) Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13:1369–1373.
- Dejaco C, Lichtenberger C, Miehslen W, Oberhuber G, Herbst F, Vogelsang H, et al (2003) An open-label pilot study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestion*, 68: 63–70.
- D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P (1998) Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, 114: 262-267.
- D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al (2008) Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 135:1123–1129.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4: 28-62.

- Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC (2009) Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006873.
- Ekblom A (1996) Epidemiology of Crohn's Disease. In: *Crohn's disease* (Prantera C, Korelitz BI, ed), pp 57-79. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Ewe K, Böttger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF (1999) Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicenter randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11: 277-282.
- Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ (1989) Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion*, 42:224 –232.
- Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al (1996) Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*, 224: 563-571.
- Fernandez-Blanco I, Monturiol J, Martinez B, Cara C, Taxonera C (2010) Adalimumab in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 138:S-692.
- Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A, et al (2006) The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology*, 130:1595–1606.
- Florent C, Cortot A, Quandale P, Sahmound T, Modigliani R, Sarfaty E, et al (1996) Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des*

Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8:229–233.

- Freitas, Diniz (2002) Doença Inflamatória Intestinal. In: *Doenças do Aparelho Digestivo*, pp 347 – 386. Coimbra: Astrazeneca.
- Friedman S, Blumberg RS (2008) Inflammatory Bowel Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 Edition (Fauci AS, ed) pp 1886-1899. New York: McGraw Hill.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. (2000) A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 6: 8–15.
- Glass RE, Baker WN (1976) Role of the granuloma in recurrent Crohn's disease. *Gut*, 17:75–77.
- Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al (2004) Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*, 127:723–729.
- Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Löfberg R, Malchow H, et al (1999) Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 116:294–300.
- Herfarth H, Tjaden C, Lukas M, Obermeier F, Dilger K, Müller R, et al (2006) Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*, 55:1525–1526.
- Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC (2005) Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 21: 921-931.

- Keh C, Shatari T, Yamamoto T, Menon A, Clark MA, Keighley MR (2005) Jejunal Crohn's disease is associated with a higher postoperative recurrence rate than ileocaecal Crohn's disease. *Colorectal Dis*, 7: 366-368.
- Keller KM, Bender SW, Kirchmann H, Ball F, Schmitz-Moormann P, Wirth S, et al (1990) Diagnosis significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 10:27-32.
- Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IM, Leveson SH (2007) Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis* 9:567–571.
- Kyle J (1971) Prognosis after ileal resection for Crohn's disease. *Br J Surg*, 58:735–737.
- Lakatos PL (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?. *World J Gastroenterol*, 12:6102-6108.
- Lakatos PL, Fisher S, Lakatos L, Gat I, Papp J (2006) 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*, 12:1829 – 1841.
- Lasson A, Strid H, Rydström B, Öhman L, Stotzer PO (2010) Faecal Calprotectin – A marker of endoscopic recurrence and prognosis one year after ileocaecal resection for Crohn's Disease. *Gut*, 59: A293.
- Lewis RT, Maron DJ (2010) Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 6: 587- 596.

- Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al (2000) Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*, 118:264–273.
- Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, Kodner IJ, Mutch MG, Fleshman JW (2006) Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, followup study. *Dis Colon Rectum*, 49: 58-63.
- Maccioni F, Viscido A, Marini M, Caprilli R (2002) MRI evaluation of Crohn's disease of the small and large bowel with the use of negative superparamagnetic oral contrast agents. *Abdom Imaging*, 27:384–393.
- Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al (2006) Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*, 55:842–847.
- McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al (1995) Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 109: 404–413.
- Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré JM, Lederman E, Gambiez L, et al (2002) Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 97:939–946.
- Newman B, Silverberg MS, Gu X, Zhang Q, Lazaro A, Steinhart AH, et al (2004) CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 99:306–315.
- Ng SC, Kamm MA (2008) Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 103: 1029-1035.

- Nos P, Domènech E (2008) Postoperative Crohn's disease recurrence : A practical approach. *World J Gastroenterol*, 14: 5540-5548.
- Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R (1992) Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*, 33:331–335.
- Papay P, Reinisch W, Ho E, Gratzner C, Lissner D, Herkner H, et al (2010) The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery. *Am J Gastroenterol*, 105:1158-1164.
- Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L (2000) Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 14:1419 – 1428.
- Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, de Deus JR, et al (2007) Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal, GEDII, Medisa.
- Peyrin-Biroulet L, Deltrenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al (2009) Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 104:2089–2096.
- Poggioli G, Laureti S, Selleri S, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, et al (1996) Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis*, 11:294–298.
- Pons Beltran V, Nos P, Bastida G, Beltran B, Arguello L, Aguas M, et al (2007) Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc*, 66: 533-540.
- Post S, Herfarth C, Böhm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schürmann G, et al (1996) The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg*, 223:253–260.

