

I-INTRODUÇÃO:

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) inclui a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Indeterminada (CI). Como apresentam aspectos epidemiológicos, genéticos, imunológicos, clínicos e terapêuticos semelhantes, estas doenças estão agrupadas. Os doentes com Colite Indeterminada apresentam características quer da DC, quer da CU.

Apesar das aparentes semelhanças entre a DC e a CU, existem diferenças significativas na história natural destas doenças.

A DC foi descrita pela primeira vez por Morgagni em 1761, que ao descrever um doente, denominou a doença que ele padecia de “ileal passion” [1]. Mais tarde, no início do século XIX, Combe e Saunders descreveram o caso de um doente com sintomas gastrointestinais crónicos, cuja autópsia evidenciou espessamento, inflamação e estenoses do íleon. No século XX, o famoso artigo de Crohn e Col permitiu definir esta entidade clínica, tendo-se vindo a denominar DC.

Foi Samuel Wilks em 1959 que descreveu a CU como sendo uma entidade individualizada e, o primeiro caso, foi publicado no Times Gazette [1].

A causa destas doenças não é conhecida, mas parece ser devida à intercepção de factores genéticos, ambientais e imunológicos [2].

A DII pode afectar pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente entre os 20 e 40 anos. A idade de início da DII apresenta dois picos de maior incidência, um entre os 15 e os 30 anos e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos sendo este último pico de incidência mais frequente na DC [3].

Foram inúmeros os motivos que despertaram o meu interesse por este tema para a realização da minha dissertação de mestrado. Na DII ainda existem diversas contradições e dúvidas, nomeadamente em relação à sua etiologia. A incidência da DII tem aumentado em Portugal, afectando actualmente cerca de 7000 a 15000 portugueses [1]. Durante a minha formação tive oportunidade de contactar várias vezes com estes doentes nos 3 hospitais onde realizei os meus estágios (Centro Hospitalar Cova da Beira, Hospital Amato Lusitano e Hospital Sousa Martins).

II-OBJECTIVOS:

Os objectivos deste estudo retrospectivo são caracterizar a população com DII da área de influência do CHCB, descrever as suas características epidemiológicas, estudar o curso da doença e o tratamento desde o diagnóstico até a data do referido estudo. Pretende-se também avaliar se existe uma associação entre os doentes com DC e o facto de ser fumador e averiguar se existe uma associação entre a presença de manifestações extra-intestinais e o facto de ter DC.

III-MATERIAIS E MÉTODOS:

Uma vez definido o tema foi efectuado um levantamento bibliográfico do mesmo. Para a realização deste trabalho recorreu-se a livros específicos sobre a DII, bem como a livros genéricos de Gastreenterologia.

Foi de grande utilidade o principal motor de busca em medicina, o PubMed. Para a pesquisa foram introduzidas as palavras “inflammatory bowel disease”, “crohn’s disease”, “ulcerative colitis”, “epidemiology”, “Incidence”, “Pathogenesis”, “Environmental influences”, (também em português e em francês). A pesquisa foi determinada pelos seguintes limites: língua (português, inglês), tipo de artigo (case-studies, clinical trials, meta-análises, revisões, guidelines). Foram ainda utilizadas revistas de Gastreenterologia, onde se encontraram artigos sobre estudos recentes assim como simpósios e congressos sobre a DII.

Para a realização deste estudo retrospectivo foram incluídos 36 doentes, escolhidos de forma aleatória, acompanhados na Consulta Externa da DII do Centro Hospitalar Cova da Beira, com o diagnóstico de DII previamente estabelecido. O método de amostragem utilizado foi a amostragem aleatória sistemática. Tratando-se de uma amostra representativa com doentes com DII da área na Cova da Beira, as inferências que iremos fazer a partir dela dirão sempre respeito a população em causa. Procedeu-se ao levantamento de dados demográficos, do curso e das características clínicas da doença, das manifestações extra-intestinais e do uso de medicamentos, a partir do estudo dos processos clínicos dos respectivos pacientes.

IV-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

IV-I-EPIDEMIOLOGIA:

Em cerca de 20% dos casos a doença manifesta-se durante a infância ou adolescência. Parece haver uma maior incidência em brancos, porém alguns estudos demonstram aumento da prevalência entre negros nos últimos 30 anos e sugerem diferenças na apresentação clínica [4].

A DII tem incidências variáveis em função da região geográfica e dos diferentes grupos populacionais, o que nos permite identificar possíveis factores causais. A incidência da DII na Europa é de cerca de 16 novos doentes por 100 000 habitantes por ano e a prevalência é de 160-320 por 100 000 habitantes [4].

No hemisfério Norte, países como os Estados Unidos da América (EUA), o Reino Unido, a Noruega e a Suécia possuem taxas de incidência mais altas [3;5;6], sendo estas taxas da ordem de 6-12 por 100 000 habitantes para a CU e de 5-7 por 100 000 habitantes para a DC [3]. Em contrapartida, no hemisfério Sul, os países apresentam taxas de 2-8 por 100 000 habitantes para a CU e de 0,1 a 4 por 100 000 habitantes para a DC [3]. Tem-se verificado nos últimos anos um crescimento importante do número de doentes que sofre de DII.

Vários estudos sobre a incidência da DII mostravam valores três vezes superiores nos países do hemisfério Norte em relação aos países do hemisfério Sul [7]. No entanto um estudo [8] que decorreu entre 1991 e 1993 e que envolveu 20 centros de diagnóstico de DII, em toda a Europa, incluindo Portugal, concluiu que a diferença de incidência entre os países dos dois hemisférios não é tão elevada, facto que pode ser explicado por um aumento da incidência nos países do Sul e uma estabilização da incidência nos países do Norte [5]. Uma incidência aumentada nos países do hemisfério Sul poderá ser causada por uma melhoria das condições sócio-económicas que ocorreu nestes países,

uma vez que esta doença mostra uma incidência maior em níveis sócio-económicos mais altos [6;2]. Este estudo também revelou que a incidência desta doença em Portugal é de 2,9/100 000 habitantes/ano para a CU e de 2,4/100 000 para a DC, embora seja um estudo com vários anos, é um dos estudos mais recentes sobre a incidência da DII em Portugal [5]. Ao longo do tempo a incidência da CU tem aumentado na Europa. Porém nas últimas décadas assistiu-se a uma estabilização ou a um ligeiro aumento na maioria dos países do norte mas algumas regiões, como o norte de França, mostraram uma ligeira diminuição. Em Portugal, um estudo populacional multicêntrico do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII), constatou um aumento contínuo do número de doentes com CU diagnosticados por ano entre 1974 até 2005 [1].

Relativamente ao número exacto de doentes que padecem DII em Portugal, sabe-se que poderão ser mais de 7 000 e menos de 15 000 [1].

A Doença Inflamatória Intestinal tem uma incidência 2 a 4 vezes superior em judeus, apresentando igualmente variação de incidência dentro do tipo de população judaica [3],

São poucos os estudos da prevalência da CU, mas pode-se estimar que a prevalência da CU é 10 a 14 vezes superior a sua incidência [9]. Estudos populacionais mais recentes mostram uma prevalência de 142,6-105 habitantes/ano na Hungria em 2001 [10] e 212,79 habitantes/ano em Espanha em 1997 [11].

Em Portugal os estudos são igualmente escassos e apresentam muitas limitações. Desta forma, os estudos mostram prevalências de 13,6/105 habitantes/ ano [12]. Estudos mais recentes apontam para uma prevalência de 37,2/105 em 2002 e uma prevalência estimada de 56,62/105 num estudo ainda mais recente realizado pela GEDII [13]. Como todos estes estudos realizados em Portugal apresentam limitações, não temos dados seguros sobre a prevalência da CU a nível nacional.

Relativamente a DC, não estão disponíveis dados sobre a prevalência desta doença em Portugal. Mas sabe-se que o número total de doentes com DC, segundo um estudo realizado no norte de Portugal por Taveira Veloso F et al 1989 [14], em 1988, mostrava cerca de 1 000 doentes. Estudos realizados posteriormente apontam para valores superiores, aproximadamente 12 500 doentes em DC em 2005 [13].

IV-II-FACTORES DE RISCOS:

Os vários estudos epidemiológicos avaliam as taxas de incidência e prevalência da DII, mas têm cada vez mais procurado estabelecer uma relação entre os factores ambientais e genéticos e o desenvolvimento desta doença.

Relativamente aos factores genéticos, observa-se um aumento da doença no agregado familiar, sendo que a presença de DII num membro da família é o factor de maior risco individual para desenvolver posteriormente esta doença. Encontram-se igualmente semelhanças nos membros da mesma família relativamente à severidade assim como a localização da doença.

O tabaco é um dos factores ambientais que tem sido mais estudado, pois tem um efeito oposto na CU e na DC [7]. A relação entre o tabaco e DII foi sugerida pela primeira vez em 1982 por Harries et al [15] ao constatarem uma baixa incidência de CU em doentes fumadores. Os estudos realizados posteriormente, demonstraram um risco menor de CU em doentes fumadores, o qual aumenta com o deixar de fumar [16]. Estes dados foram recentemente confirmados por uma metanálise de Mahid et al [17].

Apesar de o tabaco ser um factor protector na CU, nos doentes com DC, este é visto como um factor de risco. Vários autores, como Calvins e Mahid [17; 18], provaram que o risco de DC aumenta ao longo da vida nos fumadores. Os doentes que já foram fumadores têm um risco aumentado de desenvolver DC, quando comparados com doentes que nunca fumaram [10]. Apenas 4 anos após a cessação tabágica o risco de desenvolver a doença começa a diminuir [7].

Vários estudos foram realizados na área da dieta alimentar, para tentarem relacionar os vários tipos de dieta alimentar e produtos dietéticos no desenvolvimento de DII.

Múltiplos estudos associam o consumo de açúcares refinados (sucrose), bem como o de hidratos de carbono, a um maior risco de desenvolver DC, demonstrando igualmente que as fibras protegem contra o desenvolvimento de DII, especialmente a DC [19;20].

Num estudo realizado por Sonnenberg et al [2;1], estes autores observaram uma incidência maior de DII nas áreas urbanas, comparativamente com as áreas rurais. Estes autores admitem igualmente que as classes socioeconómicas mais altas assim como as pessoas que trabalham em ambientes fechados têm um risco aumentado de desenvolver DII, quando comparados com as profissões ao ar livre.

IV-III-ETIOLOGIA:

Embora a DII tenha sido descrita como uma identidade clínica há mais de 100 anos, a sua etiologia e patogenia continuam por esclarecer. Múltiplos trabalhos de investigação levaram a um “consenso” sobre uma possível hipótese para a patogenia da DII. Assim, tanto factores exógenos como factores relacionados com o hospedeiro, vão actuar sobre um indivíduo geneticamente predisposto para a doença, o que vai levar a um estado de disfunção imunológica da mucosa intestinal. Esse estado de disfunção da mucosa pode igualmente ser modificado por factores ambientais específicos [22].

A implicação de factores genéticos na etiologia da DII, tem sido evidenciada em vários estudos realizados em famílias com vários membros afectados e em gémeos monozigóticos. Estes trabalhos mostram uma taxa de concordância de 50 % na DC e 10% na CU [2].

Várias associações entre marcadores genéticos e a presença de anticorpos específicos na DII têm sido alvos de análise [14]. Assim, grupos de doentes com CU podem ser classificados em ANCA+ e ANCA-, consoante tenham ou não produção de anticorpos anti-citoplasma neutrófilo (ANCA). Os pacientes com ANCA+ parecem estar associados com o HLA- DR2 e os ANCA- ao HLA- DR4 [23]. O significado destas correlações ainda está por esclarecer, embora estas correlações possam simplesmente ser indicativas da heterogeneidade da CU e da DC.

Aparentemente parece existir uma relação entre os alelos HLA e a DII. Encontrando-se uma maior expressão de HLA-DR2 nos pacientes com CU, esta relação foi evidenciada pela primeira vez num estudo realizado no Japão e mais tarde

confirmado num estudo feito na Califórnia do Sul. Da mesma forma, os doentes com DC apresentam uma expressão aumentada de HLA- DR1- DQw5 [12,2].

Tem sido colocada a hipótese que a CU e a DC serem verdadeiras doenças infecciosas. Isto poderá dever-se ao facto da DII apresentar semelhanças com algumas doenças infecciosas, como por exemplo a shigelose, a salmonelose, e a amebiose. Os primeiros estudos realizados pesquisaram bactérias nas fezes e tecidos de indivíduos com DII. Todavia, os resultados desses estudos foram negativos ou inconsistentes [24].

IV-IV-PATOGÉNESE:

Embora a etiologia e a patogenia sejam desconhecidas, a “hipótese imunológica” é a mais consensual. Esta hipótese sugere que a DII é provocada por uma resposta imune anormal a um estímulo dito “normal”, isto num hospedeiro geneticamente predisposto [25].

Inicialmente, é necessário haver predisposição genética, ou seja, alterações em certos genes que levam a defeitos na regulação do sistema imune da mucosa e/ou a disfunções na barreira, no suprimento vascular ou enervação do tubo digestivo. Posteriormente, um antigénio provoca uma resposta inflamatória. Este antigénio pode fazer parte da própria flora intestinal ou então ser um agente infeccioso. A perda de tolerância imunitária à flora intestinal mucosa normal e a expressão exagerada de citocinas inflamatórias (como o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1(IL-1)) provocam uma resposta imune exagerada e incontrolável, o que se traduz numa resposta inflamatória intestinal persistente e contínua [25,26].

Na DC estas citocinas são do tipo T- helper (TH1), sendo igualmente importante o interferão-gama (IFN γ) assim como o factor de necrose tumoral (TNF α) [3, 22, 2]. O IFN γ provoca a activação dos macrófagos e a libertação de citocinas inflamatórias IL 1, IL6 e TNF α , estas citocinas por sua vez vão manter e expandir a resposta inflamatória local. A diferenciação em células TH1 é mediada pela IL12, sendo esta produzida nos macrófagos previamente activados [22].

Na CU, a expressão de IFN γ é menor, a IL12 é rara ou indetectável e os linfócitos T secretam IL 4, IL5 e IL13. Nesta doença parece predominar uma resposta de tipo TH2, no entanto, esta hipótese não está totalmente esclarecida [3;2].

Nos doentes com DII a flora intestinal é identificada pelo sistema imunitário do indivíduo, como se fosse patogénica. Isto provoca uma resposta inflamatória exagerada principalmente desencadeada por bactérias anaeróbias e pela *E. coli*. Esta hipótese é reforçada pelo facto de pacientes com DC responderem a agentes que alteram a flora intestinal, como é o caso do metronidazol, da ciprofloxacina e de algumas dietas alimentares nomeadamente a ingestão de pré-bióticos e os pró-bióticos. O facto de os doentes melhorarem com o desvio do trânsito intestinal contribui para a referida hipótese. Da mesma forma os sintomas agravam-se quando é restabelecido o trânsito intestinal após uma cirurgia [27;28;2].

Os doentes com DII têm respostas imunitárias aumentadas e alteradas. Tanto a imunidade celular inata (macrofágos e neutrófilos) como a humoral adquirida (Células T e B) estão activadas e estes doentes apresentam igualmente perda de tolerância as bactérias entéricas comensais [29; 30].

Em pessoas saudáveis a tolerância as bactérias entéricas é assegurada pelas células T reguladoras, células B, células NK e células dendríticas. Estas células secretam factor de crescimento transformador TGF β , interleucina 10 (IL10), interferao (IFN) α e β e prostaglandina J2. Estudos realizados com anti-anticorpos, revelaram que a IL-12 e o TNF estão implicados na patogenia da DC; da mesma forma mostrou-se que as células T estão implicadas na patogenia da CU, visto a resposta positiva dos doentes a terapêuticas com ciclosporina e tacrolimus [31; 32]. Parece existir uma activação exagerada de linfócitos T e B tanto na DC, como na CU. Porém, na CU as células T são resistentes a apoptose, facto que não acontece na DC [3].

IV-V-HISTOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO:

O anatomopatologista contribui imenso para o diagnóstico da DII assim como para a respectiva classificação em DC, CU e CI. A histologia é igualmente preciosa quer para o reconhecimento das exacerbações, da extensão e da evolução para neoplasia assim como para avaliar a resposta à terapêutica.

IV-V-a-Colite Ulcerosa:

A CU inicia-se no segmento rectossigmoideu, sendo em alguns casos o único segmento afectado; posteriormente a doença estende-se em sentido proximal, podendo atingir parte ou mesmo todo o intestino grosso. Um grupo de trabalho de Montreal [33] estabeleceu uma subclassificação da CU consoante a sua extensão. Esta classificação descreve três subtipos de CU: a proctite, a colite distal e a colite extensa. Qualquer subtipo apresenta características homogêneas, principalmente na evolução clínica assim como na resposta ao tratamento e no prognóstico. Nesta classificação a proctite define-se como sendo uma forma de CU só com envolvimento do recto, ou seja a sua extensão proximal não ultrapassa a junção rectossigmóideia. Na mesma classificação, a colite distal corresponde a uma forma de CU que se estende para além do recto, mas cujo limite proximal não ultrapassa o ângulo esplénico do cólon. A colite extensa é uma forma de CU que se estende para além do ângulo esplénico do cólon, podendo ou não atingir o cego (pancolite) [33].

Cerca de 40% a 50% dos indivíduos com CU têm doença limitada ao recto e ao rectossigmoide, 30-40% tem a doença para além do sigmoide, embora preservem parte do intestino grosso, e 20% tem uma pancolite [2].

A extensão da doença ocorre em sentido proximal por continuidade, não existindo áreas de mucosa saudável entre as áreas de mucosa anormal. Embora por vezes o cólon possa parecer normal ao nível macroscópico, é importante biopsar várias vezes no decurso da colonoscopia, uma vez que biópsias de mucosa aparentemente normal podem apresentar alterações histológicas [24; 2].

O aspecto microscópico da mucosa do cólon atingido é variável e depende da actividade e da duração da doença. Na maioria dos casos a doença limita-se a mucosa e com ligeiras alterações a nível da submucosa, as restantes camadas estão normais até à serosa.

Na CU, as alterações microscópicas iniciais que ocorrem na mucosa consistem em pequenos trombos capilares assim como erosões epiteliais focais. Com a evolução da doença, surge uma infiltração progressiva da mucosa por células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos e leucócitos polimorfonucleares). Ocorre igualmente destruição das células indiferenciadas das bases das criptas de Lieberkuhn, o que leva ao aparecimento de glândulas irregulares e atróficas, o que provoca diminuição na produção de muco citoplasmático. As glândulas são destruídas pelas células inflamatórias, podendo levar a formação de pequenos abscessos nas bases das criptas.

Nos períodos de remissão a mucosa pode apresentar um aspecto normal. Após vários anos de doença a mucosa pode mostrar-se atrofiada. A distorção arquitectural das criptas e a presença de agregados linfocitários ou plasmocitários basais são achados histológicos típicos de cronicidade, fazendo o diagnóstico de CU, mesmo em fase quiescente.

IV-V-b-Doença de Crohn:

A DC é uma doença que atinge preferencialmente o segmento terminal do íleon. Nesta doença, 75% dos pacientes afectados tem envolvimento do intestino delgado, sendo em 90% destes doentes o íleon terminal o segmento atingido. A DC pode atingir qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até o ânus [24; 34].

Em 30 a 40% dos doentes com DC a doença só atinge o intestino delgado, em 40 a 50% a doença estende-se igualmente o intestino grosso e em 15 a 25% a doença está confinada ao cólon [24].

Na DC, ao contrário do que ocorre na CU, o atingimento da parede intestinal é transmural. Nas fases agudas a mucosa apresenta-se brilhante, com sangue ou muco e as vezes associada a hemorragias petequiais. Nas fases iniciais da DC, as áreas do intestino delgado atingidas caracterizam-se macroscopicamente por uma mucosa edemaciada, com cor vermelha púrpura, nas áreas de mucosa normal podem ser encontradas “aftas”. Na DC grave e após vários anos de evolução, a endoscopia mostra ulcerações da mucosa associadas com espessamento das várias camadas e um lúmen reduzido. A presença de estenoses provoca dilatação dos segmentos intestinais que estão a montante e hipertrofia da camada muscular do segmento estenosado. A mucosa apresenta um infiltrado nodular, as várias úlceras estreladas fundem-se longitudinal e transversalmente formando ilhas de mucosa. De um ponto de vista histológico essas ilhas de mucosa têm aspecto normal e são responsáveis pelo aspecto típico da DC em “pedras de calcada”, observado na endoscopia e no clister opaco. Um dos aspectos

característicos da DC é a demarcação nítida do atingimento segmentar do intestino, de modo que segmentos afectados estão separados por segmentos saudáveis [35]. Em aproximadamente 33% dos pacientes com DC desenvolvem-se fistulas, fissuras, abcessos rectais e estenose anal [2].

Microscopicamente os achados endoscópicos variam com a fase evolutiva da doença. Nas fases precoces da DC observa-se um edema da submucosa associado a uma hiperplasia linfoide. A mucosa, apresenta igualmente alterações na arquitectura das vilosidades e das criptas respectivamente no intestino delgado e no cólon. Podemos ainda encontrar fissuras, úlceras, diminuição ou ausência de muco, abcessos nas criptas, arquitectura glandular irregular, metaplasia pseudopilórica, hiperplasia das células de Paneth (no íleon), dilatação dos canais linfáticos, aumento da vascularização sanguínea, edema, infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos, e granulomas [3].

IV-VI-MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS:

A DII acomete geralmente indivíduos jovens, apresenta uma associação familiar significativa, tem preponderância pelo intestino distal, provoca igualmente manifestações sistémicas e tem uma tendência para a recorrência/recidiva durante toda a vida. O curso clínico da Doença Inflamatória Intestinal (DII) caracteriza-se por recidivas que ocorrem de forma intermitente. A maioria dos doentes necessita de tratamento médico contínuo e muitos desses necessitam de tratamento cirúrgico. Na doença de Crohn cerca de 2/3 dos doentes são operados pelo menos uma vez e muitos doentes são operados várias vezes. Em ambas as doenças pode ser necessário efectuar grandes ressecções cirúrgicas intestinais, ficando alguns doentes com estoma definitivo [25].

IV-VI-a-Colite Ulcerosa:

O quadro clínico da CU depende principalmente da extensão e da actividade da lesão inflamatória, desta forma, a severidade dos sintomas relaciona-se com a severidade da doença.

A CU manifesta-se geralmente por diarreia com sangue e dor abdominal [25]. Frequentemente os doentes queixam-se de aparecimento de sangue isolado ou misturado com muco nas dejectões. Na maioria dos doentes com CU a dor abdominal não é o sintoma mais relevante e consiste num vago desconforto localizado no abdómen inferior. Porém, nos casos de doença severa a dor é mais intensa.

Os pacientes com proctite apresentam sangue vivo ou muco misturado nas fezes, as quais podem ser de consistência mole ou normal e podem apresentar tenesmo e/ou urgência na defecação.

No exame físico, os doentes com proctite, apresentam hipersensibilidade do canal anal quando se realiza o toque rectal e sangue vivo na luva. Nos casos de doença mais extensa nota-se hipersensibilidade a palpação do cólon direito.

Pode classificar-se uma crise aguda de CU em ligeira, moderada e grave, segundo os critérios de Truelove e Witts.

Tabela.IV-VI-1 Critérios de Truelove e Witts (Fonte: Truelove SC, Witts LS: *Cortisone in Ulcerative Colitis. Br Med J* 1955).

Variável	Ligeira	Moderada	Grave
Dejecções	<4/dia	>6/dia	>10 dia
Sangue nas fezes	Intermitente	Frequente	Contínuo
Temperatura	Normal	>37,5C°	>37,5c°
Pulso	Normal	>90bpm	>90bpm
Hemoglobina	Normal	<75 % do valor normal	Requer transfusão
VS	≤30mm/hr	>30mm/hr	>30mm/hr
Alterações do cólon no RX	Normal	Ar, Parede com edema,	Dilatação do cólon (>5cm diâmetro)
Clínica	Dor mínima	Dor abdominal	Dor e distensão Abdominal

Nas formas ligeiras CU o exame objectivo pode ser normal ou então revelar algumas alterações pouco significativas enquanto que, num caso grave de CU, podemos encontrar prostração, emagrecimento, desidratação, febre e sinais de anemia.

Na CU grave o doente tem fezes líquidas com sangue, muco e pus, no exame objectivo podemos encontrar febre, taquicardia e desidratação, o doente pode apresentar diarreia nocturna e/ou pós-prandial.

A avaliação da actividade da doença pode ainda ser complementada por dados laboratoriais como a diminuição da hemoglobina, da albumina, do ferro e uma elevação da VS, das plaquetas, da PCR e de outros reagentes de fase aguda (α 1-antitripsina e glicoproteína α 1 acida ou orosomucoide). Estes valores estão relacionados com a actividade das citocinas e consequentemente com a actividade da DII.

O estudo da CU pode ainda ser complementado por exames de imagem, nomeadamente a Colonoscopia e a Tomografia Computorizada (TC).

A Colonoscopia avalia a actividade e extensão da doença e se necessário serve para a reavaliação dos resultados terapêuticos. As biópsias endoscópicas são efectuadas em todos os segmentos cólicos, apesar de alguns estudos defenderem que as biópsias do recto e cólon ascendente possam ser mais conclusivas [34]. Os achados histológicos ajudam na avaliação da actividade da doença, no entanto no momento da sua análise temos que ter em conta que a reparação histológica é mais lenta que a melhoria clínica.

A fibrossigmoidoscopia é suficiente para se fazer a reavaliação da eficácia terapêutica quando necessário [34].

O diagnóstico da CU, é feito pela conjugação da clínica juntamente com características radiológicas, endoscópicas e histológicas típicas ou sugestivas da doença, sendo certo que nenhuma delas, só por si, é suficiente para estabelecer o diagnóstico [13].

Embora não sejam universalmente aceites, os critérios que mais utilizados no diagnóstico da CU são os indicados pelo grupo de Copenhaga [38] : sintomas sugestivos de CU como a hematoquésia e/ou diarreia com mais de uma semana de evolução; alterações endoscópicas típicas, como por exemplo, inflamação contínua (ulcerações superficiais, friabilidade ou granularidade da mucosa), aspecto histológico consistente, com permeabilidade epitelial de neutrófilos, distorção da arquitectura das criptas, criptite e formação de abscessos nas criptas, exclusão de colite infecciosa, com coproculturas e pesquisa de ovos, quistos e parasitas negativos, devendo excluir-se a infecção por *Clostridium difficile* [39].

Para fazer o diagnóstico de CU todos os critérios devem ser cumpridos, embora alguns autores defendem que basta estarem presentes os critérios endoscópicos e histológicos [13].

IV-VI-b-Doença de Crohn:

A DC caracteriza-se por inflamação aguda e crónica do intestino delgado, cólon assim como de todo o tubo digestivo. Existem três padrões da doença: inflamatório, fibro-estenótico/obstrutivo e fistulizante/perfurante. As manifestações clínicas são

variadas e dependem da localização da doença, do padrão da doença e da gravidade da mesma. Clinicamente a DC manifesta-se por diarreia, dor abdominal, emagrecimento e febre [25]. Os sintomas mais frequentes são a diarreia em 70 a 90% dos casos, a perda de peso em 65 a 75% e a dor abdominal em 45 a 65% dos doentes [3].