- Prantera C, Korelitz BI (1996) Crohn's disease. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C (2002) Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*, 51:405–409.
- Raab Y, Bergström R, Ejerblad S, Graf W, Pahlman L (1996) Factors influencing recurrence in Crohn's disease. An analysis of a consecutive series of 353 patients treated with primary surgery. *Dis Colon Rectum*, 39: 918-925.
- Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP (2008) The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*, 23:1213–1221.
- Regueiro M (2009) Management and Prevention of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1583 – 1590.
- Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al (2009) Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 136:441–450.
- Regueiro M, Schraut WH, Baidoo L, Kevin K, Plevy SE, El-Hachem S, et al (2009) Two year postoperative follow up of patients enrolled in the randomized controlled trial of infliximab for prevention of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology*, 136: A-522.
- Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, et al (2010) Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut*, 59: 752–759.

- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M (1990) Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 99:956–963.
- Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al (1991) Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*, 338: 771-774.
- Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al (1995) Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 108:1617–1621.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, et al (2005) Ornidazole for prophylaxis of post-operative Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 128:856–861.
- Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR (2004) Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg*, 187:219–225.
- Sachar DB (1990) The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med Clin North Am*, 74:183–188.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55:749–753.
- Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al (2003) Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 74:80–83.

- Scarpa M, D’Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, Bertin E, et al (2007) Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum*, 50:861-869.
- Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP (2007) A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 50:1674–1687.
- Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, et al (2008) A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn’s disease. *Am J Gastroenterol* 103:196–205.
- Sonnenberg A (1990) Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*, 31:1037–1040.
- Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D (2010) Low-Dose Maintenance Therapy With Infliximab Prevents Postsurgical Recurrence of Crohn’s Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8: 591-599.
- Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Maiero S (2007) Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med*, 167:1804–1807.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bectel JM, Best WR, Kern F Jr, et al (1979) National Cooperative Crohn’s Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 77: 847– 869.
- Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, et al (1997) A randomized, placebocontrolled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn’s disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn’s Disease Study Group. *Gastroenterology*, 112:1069–1077.

- Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G (1990) Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 98:1123–1128.
- Tandon P, Penner RM, Fedorak RN (2010) Medical prophylaxis of postoperative Crohn's disease. [Online] 18.3 Available from: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Terdiman JP (2008) Prevention of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol*, 6: 616 – 620.
- Tremaine WJ (1996) Pathology and Pathophysiology of Symptoms. In: Crohn's disease (Prantera C, Korelitz BI, ed), pp 93-112. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC, et al (2008) Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 51:1211–1216.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4: 7- 27.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4: 63-101.
- Van Assche G, Rutgeerts P (2004) Medical management of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 33: 347-360.
- Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al (2007) 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*, 13:135–142.

- Viscido A, Corrao G, Taddei G, Caprilli R (1999) “Crohn’s disease activity index” is inaccurate to detect the postoperative recurrence in Crohn’s disease. A GISC study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 31:274–279.
- Wenckert A, Kristensen M, Eklund AE, Barany F, Jarnum S, Worning H, et al (1978) The long-term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in primarily resected patients with Crohn’s disease. A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol*, 13:161–167.
- Wolff BG (1998) Factors determining recurrence following surgery for Crohn’s disease. *World J Surg*, 22: 364-369.
- Wolfson DM, Sachar DB, Cohen A, Goldberg J, Styczynski R, Greenstein AJ, et al (1982) Granulomas do not affect postoperative recurrence rates in Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 83: 405-409.
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al (2006) Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*, 55: 1124-1130.
- Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP (2007) Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 50:1968–1986.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K (2007) Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn’s disease: a prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 25:67–72.
- Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K (2009) Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn’s disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1460–1466.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Dr. Carlos Sofia e co-orientador, Dr. Francisco Portela agradeço a disponibilidade, atenção e tempo dispendido ao longo da realização deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e a todos os professores e médicos que ao longo destes 6 anos de curso contribuíram para a minha formação médica.

Aos meus pais, à minha irmã e ao Filipe agradeço todo o apoio e compreensão.