Nestes doentes deve-se fazer uma anamnese detalhada que deve incluir a data de início dos sintomas, a evolução destes, a existência de um contexto epidemiológico para excluir uma patologia infecciosa, a história medicamentosa (antibióticos, AINES`s), as co-morbilidades, os comportamentos aditivos e a história familiar [13].

A doença na região ileocecal é a localização mais frequente. O quadro clínico neste caso é principalmente dor no quadrante inferior direito, sendo a dor referida do tipo cólica, precede e é aliviada com a defecação. No caso de obstrução intestinal intermitente, os sintomas podem ser acompanhados de náuseas, vômitos e distensão abdominal. O processo inflamatório próprio da DC pode estender-se as estruturas envolventes ao intestino, desta forma podemos encontrar na palpação uma massa inflamatória. A existência de temperatura alta aponta para a formação de abscesso intra-abdominal.

Cerca de 10 a 20 % dos doentes têm perda de peso: esta pode ser causada por diminuição da ingestão (motivada por anorexia ou medo da dor desencadeada pela ingestão de alimentos) ou então ser consequência da má absorção secundária a diarreia crónica.

No caso da inflamação da parede intestinal ser grave ocorre diminuição da espessura da parede intestinal, com formação de microperfurações, fissuras e fistulas para as ansas intestinais adjacentes, para o tracto urinário, para a vagina, para a pele ou mesmo para a cavidade mesentérica com a consequente formação de abscessos.

As fístulas entero-vesicais são responsáveis por infecções do tracto urinário e manifestam-se por cistites recorrentes com queixas de disúria, poliaquiúria e pneumatúria. Relativamente às fístulas entero-cutâneas estas aparecem nos locais de cicatrizes cirúrgicas da parede abdominal. As fistulas entero-vaginais são raras e na maioria das vezes estão associadas a episódios prévios de histerectomia; manifestam-se por dispareunia e corrimento vaginal fétido [25].

Na DC que envolve o intestino delgado, por exemplo na jejunoileite, a inflamação crónica do segmento afectado leva a destruição das superfícies absorptivas e digestivas, o que provoca esteatorreia e, quando associada a diminuição da ingestão, induz deficiências nutricionais.

O défice de vitamina D conjuntamente com a hipoglicémia e o uso de glicocorticóides provocam osteopenia, o que consequentemente é causa de um aumento do número de fracturas nestes doentes.

Nos casos em que a doença é limitada ao cólon os sintomas mais frequentes são febre baixa, mau estar, dor abdominal em cólica, diarreia e hematoquésia. O volume da diarreia e da hematoquésia é geralmente inferior ao volume encontrado nos doentes com CU.

Nos doentes com envolvimento do recto a diarreia pode ser a consequência da redução da complacência rectal.

Num quadro clínico com predomínio de estenoses, os sintomas de obstrução intestinal estão presentes, a dor abdominal é provocada pela passagem de material fecal através dos segmentos inflamados e estenosados do intestino. A presença de fístulas, nomeadamente para o estômago, duodeno, intestino proximal podem ser formas de manifestação da doença, provocando vômitos fecaloídes e má absorção.

O envolvimento perianal é habitual na DC e caracteriza-se clinicamente por incontinência rectal, cordões hemorroidários volumosos, estenoses anais, fistulas anorrectais e abscessos perirrectais. Uma fístula anorrectal pode ser a forma de apresentação inicial da DC, porém nem todos os pacientes com fistulas anorrectais sofrem de DC [40;41].

Aproximadamente 5 % dos doentes com DC apresentam manifestações clínicas atípicas, devido a existência da doença em locais menos comuns, como por exemplo o tracto digestivo superior. Os pacientes que têm atingimento do esófago apresentam ulcerações que resolvem com a terapia inicial e estas ulcerações raramente recorrem durante a evolução da doença. Os sinais e sintomas da DC que envolve o tracto digestivo superior são náuseas, vômitos e dor epigástrica. Estas queixas melhoram com o uso de antiácidos, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial com a úlcera péptica [25].

A doença do tracto digestivo superior aparece cerca de 4 anos antes das manifestações do restante intestino. Praticamente todos os doentes com doença do tracto digestivo superior têm evidência de doença no intestino distal. A doença do estômago apresenta-se com características de gastrite e testes negativos para a *Helicobacter Pylori*.

A doença do duodeno, extremamente rara, atinge mais frequentemente a segunda porção, sendo o bulbo o segmento mais poupado [25].

O diagnóstico da DC é dado pela conjugação de dados clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos.

Na DC as alterações laboratoriais que encontramos são um aumento da contagem das células brancas e dos reagentes da fase aguda. Na DC, a VS dá-nos uma avaliação grosseira da actividade da DII, mas esta correlação com actividade da doença é menos evidente na CU [13]. A PCR relaciona-se com a actividade da doença de uma forma mais actual do que a VS. A PCR aumenta rapidamente em resposta a inflamação, tem rápida regressão com a remissão da inflamação e possui uma correlação com a actividade da doença superior a que existe na CU [13]. Factores da coagulação como o factor VII, colagénio e lipoproteínas estão elevadas na doença activa de padrão inflamatória e ausentes na doença fibro-estenótica. Na doença avançada podemos encontrar anemia, causada por doença crónica, ou défice de ferro, hipoalbuminémia, hipocolesterolémia e défices vitamínicos.

A nível endoscópico, a DC apresenta-se com um padrão de distribuição descontínuo associado a erosões aftóides, a úlceras serpiginosas, a estenoses e orifícios fistulosos, a cicatrizes alternando com áreas de mucosa com padrão vascular sub-mucoso preservado e frequentemente a doença poupa o recto [42].

Deve-se fazer colonoscopia antes de se iniciar a terapêutica imunossupressora, nos casos em que a clínica e os exames laboratoriais forem insuficientes para avaliar a gravidade da inflamação aguda [34].

Além da colonoscopia, outros exames complementares de diagnóstico podem-nos auxiliar no diagnóstico diferencial entre DC e CU, mas na maioria das vezes não são realizados como rotinas. Os anticorpos mais utilizados são os anticorpos anticitoplasma neutrofílico (ANCA) e os anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA). Os ASCA são detectados em 40% a 60% dos pacientes com DC, em 5 a 15% dos casos de CU e em <11% dos doentes do grupo de controle [43]. Esses anticorpos são altamente específicos no diagnóstico de DC, e têm taxas de diagnóstico de 89 a 97%. A combinação dos ASCA com os pANCA resulta numa alta especificidade na detecção da CU [34].

Cerca de 50 a 67 % dos doentes com CU e aproximadamente 6 a 15% dos doentes com DC, o anticorpo anti-citoplasma neutrofílico (pANCA) é positivo quando comparados com a população normal em que este anticorpo é positivo em 3% [43].

IV-VII-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Em relação ao diagnóstico diferencial é importante fazer o diagnóstico diferencial entre DC e CU assim como diferenciar a DII de outras entidades clínicas. É necessário referir que em cerca de 15% dos casos a diferenciação entre DC e CU nem sempre é possível e, assim, existem casos de Colite Indeterminada.

A Colite Indeterminada é uma entidade clínica caracterizada por uma distribuição atípica das lesões, apresenta um aspecto radiológico, endoscópico e histológico semelhantes a CU, mas tem envolvimento transmural da parede intestinal associado com uma distribuição intestinal segmentar do intestino.

O diagnóstico diferencial é feito pela conjugação de aspectos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. A associação de manifestações intestinais e extra-intestinais permite fazer a distinção entre as várias patologias. Por exemplo, nas manifestações intestinais relativamente a um segmento intestinal atingido na DC é possível um envolvimento de todo tracto digestivo desde a boca até ao ânus com o recto geralmente poupado, ao contrario do que acontece na CU que apresenta um envolvimento universal do recto e pode eventualmente estender-se proximalmente e mesmo atingir todo o cólon. A presença de sangue nas fezes é quase sistemática na CU, mas pode ser encontrada em cerca de 1/3 dos casos da DC. As manifestações perianais são praticamente exclusivas da DC.

Tabela.IV-VII-1 *Características clínicas no diagnóstico diferencial de CU e DC (*

Fonte: Kirsner B Joseph et al, 2000, Inflammatory bowell disease; 4a edicao, Saunder)

Clínica	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Sangue nas fezes	Sim	Ocasional
Muco	Sim	Ocasional
Sintomas sistémicos	Ocasional	Frequente
Eritema nodoso	Ocasional	Frequente
Pioderme gangrenoso	Ocasional	Infrequente
Uveíte/episclerite	Ocasional	Frequente
Espodilite anquilosante	Ocasional	Ocasional
Dor abdominal	Ocasional	Frequente
Massa abdominal	Raro	Sim
Doença anal	Não	Frequente
Fistulas	Não	Frequente
Abcessos	Não	Frequente
Obstrução Intestinal	Raro	Frequente
Resposta a antibióticos	Não	Frequente
Recorrência após cirurgia	Não	Sim

Os estudos demonstram que tanto os doentes com DC, como os doentes com CU, tem um aumento dos monócitos em numero absoluto e células activadas [3].

IV-VIII-COMPLICAÇÕES E
MANIFESTAÇÕES EXTRA-
INTESTINAIS:

A prevalência de qualquer manifestação extra-intestinal varia de 21% a 40% [38;51;52]. A grande maioria dos estudos mostra que as manifestações extra-intestinais são mais frequentes na DC comparativamente com a CU [24;44].

A DII pode complicar-se de obstrução intestinal, abscessos e fístulas e em raras ocasiões de malignidade. A DC e a CU são responsáveis por 1–2% de todos os casos de Cancro Colorectal (CRC) na população geral [52]. Podem, também, surgir complicações extra-intestinais atingindo as articulações, olhos, pele, fígado, vias biliares, sendo as manifestações extra-intestinais osteoarticulares as mais prevalentes [45].

Normalmente assiste-se a uma melhoria das manifestações articulares com o tratamento médico ou cirúrgico da DII. A incidência de fracturas é de 40% em relação a população em geral [46]. A espondilite anquilosante neste contexto ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é mais comum na DC. É clínica e radiologicamente semelhante a espondilite anquilosante idiopática, embora tenha uma menor gravidade e uma menor preponderância pelo sexo masculino. Em cerca de 50 a 80% dos pacientes com DII e espondilite anquilosante o teste para o antigêneo HLA-B27 é positivo [13].

Manifestações pulmonares como bronquiolite e pneumonia também podem ocorrer sendo a incidência destas maior na CU [47].

Essas manifestações extra-intestinais podem ser causadas por mecanismos de hipersensibilidade ou de autoimunidade. Quando estas manifestações aparecem durante a fase activa da doença intestinal provavelmente é um mecanismo de hipersensibilidade que esta na sua origem e são chamadas de inflamatórias, este tipo de manifestações

extra-intestinais relacionam-se com a actividade da doença. Estas ocorrem essencialmente nas articulações, pele, boca e olhos. Em contrapartida, quando as manifestações extraintestinais resultam de mecanismos de auto-imunidade ou de desregulação imunológica, elas têm uma evolução independente da doença intestinal.

De referir ainda as manifestações funcionais que resultam de lesões anatómicas do intestino e as manifestações nutricionais metabólicas que são provocadas por alterações hidroelectrolíticas.

A anemia é rara, pode resultar de défices de ferro, de vitamina B12 e de ácido fólico, mas pode ainda ser consequência de alterações sistémicas como a hemólise ou da iatrogenia provocada por fármacos como a sulfasalazina e a azatioprina.

As manifestações articulares ocorrem em cerca de 30 % dos pacientes com DII, 16% na CU e 33% na DC. A espondilite anquilosante neste contexto ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é mais comum na DC. É clínica e radiologicamente idêntica a espondilite anquilosante idiopática, embora possui uma menor gravidade e uma menor preponderância pelo sexo masculino. Aproximadamente em 50 a 80% dos doentes com DII que apresentam espondilite anquilosante o teste para o antígeno HLA-B27 é positivo [13].

Relativamente as manifestações dermatológicas que ocorrem na DII são de referir o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso que surgem em 3 a 12% dos pacientes [48].

O risco de qualquer evento ateromboembólico está a aumentar na DII, principalmente nas fases de doença activa. A embolia pulmonar, a trombose venosa

profunda e o acidente vascular encefálico são manifestações possíveis [49]. A trombocitose reactiva, os níveis aumentados de fibrinopeptídeo A, o factor V, o factor VIII e o fibrinogénio assim como a produção acelerada de tromboplastina, o défice de antitrombina III (pelo aumento das perdas intestinais e aumento do catabolismo e défice de proteína S livre) contribuem para aumentar o risco de doença trombo-embólica [2].

As complicações oculares estão presentes em cerca de 3 % dos doentes com DII e são mais frequentes na CU em relação a DC [50]. As manifestações oculares mais comuns são a conjuntivite, a uveíte e a episclerite. Estas manifestações extra-intestinais geralmente aparecem nas fases agudas da doença e estão associadas com outras manifestações, nomeadamente com a espondilite anquilosante.

IV-IX-DII E CANCRO COLO-RECTAL:

Os doentes com DII apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro colorectal (CCR). Podem ocorrer igualmente neoplasias noutras localizações, nomeadamente: carcinoma epidermóide do ânus, adenocarcinoma do intestino delgado, neoplasia hepato-biliar e cancros hemáticos.

Em Portugal, um estudo multicêntrico retrospectivo efectuado durante o período de Janeiro de 1993 a Dezembro de 2002 e que abrangeu 7 hospitais dos 4 distritos do sul do país, mostrou uma incidência de neoplasia gastro-intestinal de 160 em 100 000 doentes com DII/ano, com uma incidência média de 130 em 100 000 doentes/ano na CU e de 200 em 100 000 doentes/ano na DC. Este estudo revelou igualmente uma maior incidência no sexo masculino (77%), uma maior localização no cólon e recto e uma duração média da DII no momento do diagnóstico da neoplasia de 11,7 +/- 9 anos, ligeiramente superior na CU quando comparada com a DC [51].

Existem vários factores de risco associados ao desenvolvimento de CCR em pacientes com DII, nomeadamente a duração e a extensão da doença, a idade de início da DII e a presença simultânea de Colangite Esclerosante primária. A extensão assim como a duração da doença são factores de risco já estabelecidos. O risco de desenvolver CCR na Colangite Esclerosante primária associada a DII é baixo nos primeiros 8 a 10 anos de evolução da doença, mas depois aumenta cerca de 0,5% a 1% por ano [52].

IV-X-TRATAMENTO:

A terapêutica da DII consiste na terapêutica farmacológica, no suporte nutricional e na terapêutica cirúrgica.

A terapêutica farmacológica tem como objectivos o controlo da actividade da doença, bem como a prevenção das recidivas. Os fármacos actualmente mais usados para atingir estes objectivos são: Aminossalicilatos, os Corticóides, os Imunomoduladores, os Imunossuppressores e os Antibióticos.

IV-X-a-Aminossalicilatos:

Os Aminossalicilatos actualmente disponíveis para uso oral são: Sulfasalazina-500mg, Olsalazina-250mg, Balsalazina-750mg, Mesalazina de libertação retardada (Asacol^R-400 e 800 mg, Salofalk^R 250-500mg, Claversal^R-250-500mg); Mesalazina de libertação sustentada (Pentasa^R 250-500-1000mg) e para uso tópico rectal: a Mesalazina supositórios 250, 500, 1000mg, a Mesalazina enema e Mesalazina espuma [3].

Os Aminossalicilatos inibem a cascata do ácido araquidónico assim como a produção de radicais livres de oxigénio, inibem igualmente a função dos linfócitos e dos monócitos assim como a produção de Imunoglobulinas. Recentemente descobriu-se que a Sulfasalazina para além destes efeitos todos inibe também a produção de IL-1 e do factor nuclear NFK β .

A Sulfasalazina é usada no tratamento da DII há mais de 30 anos existindo uma grande experiência associada ao uso deste fármaco. A Sulfasalazina é formada por uma molécula de 5-ASA/mesalazina ligada a uma molécula de sulfapiridina, por uma ligação azotada. Relativamente a farmacodinâmica vários estudos demonstraram que

cerca de 1/3 da dose administrada por via oral é absorvida na forma original e que os restantes 2/3 da dose são transformados por acção das bactérias intestinais azoredutase, principalmente no cólon, em sulfapiridina e ácido 5-amino-salicílico (5-ASA ou mesalazina) e pouco menos de 10% da sulfapiridina ingerida é excretada pelo rim, enquanto que 33% do 5-ASA é excretada na urina [24].

As formulações rectais de Mesalazina são mais eficazes no tratamento da colite distal. Os supositórios podem atingir proximalmente até 15-20 cm da mucosa rectal e os clisteres vão até o ângulo esplénico.

Os Aminossalicilatos são neste momento a primeira opção terapêutica para induzir a remissão na CU e DC leve a moderada e como tratamento de manutenção da remissão na CU. Ainda não está claro se são realmente úteis para manter a remissão na DC [2; 53;54].

IV-X-b-Corticóides:

Os Corticóides são a principal terapêutica nas formas moderadas, severas e fulminantes da CU e nas formas activas, moderadas e severas da DC. Os Corticóides são responsáveis por 60-70% das remissões em comparação com os 30% de resposta ao placebo [3; 2]. Não estão indicados no tratamento de manutenção da DII. Os Corticóides podem ser administrados por via oral (prednisona e prednisolona), parental (hidrocortisona, prednisolona e metilprednisolona) e rectal (valerato de betametasona; propionato de beclametasona e metasulfobenzoato de prednisolona). As formulações rectais têm eficácia demonstrada nas formas distais da DII, possuem uma menor

biodisponibilidade sistémica e podem ser administrados sob a forma de clisteres de retenção, espuma ou supositórios. O Budesonido é um novo corticóide sintético (com administração por via oral e rectal), tem actividade anti-inflamatório local potente, com efeito sistémico menor que os Corticóides convencionais e permite assim diminuir alguns dos efeitos adversos da corticoterapia. Os Corticóides provocam uma diminuição da permeabilidade capilar, um aumento de neutrófilos e uma redução da saída de células inflamatórias do leito capilar, reduzem também os eosinófilos circulantes e as células T. Provocam ainda uma inibição da produção e da acção do interferão, da IL2 e da IL1, uma inibição da produção de Prostaglandina S e de leucotrienos, resultantes da inibição da fosfolipase A, uma redução do efeito da bradicina e serotonina, como o aumento da permeabilidade, redução da produção de anticorpos.

IV-X-c-Imunossuppressores e Imunomoduladores:

Os mecanismos imunológicos estão na origem da fisiopatologia da DII e desta forma justifica-se a utilização de fármacos imunossuppressores e imunomoduladores. Nestes grupos incluem-se as Tiupurinas (6-mercaptopurina e azatioprina), Metotrexato, Ciclosporina, o Tracolimus, o Micofenolato de mofetil e os tratamentos biológicos (Infliximab e Adalimumab) [3;24;55].

A Azatioprina e o seu metabólito, o 6-mercaptopurina que é formado no fígado, são imunossuppressores com início de acção lenta, podendo levar cerca de três a seis meses a exercer efeito, pelo que não são utilizados como terapêutica de indução, sendo utilizados como terapêutica de manutenção. A Azatioprina inibe a síntese de purinas, provoca diminuição da população linfocitária e da infiltração plasmocitária para a

lâmina própria. Tanto a Azatrioprina como o seu metabólito são bem tolerados e os efeitos secundários resultantes da administração destes fármacos, além da depressão medular, cujo aparecimento deve ser vigiado, não são significativos. De referir que estes fármacos podem ser administrados durante a gravidez.

Relativamente ao Metotrexato, este é uma alternativa as tiopurinas no tratamento da DC corticorresistente ou corticodependente, já foi demonstrado a sua eficácia na indução da remissão, com dose de 25mg por semana intramuscular ou subcutânea. Ainda não esta estabelecida a sua eficácia na CU [55]. O Metotrexato provoca a inibição da dihidrofolato-redutase, com consequente diminuição da síntese de DNA.

A Ciclosporina é um potente inibidor das células T, pois inibe a IL2 muito mais rapidamente do que as Tiopurinas, mas ainda não está estabelecida a sua eficácia na DC, pois vários estudos não comprovam a sua utilização por via oral mas em contrapartida, os estudos atribuem-lhe eficácia por via endovenosa [55]. Na CU as principais indicações para a administração de Ciclosporina são: formas agudas e severas da doença que não respondem a corticoterapia e como fármaco de transição para outro imunossupressor ou cirurgia. A Ciclosporina não é utilizada como terapêutica de manutenção, dado a sua grande toxicidade.

O Tracolimus é um imunossupressor que possui um mecanismo de acção semelhante ao da Ciclosporina, embora muito mais potente, tem também associado maior toxicidade. Um estudo recente publicado no American Journal of Gastroenterology, embora retrospectivo e heterogéneo, revela excelentes resultados em

termos de eficácia e segurança, tanto a curto, como a longo prazo, na utilização deste fármaco no tratamento da CU refractária (corticodpendente e corticorresistente) [55].

Outro imunossupressor é o Micofenolato de mofetil utilizado principalmente no transplante de órgãos. Tem revelado uma eficácia semelhante a Azatioprina na DC mas na CU ainda não existem dados sobre a sua utilidade clínica.

O Infliximab é um anticorpo monoclonal antagonista do TNF- α (citoquina importante na patogénese da DC), mostra benefícios na indução e na manutenção da remissão em doentes com DC moderada a grave que apresentam uma resposta não satisfatória à terapêutica convencional e na DC fistulizante [55]. Na CU o Infliximab é utilizado nas formas severas e fulminantes. É a terapêutica mais recente para tratar dos casos refractários a outros tratamentos médicos. A maioria dos clínicos prefere a terapêutica step-up em vez de top-down para tratar estes doentes.

IV-X-d-Tratamento da Colite ligeira:

Na CU ligeira e com colite extensa os Aminossalicilatos são a primeira escolha, devem ser iniciados com dose de 4g/dia. Nos casos onde não se conseguir uma remissão com estes fármacos deve ser considerado o uso de corticosteróides em doses de 1mg/kg/dia. Se não houver resposta a corticoterapia a reavaliação da situação é mandataria de forma a excluir uma não adesão a terapêutica, um falso diagnóstico ou então infecções concomitantes. Nos casos de colite esquerda, os Aminossalicilatos são igualmente de primeira linha, porém a administração deverá ser feita preferencialmente

por via rectal. Nos doentes com colite esquerda nos quais não se consiga obter resposta ao tratamento tópico após 2 a 4 semanas é necessário considerar o uso de corticóides tópicos. Após obter a remissão clínica, a terapêutica de manutenção com Aminossalicilatos constitui a primeira linha terapêutica. Normalmente recomenda-se a mesma dose que foi usada para a indução ou então 50% desta.

IV-X-e-Tratamento da Colite moderada:

Na CU moderada com actividade extensa o tratamento consiste essencialmente nos Aminossalicilatos e nos Corticoides orais, associado ou não, com terapêutica tópica. Deve-se usar uma dose de Aminossalicilatos de 4gr/dia, visto que a resposta a estes fármacos é dose dependente. É necessário que a dose de corticoterapia administrada seja entre 20-60mg/dia de prednisolona.

Se houver recidiva durante o desmame da corticoterapia durante as primeiras 6 semanas após a suspensão completa da corticoterapia ou então se houver mais de 2 recidivas por ano, estas situações têm indicação para terapêutica complementar. Nestes casos de recidivas pode-se acrescentar um imunossupressor clássico, como a 6-mercaptopurina ou a Azatioprina, ou então adicionar um imunomodulador como o Infliximab [55].

Na CU distal com actividade moderada sugere-se iniciar a terapêutica com Mesalazina 3g/dia associada com enemas de 5-ASA, 1-4g/dia ao deitar [55]. Se não se obtiver melhoria clínica pode-se escolher um dos três esquemas terapêuticos, é necessário ter em conta a opinião do doente na escolha de um deles: aumentar a dose de

5-ASA oral para 4-6g/dia e manter terapêutica tópica com 5-ASA; aumentar a dose de 5-ASA oral para 4-6 g/dia e acrescenta um enema com 5-ASA de manhã; aumentar a dose de 5-ASA oral e utilizar um Corticóide sob a forma de enema, como por exemplo o Budesonido ao deitar [55].

IV-X-f-Tratamento da Colite grave:

Os doentes com CU com actividade grave e fulminante devem ser internados e avaliados clinicamente, tanto ao nível laboratorial como radiológico de forma a diferenciar entre os doentes com crise grave e os apresentam doença fulminante, pois os tratamento depende da situação clínica.

Nos casos de CU grave é necessário iniciar terapêutica com Corticóides endovenosos (hidrocortisona -100mg de 8/8h ou prednisolona-30mg de 12/12 h ou metilprednisolona -16-20mg de 8-8h), embora alguns autores defendem que estes doentes, se tolerarem a sintomatologia e se vigiados, podem realizar corticoterapia oral em casa [63;64]. Os doentes devem ser acompanhados e é necessário uma monitorização clínica, laboratorial (Hemograma, VS, PCR, Ionograma, Albumina sérica, Transaminases) e radiológica (RX simples do abdómen), a cada 24 a 48 horas. E também importante realizar coproculturas de forma a excluir a toxina de Clostridium difficile [56;57;58].

Deve-se preferir sempre a alimentação oral com dieta ligeira e com baixo teor de resíduos, nos casos em que não é possível opta-se por alimentação parentérica por via

endovenosa periférica por 7 a 10 dias [59]. Quando os doentes não apresentam resposta a Corticoterapia num período de 7-10 dias deve-se ponderar a hipótese de Ciclosporina endovenosa na dose de 2-4mg/kg/dia até 7 dias; se não se obtiver resposta deve-se efectuar procto-colectomia total. Ou então deve-se administrar o Infliximab, embora os estudos ainda sejam controversos sobre os benefícios deste último [55].

Nos casos de CU fulminante vários autores preferem a administração de Ciclosporina, em igual posologia, ou então a terapêutica cirúrgica.

IV-X-g-Tratamento da Doença de Crohn ligeira:

Nos doentes que apresentam DC de actividade ligeira a terapêutica utilizada para a indução da remissão varia consoante a localização da doença. Na doença localizada ao íleon e/ou cólon ascendente a terapêutica poderá ser efectuada com Budesonido 9mg/dia durante 6 a 8 semanas. Uma vez alcançada a remissão inicia-se o esquema de desmame, nos casos em que não se obteve a remissão deve-se tratar a doença como sendo de actividade moderada considerando-se a utilização de corticoterapia sistémica e imunossuppressores. Na doença localizada no cólon restante, a utilização de Sulfassalazina na dose de 4g/dia durante 16 semanas revelou-se eficaz. Nos casos em que não se obtém remissão deve-se passar a tratar a doença como DC de actividade moderada.

Nos casos em que a remissão foi alcançada com Mesalazina, esta poderá ser usada como terapêutica de manutenção na mesma dosagem [60]. A alternativa de não usar terapêutica de manutenção na doença ligeira é razoável e é defendida por vários autores

[75], mas é de extrema importância os doentes, caso forem fumadores, suspender o tabaco.

IV-X-h-Tratamento da Doença de Crohn moderada a grave:

Nos doentes com DC moderada a grave os Corticóides são considerados a terapêutica convencional de primeira linha para induzir a remissão, mas não são utilizados na manutenção. Nos doentes corticodependentes ou corticoresistentes deve-se considerar a introdução de Imunosuppressores e Imunomoduladores, mais frequentemente a Azatioprina/6-mercaptopurina e o Infliximab.

As fistulas anais são uma complicação frequente da DC. No caso de serem fístulas simples e se for o primeiro episódio num doente com DC em remissão o tratamento de escolha é antibioterapia com Ciprofloxacina isolada ou associada ao Metronidazole, mas, não se deve usar este tipo de tratamento por longos períodos, pelo que uma alternativa é a fistulotomia. Nas fistulas complexas em doentes com DC crónica activa ou corticodependente, que apresentam episódios repetidos de fistulas, é aceitável utilizar como terapêutica de primeira linha o Infliximab, caso não se tenha obtido benefícios com a azatioprina e se pretenda um efeito rápido [55].

A introdução da terapia biológica particularmente do Infliximab, permitiu adicionar uma poderosa ferramenta ao tratamento da DC. Este fármaco abriu a porta para uma possível alteração da história natural da doença, mas a dúvida que se levanta é em que fase da história natural da doença, esta terapêutica deve ser iniciada. Estes antagonistas do TNF possuem a capacidade de controlar os sintomas da doença rapidamente bem

como curar a mucosa lesada, o que levanta a possibilidade de obter benefícios na sua utilização precoce. Muitos investigadores começaram a testar o conceito de abordagem descendente na utilização da terapêutica biológica “top down”, em que esta se inicia precocemente, ao contrario do que acontece na abordagem tradicional “step up”, em que a terapêutica biológica só é utilizada após falha nas terapêuticas de primeira linha nomeadamente os Corticóides [61].

Embora, a maioria dos estudos apontem para a abordagem “top down”, até a data, o uso de Infliximab como agente de primeira linha na DC moderada a grave ainda não está indicado. Desta forma, recomenda-se que esta terapêutica seja aplicada em grupos de pacientes seleccionados.

Nos doentes com DII em remissão aconselha-se uma dieta diversificada, semelhante a da população em geral, com um aporte energético de 25-30 Kcal/kg/dia, equilibrada de forma a não excluir qualquer alimento específico [55]. Nos casos de doença estenosante ou durante os períodos de diarreia, recomenda-se, embora não existam evidências publicadas, uma dieta pobre em resíduos.

Nos casos de DC com envolvimento do intestino delgado é recomendado administrar suplementos vitamínicos, com especial atenção ao ácido fólico, vitamina D, bem como ao cálcio, de forma a evitar o aparecimento da doença óssea, que continua a ser uma das complicações frequentes da DC [62].

Em relação à utilização da nutrição entérica na DII, a literatura mostra que esta poderá eventualmente ter um papel importante na DC activa não fistulizante [55].

Os doentes com DII devem ter o apoio da Gastrenterologia assim como da Cirurgia: na CU aproximadamente 50% dos pacientes são submetidos a pelo menos uma cirurgia nos primeiros 10 anos de doença [24]. As principais indicações cirúrgicas na CU são: a doença refractaria ao tratamento clínico, a doença fulminante, o megacólon tóxico, a perfuração do intestino grosso, a hemorragia maciça do cólon, a doença extra-intestinal, a obstrução do intestino grosso, a profilaxia do CCR e a displasia do CCR [3; 24].

No que se refere a DC, a maioria dos doentes necessitam, ao longo da sua vida, de pelo menos uma cirurgia. Na DC com doença limitada ao cólon a probabilidade de ser submetido a uma cirurgia é de 50%, esta probabilidade aumenta para 80%, quando a doença estende-se ao intestino delgado [2]. As principais indicações cirúrgicas na DC que afecta o intestino delgado, são: estenose e obstrução refractárias ao tratamento clínico, hemorragia maciça, fistula refractaria e abscesso.

IV-XI-PROGNÓSTICO:

A melhoria do prognóstico, a curto e longo prazo, é o principal objectivo da terapêutica. O curso da DII é crónico e recorrente, com períodos de remissão e recidiva.

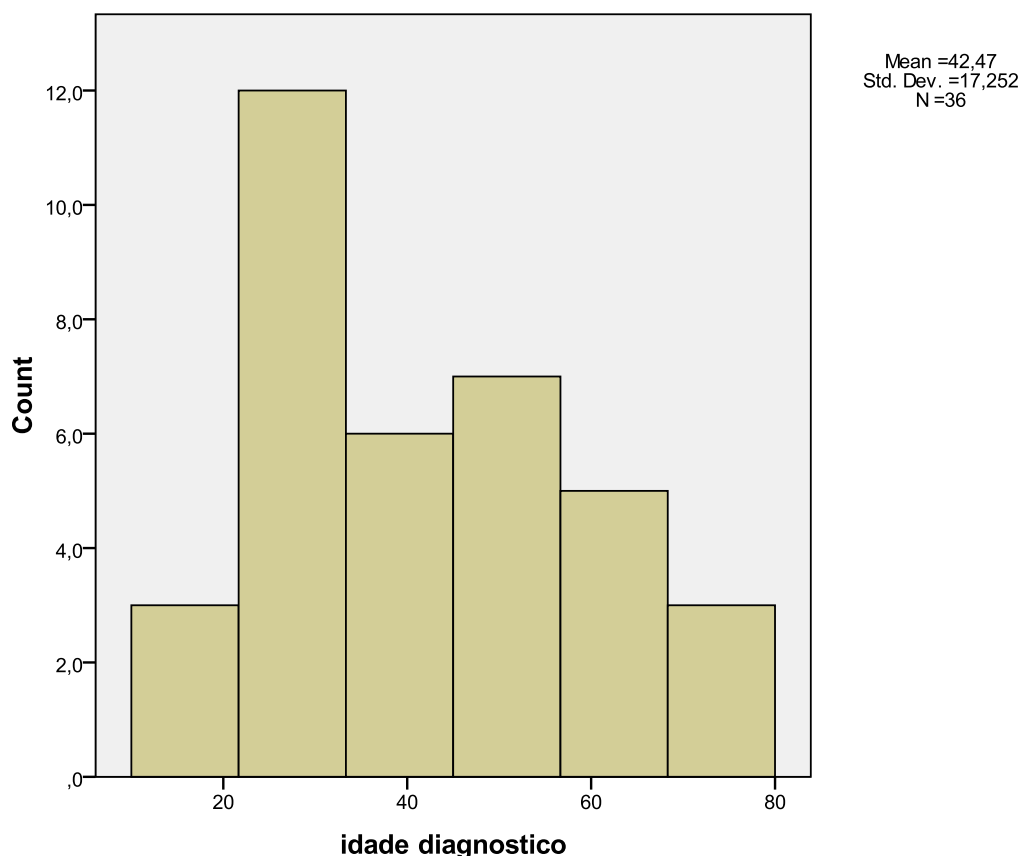
Na CU a maioria dos doentes sofrem de episódios intermitentes de doença intercalados com períodos de remissão. A duração da remissão pode ir desde algumas semanas a vários anos. Vários estudos descrevem uma melhoria espontânea a curto prazo (1 a 2 meses) que varia de 20 a 60% dos casos [24].

Ao contrário do que ocorre na DC, na CU pode-se alterar a evolução da doença com a realização de procto-colectomia. O risco de colectomia é maior nos primeiros 5 anos e ronda os 7,5% [63;64]

A morbidade e a mortalidade da CU têm vindo a diminuir ao longo das décadas. Isto poderá ser explicado pela introdução da corticoterapia e da terapêutica de manutenção com Aminossalicilatos. Hoje em dia a mortalidade é inferior a 2% [3].

Relativamente a DC, o seu curso clínico consiste em anos de recidivas, separados por anos de completa remissão. A mortalidade na DC é seis vezes ou mais superior a mortalidade na população em geral [65]. A mortalidade é maior nos casos em que a doença se inicia em idades mais jovens e é mais elevada nos primeiros 3 a 5 anos de doença. Esta mortalidade resulta principalmente de complicações cirúrgicas, sepsis, má nutrição e embolia pulmonar [24;66].

V-RESULTADOS E DISCUSSÃO:



FiguraV-1 Histograma de idades presentes na amostra.

As idades apresentam uma distribuição assimétrica positiva registando-se uma média de 42,47 anos com desvio padrão de 17,252 anos, 50% das pessoas observadas apresentam uma idade inferior ou igual a 37 anos. Com coeficiente de assimetria igual a 0,381. A DII pode afectar pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente entre os 20 e 40 anos [3]. Todas as pessoas incluídas neste estudo são de raça branca. A idade de início da DII apresenta dois picos de maior incidência, um entre os 15 e os 30 anos e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos sendo este último pico de incidência mais frequente na DC [3].

Como se pode verificar na tabela V-1, o estudo revelou que a DC tem apenas mais um doente comparativamente com a CU.

	Frequência	%	% validada	% cumulada
CI	9	25,0	25,0	25,0
Crohn	14	38,9	38,9	63,9
CU	13	36,1	36,1	100,0
Total	36	100,0	100,0	

Tabela V-1 Percentagens de DC, CU e CI na amostra populacional.

O estudo revelou que 17 doentes são do sexo Masculino (47,2%) e 19 do sexo Feminino (52,8%). Das 19 mulheres, 22,2% sofrem de CU, 19,4% têm DC e 11,1% CI. Notou-se que a CU era mais prevalente no sexo feminino, 42,1% das mulheres sofrem de CU em contrapartida só 29,4% dos homens têm CU. Doutra forma pode-se dizer que 61,5% dos doentes que têm CU são mulheres e 38,5% são homens. Conforme descrito na tabela V-2, a DC tem a mesma prevalência em ambos os sexos.

A CI é mais prevalente nos homens, tendo-se encontrado 5 casos (29,4% dos homens) para só 4 casos no sexo feminino (21,1% das mulheres) ou seja, 55,6% dos doentes que sofrem de CI são homens. A maioria dos estudos mostram uma prevalência de DC semelhante em ambos os sexos, embora a DC seja um pouco mais prevalente no sexo feminino enquanto que a CU atinge ligeiramente mais os homens [5;67].

A DC fistulizante foi registada num doente. A localização predominante da DC no momento do diagnóstico conforme a Classificação de Viena [68] foi no cólon em 57,14% dos pacientes e íleo-cólica em 42,8%. Actualmente a localização predominante

da DC é idêntica com 8 casos que atingem o cólon e 6 casos com envolvimento do ileo-cólon.

			Diagnóstico (Crohn,CU,CI)			Total
			CI	Crohn	CU	
sexo	F	Contagem	4	7	8	19
		% dentro do sexo	21,1%	36,8%	42,1%	100,0%
		% dentro do Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	44,4%	50,0%	61,5%	52,8%
		% do Total	11,1%	19,4%	22,2%	52,8%
M	Contagem	Contagem	5	7	5	17
		% dentro do sexo	29,4%	41,2%	29,4%	100,0%
		% dentro do Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	55,6%	50,0%	38,5%	47,2%
		% do Total	13,9%	19,4%	13,9%	47,2%
Total	Contagem	Contagem	9	14	13	36
		% dentro do sexo	25,0%	38,9%	36,1%	100,0%
		% dentro do Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% do Total	25,0%	38,9%	36,1%	100,0%

Tabela V-2 Distribuição da DII por sexo.

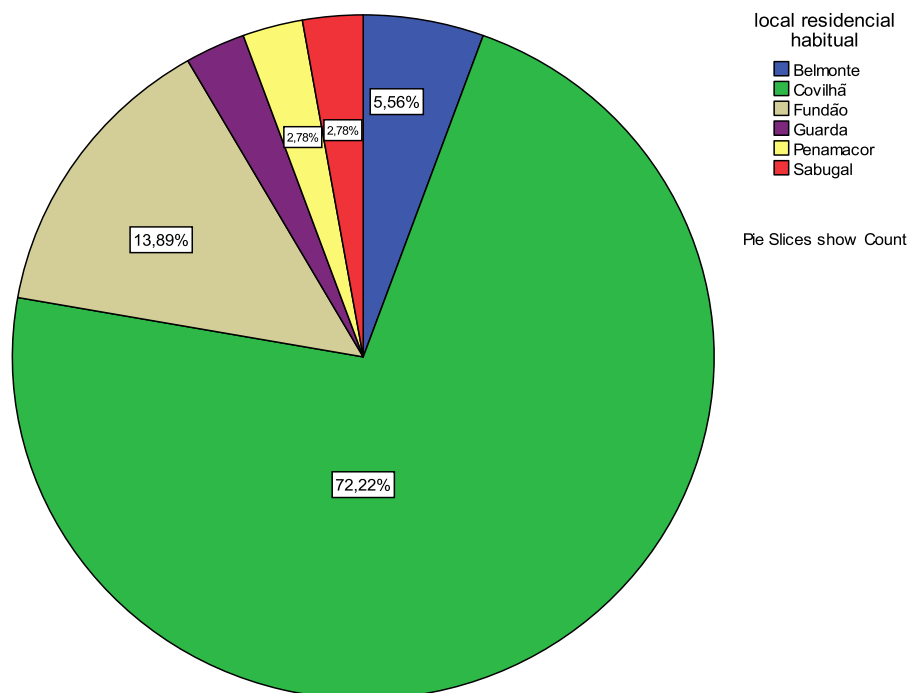


Gráfico V-2 Percentagens de doentes segundo o local de residência

Relativamente ao local de residência, o estudo revelou que 2 doentes são do Distrito da Guarda (5,56%) e 34 pacientes (94,44%) fazem parte do Distrito de Castelo Branco. Segundo a classificação por Concelho, conforme se pode verificar no Gráfico V-2 os 36 doentes pertenciam a 6 Concelhos: Fundão, Covilhã, Belmonte, Sabugal, Penamacor e Guarda. A estes 6 Concelhos correspondem 20 Freguesias sendo a Covilhã constituída por 4 freguesias (São Martinho, São Pedro, Sra. Da Conceição e Santa Maria): um doente pertence ao Teixoso, 13 doentes nas 4 freguesias da Covilhã (4 em São Martinho, 3 em São Pedro, 3 Santa Maria e 3 em Sra Da Conceição), 2 doentes no Ferro, 5 doentes no Dominguiço, 1 doente no Peso, 1 doente no Vale Sra da Póvoa, 1 doente em Unhais da Serra, 1 doente no Gonçalo, 1 doente no Paul, 1 doente no Sabugal, 1 doente em Erada, 3 doentes no Tortosendo, 2 doentes em Belmonte, 1 doente em Verdelhos e 1 doente em Peraboa.

O Concelho da Covilhã é aquele que tem mais doentes com DII, seguido do concelho do Fundão. Da mesma forma as freguesias da Covilhã (4 em São Martinho, 3 em São Pedro, 3 Santa Maria e 3 em Sra Da Conceição) e a freguesia do Fundão são as que têm mais doentes com DII.

Apenas 2 doentes tiveram um local de diagnóstico diferente dos locais de residência habitual, sendo um doente diagnosticado em França e outro em Lisboa.

			Diagnóstico(Crohn,CU,CI)			Total
			CI	Crohn	CU	
fumador	Não	Contagem	3	6	8	17
		% dentro fumador	17,6%	35,3%	47,1%	100,0%
		% doTotal	8,3%	16,7%	22,2%	47,2%
	Sim	Contagem	6	8	5	19
		% dentro fumador	31,6%	42,1%	26,3%	100,0%
		% do Total	16,7%	22,2%	13,9%	52,8%
Total	Contagem	9	14	13	36	
	% dentro fumador	25,0%	38,9%	36,1%	100,0%	
	% do Total	25,0%	38,9%	36,1%	100,0%	

Tabela V-3 Percentagens de fumadores em função do diagnóstico.

Como se pode conferir na tabela V-3, dezanove pacientes apresentam história de tabagismo sendo 8 casos encontrados na DC, 5 casos na CU e 6 casos na CI.

Neste estudo, os fumadores são mais frequentes no grupo que sofre de DC, evidenciou-se também que os doentes com CU fumam menos do que os doentes com DC. O tabaco é um dos factores ambientais que tem sido mais estudado, pois ele tem um efeito oposto na CU e na DC [7]. Apesar de o tabaco ser um factor protector na CU,

nos doentes com DC, este é visto como um factor de risco [2]. Este estudo mostrou que, dos doentes que sofrem de DC, 57,1% são fumadores. Os doentes com DC representam 47,6% dos doentes com uma evolução até 5 anos de doença. Visto que o tabaco influencia de forma negativa o curso da doença é recomendável que estes doentes param de fumar [69].

Ao nível de significância estatística de 5%, concluímos que não existe associação entre o facto de ter DII e ser fumador. (Teste do Quiquadrado $p=0,392$).

No grupo dos fumadores, a usar o Teste exacto de Fisher quando mais de 25% das células tiveram uma contagem esperada inferior a 5, ao nível de significância 5%, concluímos que não existe uma associação entre o facto de ter a DC e ser fumador ($p=0,451$).

Podemos concluir, ao nível de significância 5% que dentro dos não fumadores existe uma maior proporção de doentes sem DC ($p=0,013$) e entre quem fuma a proporção de doentes com DC é igual ($p=0,167$).

História familiar de DII estava presente em 4 pacientes (11,1%) sendo 3 casos de familiar em 2 grau encontrados em doentes com CU, e 1 caso de parente em 1 grau num doente com CI. De referir ainda que não foi encontrado nenhum caso de doença familiar na DC na população estudada. Ao contrário do que foi encontrado neste estudo retrospectivo, vários estudos realizados em famílias com vários membros afectados e em gémeos monozigóticos mostram uma taxa de concordância de 50 % na DC e 10 % na CU [2].

Relativamente a presença de doença extra-intestinal, o estudo identificou 58,33% dos doentes com manifestações extra-intestinais sendo estas manifestações mais frequentes na DC, pois foram encontrados 8 casos de DC associada a manifestações extra-intestinais, ou seja, 38,9% das manifestações extra-intestinais estão associadas a DC, sendo a manifestação mais frequente a osteoarticular.

De uma forma geral, estas manifestações extra-intestinais foram mais frequentes no sexo feminino (52,8% dos doentes). A prevalência de qualquer manifestação extra-intestinal varia de 21% a 40% [38;51;52]. A grande maioria dos estudos mostra que as manifestações extra-intestinais são mais frequentes na DC comparativamente com a CU [24;44].

Na CU as manifestações extra-intestinais estão presentes em 36,1% dos doentes.

Relativamente a CI, as manifestações extra-intestinais foram encontradas em 25% dos casos.

As manifestações oculares assim como as manifestações osteoarticulares associadas com as oculares foram encontradas ambas em 13,9% dos casos, sendo 60% das manifestações oculares ligadas a CU e 40% ligadas a CI.

Cerca de 8,3% dos doentes com manifestações extra-intestinais apresentavam manifestações dermatológicas, sendo 66,7% destes com DC e 33,3% com CI.

Somente um doente apresentava todas as manifestações de doença extra-intestinal encontradas neste estudo populacional, esse doente sofre de DC e apresentava alterações a nível da pele, do sistema osteoarticular e ao nível ocular.

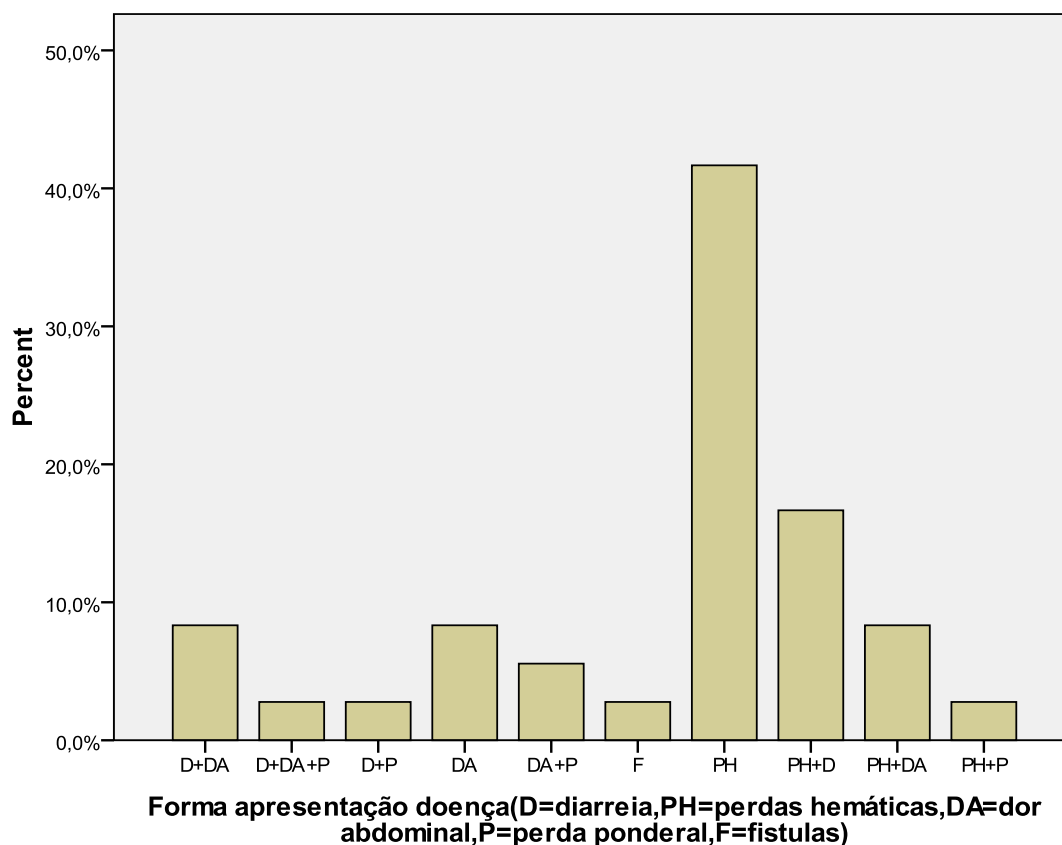
Segundo um estudo realizado por Bernstein N. et al, que incluiu todos os doentes com diagnóstico de DII há pelo menos 10 anos, as manifestações extra-intestinais estão

presentes em 6,1% dos doentes com DII, sendo as manifestações oculares as mais frequentes (uveíte e episclerite). Isto poderá dever-se ao facto de ter escolhido um tempo de evolução da doença de pelo menos 10 anos [48]. Este estudo revela igualmente que na DC existe um maior risco de ter manifestações osteoarticulares, sendo a mais frequente a Espondilite Anquilosante e manifestações dermatológicas, a mais frequentemente encontrada foi o Pioderma gangrenoso [48].

Ao contrário de outros autores que defendem que a CU está mais frequentemente associada com o Pioderma gangrenoso [70;71]. Outro estudo revelou que a CU está mais associada a Colangite Esclerosante Primária [48].

Na nossa amostra aleatória sistemática, as manifestações oculares e dermatológicas foram mais prevalentes no sexo feminino sendo de 80% e 66,7% respectivamente. Estes resultados podem ser explicáveis por eventuais alterações hormonais, principalmente oculares [48].

Com nível de significância estatística de 5%, concluímos que não existe uma associação entre o facto de ter DC e apresentar mais frequentemente manifestações extra-intestinais ($p=0,343$ Teste do Quiquadrado).



GráficoV-3 Percentagens das várias formas de apresentação da doença.

Na apresentação da doença, no momento do diagnóstico, conforme se pode observar no gráfico V-3, o estudo revelou 10 formas de apresentação da doença relativamente a sintomas e sinais clínicos. Em cerca de 41,7% dos casos os doentes apresentaram-se com perdas hemáticas, dentro desses doentes 60% sofrem de CU, 26,7% têm DC e 13,3% padecem de CI. Dentro da nossa amostragem, as perdas hemáticas são as formas de apresentação mais frequentes da DII e estão mais associadas a CU. Vários autores defendem que o sintoma principal no momento do diagnóstico da CU é a diarreia com sangue e muco associada algumas vezes com dor abdominal [72]. Outras formas de apresentação foram: diarreia com perdas hemáticas, dor abdominal, perdas hemáticas associada a dor abdominal, diarreia com dor abdominal, diarreia com dor abdominal e

perda ponderal, fistulas, diarreia com perda ponderal, dor abdominal com perda ponderal, perdas hemáticas associadas a perda de peso.

Na DC os sintomas mais frequentes são a diarreia em 70 a 90% dos casos, a perda de peso em 65 a 75% e a dor abdominal em 45 a 65% dos doentes [3].

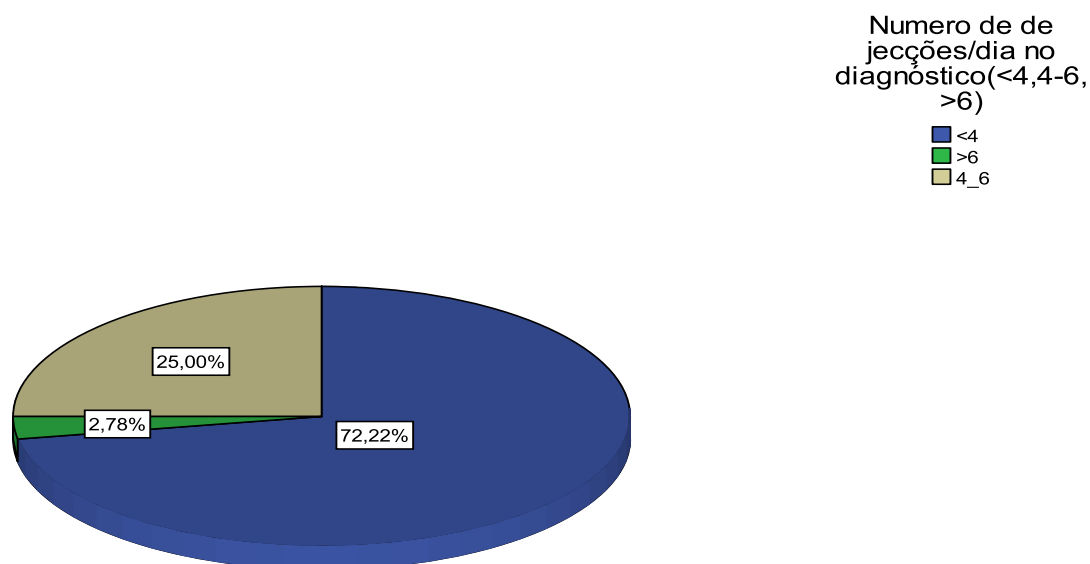


Gráfico: V-3 Número de dejetões no momento do diagnóstico.

Relativamente ao número de dejetões no momento do diagnóstico, conforme se observa no gráfico V-3, 72,2% dos doentes tinham <4 dejetões por dia, sendo 27,8% com DC, 25% com CU e 19,4% com CI, 25% dos doentes apresentavam entre 4-6 dejetões por dia (11,1% com DC, 8,3% com CU e 5,6% com CI) e 1 doente tinha >6 dejetões por dia sofrendo este de CU.

Actualmente, 83,3% dos doentes apresentam <4 dej/dia (40% com CU, 33,3% com DC e 26,67% com CI), 16,7% dos doentes têm entre 4-6 dj/dia (66,6% com DC, 16,7%

com CU e 16,7% com CI) e nenhum doente apresenta mais de 6 dej/dia. Houve uma melhoria do número de dejectões, principalmente dos doentes com CU seguidos na consulta externa de DII do CHCB, pois 25% tinham menos de 4 dej/dia no momento do diagnóstico e agora representam 40% dos doentes com menos de 4 dej/dia. A CU manifesta-se geralmente por diarreia com sangue e dor abdominal. Clinicamente a DC manifesta-se por diarreia, dor abdominal, emagrecimento e febre [25].

Segundo a classificação de Vienna da DC [68], 71,4 % dos doentes, tinham menos de 40 anos de idade no diagnóstico e 28,6% tinham idade superior a 40 anos. Cerca de 57,2% dos doentes apresentavam só atingimento do cólon e 42,8% tinham doença íleo-cólica. Em 4 casos (28,6%) a doença foi estenosante e em 2 casos (14,3%) foi penetrante com presença de fístulas, massas ou úlceras. Relativamente ao segmento afectado actualmente 8 doentes têm a doença limitada ao cólon e 6 têm íleo-cólica. A DC é uma doença que atinge preferencialmente o segmento terminal do íleon. Pois, nesta doença, 75% dos pacientes afectados tem envolvimento do intestino delgado, em 90% destes doentes o íleon terminal é o segmento atingido [24;34].

			Eventos ateroeembólicos		Total
			não	sim	
Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	CI	Contagem	9	0	9
		% dentro Eventos ateroeembólicos	31,0%	,0%	25,0%
		% do Total	25,0%	,0%	25,0%
	Crohn	Contagem	11	3	14
		% dentro Eventos ateroeembólicos	37,9%	42,9%	38,9%
		% do Total	30,6%	8,3%	38,9%
	CU	Contagem	9	4	13
		% dentro Eventos ateroeembólicos	31,0%	57,1%	36,1%
		% do Total	25,0%	11,1%	36,1%
Total	Contagem	29	7	36	
	% dentro Eventos ateroeembólicos	100,0%	100,0%	100,0%	
	% do Total	80,6%	19,4%	100,0%	

Tabela:V-3 Presença de eventos ateroeembólicos em função do diagnóstico clínico.

Conforme a tabelaV-3, 19,4% dos doentes já sofreram um evento ateroeembólico tendo 42,9% destes eventos ocorridos em doentes com DC e 57,1% em doentes com CU. Este estudo populacional evidenciou que os eventos ateroeembólicos foram mais frequentes nos doentes com CU. Os doentes com DII têm um risco aumentado de desenvolver eventos ateroeembólicos a maioria destes eventos ocorrem em doentes com idade superior a 60 anos [49]. Num estudo realizado por Bernstein C e tal, foi demonstrado que o risco de um doente com DII de ter um embolismo pulmonar ou uma trombose venosa profunda é três vezes superior comparado com a população em geral

[49]. Isto poderá dever-se a um estado inflamatório crónico associado com a activação da cascada inflamatória [49].

Na tabela V-3, pode se verificar que as alterações psiquiátricas foram mais frequentemente encontradas no sexo Feminino.

			sexo		Total
			F	M	
Eventos ateroeembólicos	não	Contagem	14	15	29
		% dentro Eventos ateroeembólicos	48,3%	51,7%	100,0%
		% do Total	38,9%	41,7%	80,6%
	sim	Contagem	5	2	7
		% dentro Eventos ateroeembólicos	71,4%	28,6%	100,0%
		% do Total	13,9%	5,6%	19,4%
Total		Contagem	19	17	36
		% dentro Eventos ateroeembólicos	52,8%	47,2%	100,0%
		% do Total	52,8%	47,2%	100,0%

Tabela V-4 Presença de eventos ateroeembólicos em função do sexo.

			Alterações psiquiátricas		Total
			não	sim	
Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	CI	Contagem	6	3	9
		% dentro Alterações psiquiátricas	25,0%	25,0%	25,0%
		% do Total	16,7%	8,3%	25,0%
	Crohn	Contagem	9	5	14
		% dentro Alterações psiquiátricas	37,5%	41,7%	38,9%
		% do Total	25,0%	13,9%	38,9%
	CU	Contagem	9	4	13
		% dentro Alterações psiquiátricas	37,5%	33,3%	36,1%
		% do Total	25,0%	11,1%	36,1%
Total	Contagem	24	12	36	
	% dentro Alterações psiquiátricas	100,0%	100,0%	100,0%	
	% do Total	66,7%	33,3%	100,0%	

TabelaV-5 Presença de alterações psiquiátricas segundo o diagnóstico.

Conforme se observa na tabela V-5, 33,3% doentes apresentaram alterações psiquiátricas o que representa sendo estes doentes mais frequentemente encontrados na DC. A DC mostrou ser a doença mais frequentemente associada a alterações psiquiátricas. As únicas alterações psiquiátricas encontradas foram estados depressivos. Num artigo publicado em 2006, Mikocka-Walus e tal revelam que os doentes com DII e que apresentam perturbações depressivas beneficiam de tratamento com antidepressivos [73], uma vez que o estado mental do doente influencia o curso da doença [74]. Cerca de 58,3% dos doentes com alterações psiquiátricas eram do sexo Feminino.

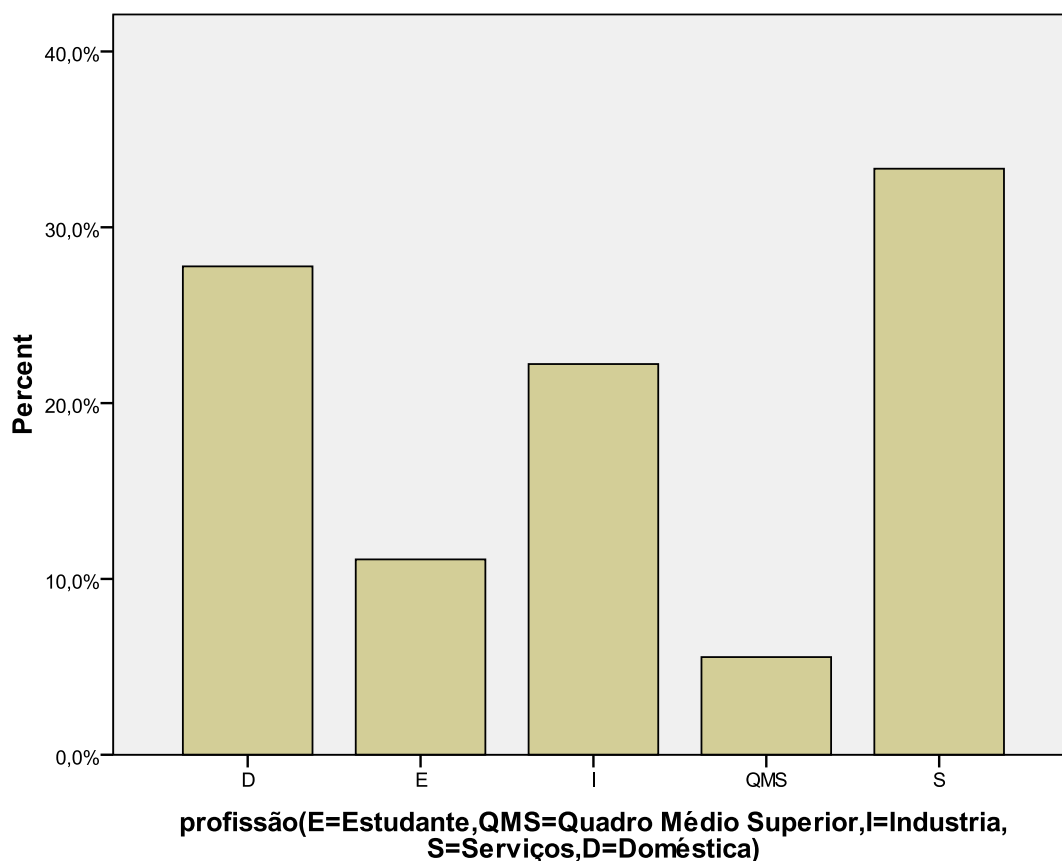


Gráfico V-3 Percentagens das profissões nos doentes com DII.

Relativamente a profissão dos doentes na população estudada, conforme se pode constatar no gráfico, o sector dos Serviços foi o mais frequente, seguido pela profissão Doméstica.

Segundo os anos de evolução de doença, 58,33% dos doentes com DII têm até 5 anos de evolução de doença (47,6% com DC, 33,3% com CU e 19,1% com CI), 30,6% dos doentes têm entre 6 e 10 anos de doença (45,5% com CU, 45,5% com CI e 9% com DC) e 5,6% dos doentes apresentam entre 11 e 15 anos de doença (os dois com DC), 2 doentes têm mais de 16 anos de doença (um doente com DC e outro com CU).

A maioria dos doentes com DII na população da Cova da Beira têm até cinco anos de evolução da doença, sendo 47,6% destes doentes com DC.

Relativamente ao tratamento conforme se observa na tabela V-6, 75% dos doentes só precisam de Corticoídes nas agudizações, sendo 26 desses doentes medicados só com Mesalazina e um doente só com Azatrioprina (DC). O estudo revelou que 3 doentes são corticoresistentes estando 2 desses doentes a fazer tratamento biológico com Influximab (dois doentes sofrem de DC e um doente ainda está em estudo). Encontrou-se igualmente 6 doentes que são corticodependentes tendo 2 desses DC, 3 com CU e 1 com CI.

	Frequência	%	% Validada	% Cumulada
Corticodependente	6	16,7	16,7	16,7
Corticoresistente	3	8,3	8,3	25,0
Só agudizações	27	75,0	75,0	100,0
Total	36	100,0	100,0	

Tabela V-6 Tratamento dos doentes.

Para a CU, o segmento afectado no momento do diagnóstico foi em 5 casos só atingimento do recto, em 3 casos só do cólon. Apenas 3 doentes apresentavam envolvimento do cólon+recto+sigmóide, somente 1 doente tinha o recto+sigmóide atingido e só um doente apresentava doença á nível do cólon+sigmóide.

Actualmente, 6 doentes têm atingimento do recto, 4 doentes apresentam doença á nível do cólon+recto+sigmóide, apenas 2 doentes têm envolvimento do recto+sigmóide e só 1 tem doença localizada no cólon+sigmóide.

Segundo a classificação de Montreal [33] na população estudada, 46,15% dos doentes com CU apresentam proctite, ou seja a sua extensão proximal não ultrapassa a junção rectossigmóideia. Na mesma classificação, 6 doentes têm colite distal correspondendo a 46,15% dos casos e só um doente tem pancolite [33]. Cerca de 40% a 50% dos indivíduos com CU têm doença limitada ao recto e ao rectossigmóide, 30-40% tem a doença para além do sigmóide, embora preservem parte do intestino grosso, e 20% tem uma pancolite [2].

Na CI, no momento do diagnóstico, somente 1 doente tinha atingimento do íleon, 3 doentes apresentavam doença á nível do cólon+ íleon e 5 doentes tinham só atingimento do cólon. Actualmente, o mesmo doente tem doença no íleon, somente 1 doente apresenta atingimento do cólon+ íleon e 7 doentes têm doença limitada ao cólon.

Para os marcadores de imunidade, 61,1% dos doentes têm ANCA +, conforme mostra a tabelaV-7 os ANCA+ são mais frequentes na CU. Na tabela V-8, podemos ver que a mesma percentagem de doentes são ASCA+ sendo estes marcadores mais frequentes na DC. Somente 8 doentes têm ASCA e ANCA +.

Cerca de 50 a 67 % dos doentes com CU e aproximadamente 6 a 15% dos doentes com DC, o anticorpo anti-citoplasma neutrofílico (pANCA) é positivo quando comparados com a população normal em que este anticorpo é positivo em 3% [43].

			ANCA +		Total
			Negativo	Positivo	
Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	CI	Contagem	3	6	9
		% dentro ANCA +	21,4%	27,3%	25,0%
		% do Total	8,3%	16,7%	25,0%
	Crohn	Contagem	11	3	14
		% dentro ANCA +	78,6%	13,6%	38,9%
		% do Total	30,6%	8,3%	38,9%
	CU	Contagem	0	13	13
		% dentro ANCA +	,0%	59,1%	36,1%
		% do Total	,0%	36,1%	36,1%
Total	Contagem	14	22	36	
	% dentro ANCA +	100,0%	100,0%	100,0%	
	% do Total	38,9%	61,1%	100,0%	

Tabela V-7 Presença de ANCA+ conforme o diagnóstico.

			ASCA+		Total
			Negativo	Positivo	
Diagnóstico(Crohn,CU,CI)	CI	Contagem	3	6	9
		% dentro ASCA+	21,4%	27,3%	25,0%
		% do Total	8,3%	16,7%	25,0%
	Crohn	Contagem	0	14	14
		% dentro ASCA+	,0%	63,6%	38,9%
		% do Total	,0%	38,9%	38,9%
	CU	Contagem	11	2	13
		% dentro ASCA+	78,6%	9,1%	36,1%
		% do Total	30,6%	5,6%	36,1%
Total	Contagem	14	22	36	
	% dentro ASCA+	100,0%	100,0%	100,0%	
	% do Total	38,9%	61,1%	100,0%	

Tabela V-8 Percentagem de ASCA+ conforme o diagnóstico.

VI-CONCLUSÕES:

O número de doentes com DII tem vindo a aumentar nos últimos anos. Neste estudo, as idades apresentam uma distribuição assimétrica positiva registando-se uma média de 42,47 anos com desvio padrão de 17,252 anos.

Observou-se que a CU é mais prevalente no sexo feminino, cerca de 42,1% das mulheres sofrem de CU, que a DC tem a mesma prevalência em ambos os sexos. No entanto, a CI é mais prevalente nos homens.

Segundo a classificação por Concelho, os 36 doentes pertenciam a 6 Concelhos: Fundão, Covilhã, Belmonte, Sabugal, Penamacor e Guarda. O Concelho da Covilhã é aquele que tem mais doentes com DII, seguido do concelho do Fundão.

Neste estudo, os fumadores são mais frequentes no grupo que sofre de DC, evidenciou-se também que os doentes com CU fumam menos do que os doentes com DC. O estudo revelou que, dos doentes que sofrem de DC, 57,1% são fumadores. Ao nível de significância estatística de 5%, concluímos que não existe associação entre o facto de ter DII e ser fumador. (Teste do Quiquadrado $p=0,392$).

No grupo dos fumadores, usou-se o Teste exacto de Fisher e concluiu-se ao nível de significância 5%, que não existe associação entre o facto de ter a DC e ser fumador ($p=0,451$).

Podemos concluir igualmente, ao nível de significância 5% que dentro dos não fumadores existe uma maior proporção de doentes sem DC ($p=0,013$) e entre quem fuma a proporção de doentes com DC é igual ($p=0,167$ Teste a proporção).

Relativamente a presença de doença extra-intestinal, o estudo identificou 58,33% dos doentes com manifestações extra-intestinais sendo estas manifestações mais

frequentes na DC. Com nível de significância estatística de 5%, concluímos que não existe uma associação entre o facto de ter DC e apresentar mais frequentemente manifestações extra-intestinais ($p=0,343$ Teste do Quiquadrado).

As perdas hemáticas são as formas de apresentação mais frequentes da DII e estão mais associadas a CU.

Relativamente ao número de dejectões no momento do diagnóstico, 72,2% dos doentes tinham <4 dejectões por dia, actualmente, 83,3% dos doentes apresentam <4 dej/dia.

Este estudo populacional evidenciou que os eventos ateroembólicos foram mais frequentes nos doentes com CU.

As alterações psiquiátricas foram mais frequentemente encontradas no sexo Feminino. A DC mostrou ser a doença mais frequentemente associada a alterações psiquiátricas. As únicas alterações psiquiátricas encontradas foram estados depressivos.

A maioria dos doentes com DII na população da Cova da Beira têm até cinco anos de evolução da doença, sendo 47,6% destes doentes com DC.

Relativamente ao tratamento, 75% dos doentes só precisam de Corticoídes nas agudizações, sendo a maioria medicados só com Mesalazina e somente um doente necessita de Azatrioprina (DC). O estudo revelou que 3 doentes são corticoresistentes estando 2 desses doentes a fazer tratamento biológico com Infliximab. Encontraram-se igualmente 6 doentes que são corticodependentes.

Cerca de 46,15% dos doentes com CU apresentam proctite, 46,15% têm colite distal e só um doente tem pancolite.

Segundo a classificação de Vienna da DC [68], cerca de 57,2% dos doentes apresentavam só atingimento do cólon e 42,8% tinham doença íleo-cólica.

Cerca de 61,1% dos doentes têm ANCA + e esses marcadores são mais frequentemente encontrados na CU. Ao contrário dos ASCA+ que são mais frequentes na DC.

Este estudo retrospectivo populacional permitiu caracterizar a população com DII na área da Cova da Beira relativamente a dados demográficos, ao curso e ao tratamento da DII, podendo concluir-se que não existe associação entre o facto de ser fumador e de ter DC. Concluiu-se igualmente que não existe associação entre a presença de manifestações extra-intestinais e o facto de ter DC.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] **Magro F.**, Portela, F., Lago, P., Deus, J., Vieira, A, P., Cremers, I., cotter, J. Carvao, M., Tavares L. Reis J., Caldeira, P. Lopes, H., Ministro, P. Carvalhp, L & GEDII, ‘Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Crohn. *GE Jornal Portugues de Gastroenterologia*; 14:24, 2007
- [2] **Fauci, AS**, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison’s Principles of Internal Medicine 17 Edition 2008.
- [3] **Freitas, Diniz**, *Doenças do Aparelho Digestivo*, Astrazeneca, Coimbra 2002.
- [4] **Associação Portuguesa de Doença Inflamatória Intestinal**. Apifarma Associações de Doentes. Notas de uma Parceria.
- [5] **Loftus**, Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences.’ *Gastroenterology*, 126:1504-1517, 2004
- [6] **Picco, F. M.**, Sandborn, W. J. & Lashner, B. A., ‘Advances in the Epidemiology of inflammatory bowel disease’, *Medscape gastroenterology* 2007.
- [7] **Lakatos, P. L.** & Szamosi, T. ‘Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly?’ *World journal of Gastroenterology* , 14;13(46): 6134-6139 , 2007.
- [8] **Shivananda, S.**, Lennard- Jonnes et al, ‘Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south?’, *Gut*, 39:690-697, 1996
- [9] **Aladrén, B.S.**, Gassoul, M.A & Gomollón, F., ‘*Epidemiologia de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos e externos en su patogenia*’ .In:Gassoul, M, Gommolón, F.,Hinjosa, J, Obrador, A. (Eds),Enfermedad inflamatoria intestinal. GETECCU.Aran, Madrid; 29-50 ,2007,
- [10] **Lakatos, L.**, Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G.& Lakatos, PL., 2004, ‘Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-200.’, *World J Gastroenterol*, 10:404–409

- [11] **Saro sismera, L.**, Lacort Gonzalez, A M., Arguelles Fernandez, G.,Anton Magarzo,J., Garcia Lopez, R., Navascues, C.A., Suarez Gonzalez., Diaz Alvarez, G., Gonzalez Bernal, A., Palacios Galan, A., Altadill Arregui, A. & Vizoso, F.; 2000, ‘Incidence and Prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias Spain’,*Gastroent. Hepatol*, 23:322-7.
- [12] **Monteiro, E.**, Tavarela Veloso, F., 1995, ‘Inflammatory bowel diseases- New insights into the mechanism of inflammation and Challenges in Diagnosis and treatment.’, *Falk Symposium 76. Kluwer Academic Publishers, United Kingdom*, 3-8;
- [13] **Magro, F.**, Portela, F.; 2008 ; *Doença Inflamatória Intestinal Tópicos de relevância clínica*; GEDII Medisa.
- [14] **Tavarela Veloso, F.& Carvalho, J.**, 1989, ‘Inflammatory bowel disease in the North of Portugal.’, In: Goebell, H., Peskar, B. M.,H. eds. “*Inflammatory bowel disease-basis research and clinical implications*”.; Lancaster: MPT press, 59.
- [15] **Harries, AD.**, Baird, A. & Rhodes, J., 1982, ‘Non-smoking: a feature of ulcerative colitis.’, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6317):706
- [16] **Cosnes, J.**, Nion-Larmurier, I., Afchain, P., Beaugerie, L. & Gendre, JP Gender differences in the response of colitis to smoking.’, *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2004
- [17] **Mahid, SS.**, Minor, KS., Soto, RE., Hornung, CA. & Galandiuk, S., ‘Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.’ *Mayo Clin Proc .; World Journal of Gastroenterology*, 81: 1462-1471, 2006.
- [18] **Calkins, BM.**, 1989, ‘A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease.’, *Dig Dis Sci*, 34(12):1841-54.
- [19] **Pearson, DC.**, May, G.,Fick, G., et al, 2000, ‘Azathioprine for maintaining remission of Crohn`s disease’., *Cochrane database Syst Rev*.

- [20] **Shinil, S.**, DO, PGY-1, 2007, ‘Dietary Factors in the Modulation of Inflammatory Bowel Disease Activity’, *Medscape Gastroenterology*, 9(1):60.
- [21] **Sonnenberg, A.**, 1990, ‘Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees.’, *Gut*, 31:1037–1040
- [22] **Sartor Balfour, R.**., 2006, ‘Mechanisms of Disease: Pathogenesis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.’ *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3(7):390-407.
- [23] **Yang, H., Rotter, JI., Toyoda, H., Landers, C., Tyan, D., McElree, CK. & Targan, SR.**, 1993, ‘Ulcerative Colitis: a genetically heterogenous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers’ *J clin invest*;
- [24] **Veloso Tavarela, F.**, 1996, *Doença Inflamatória Intestinal.*, 1ª edição, Permanyer, Portugal
- [25] **Kirsner, J. B.**; *Inflammatory Bowel Disease*; 5ª Edição, W.B.Saunders Company; 2000
- [26] **Kaspner, D.L.**, et al., *Medicina Interna*, Mc Graw Hill, 17ª edição, 2008
- [27] **Rutgeerts, P.**, Goboos, K., Peeters, M., Hiele, M., Penninckx, F., Aerts, R., Kerremans, R. & Vantrappen, G., 1991, ‘Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum.’, *Lancet*, 338: 771–4.
- [28] **Rutgeerts, P.**, Hiele, M., Geboos, K., Peeters, M., Penninckx, F., Aerts, R. & Kerremans, R., 1995, ‘Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection.’, *Gastroenterology*, 108:1617–21.
- [29] **Duchmann, R.**, Kaiser, I., Hermann, E., Mayet, W., Ewe, K. & Meyer, K. H. & Büschenfelde, M. Z., 1995, ‘Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD)’, *Clin Exp Immunol* , 102(3): 448–455.

- [30] **Mow, WS.**, & Vasiliauskas, EA., 2004, ‘Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease.’, *Gastroenterology*, 126:414-424.
- [31] **Lichtiger, S**, Present , DH., Kornbluth, A., Gelernt, I., Bauer, J., Galler, G., Michelassi, F. & Hanauer, S., 1994, ‘Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy.’ *N Engl J*, 330(26):1841-5.
- [32] **Sawada, K**, Kusugami, K., Susuki, Y., Bamba, T., Munakata, A., Hibi, T. & Shymoiama, T., 2005, ‘Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case–control study with sham apheresis as placebo treatment.’ *Am J Gastroenterol*, 100(6):1362-9.
- [33] **Silverberg, Sm.**, et al, 2005. ‘Toward an integrated clinical classification of inflammatory bowel disease: Report of working party of 2005 Montreal world congress of gastroenterology.’ *Can J Gastroenterol* 19:5-35 200
- [34] **Nikolaus, S.** & Schreiber, S., 2007, ‘Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease’, *Gastroenterology*, 133:1670–1689.
- [35] **Alessandra Cristina Marcoli**, Carla Vitola Gonçalves, Cleusa Cascaes Dias, et all, Doença de Crohn e gestação *Medicina Ribeirão Preto* 34: pag64-69 Janeiro/Março 2001.
- [36] **Gürel, S**, 2005, et al. “Ulcerative Colitis Activity Index: a Useful Prognostic Factor for Predicting Ulcerative Colitis Outcome”. *The Journal of International Medical Research* 33:103-110; 2005.
- [37] **Walmsley R. S.**, Ayres R.C.S., Pounder R. E., Allan R. N. 1998 “ A simple clinical colitis activity index”. *Gut* 43:29-32. 1998.

- [38] **Langholz, E.**, 1999, ‘Ulcerative colitis. Na epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis.’, *Dan Med Bull*, 46:400-15;1999
- [39] **Lennard- Jones, J. E.** & Shivananda, S., 1997, ‘Clinical uniformity of inflammatory disease a presentation and during the first year of disease in the north Europe.’, EC-IBD Study Group., *Eur J Gastroenterolo Hepatol*, 9:353-9
- [40] **Markowitz, J.**, Daum, F. & Aiges, H., 1984 , ‘Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease’., *Gastroenterology* , 86(5 Pt 1):829-33.
- [41] **Tsui, BC.** & Comings, GE., 1997, ‘Anorrectal Fistulas: an unusual presentation in Chron`'s disease patients.’ ,*Gastroenterology*.
- [42] **D`Haens, G.**, Assche, g., Baert, f., & Rutgeerts, P., 2003, ‘ Imaging the gut in inflammatory bowel diseases: Endoscopy.’, In: *Inflammatory Bowel diseases. Eds Jock Satsangi, loyd R Sutherland, Churchill Livingstone; 237-253*
- [43] **Boussit, X.**, 2006, ‘Serologic markers in inflammatory bowel disease’, *Clin Chem*.
- [44] **Vind, I.**, Riis, L. & Jess, T., 2006, ‘Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database.’, *Am J Gastroenterology*, 101(6):1274-1282
- [45] **Erodilho Sande Mota**, Desidério Roberto Kiss, Magaly Gémio Teixeira et all, Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e rectocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o Diagnóstico, Extensão, Actividade e Tempo de evolução da Doença. Revista Brasileira de coloproctologia Vol 27 Numero 4 pag349-363 Outubro / Dezembro 2007.
- [46] **N K Arden**, C Cooper Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease, Increased incidence of “fragility” fractures in patients with inflammatory bowel disease; 50;9-10 *Gut* 2002.

- [47] **Ph. Camus**, T.V. Colby The lung in inflammatory bowel disease *European Respiratory Journal* 2000; 15: 5±10.
- [48] **Bernstein, CN.**, Blanchard, JF., Rawsthorne, P. & Yu, N., 2001, ‘The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study’, *Am J Gastroenterol.*, 96:1116–1122.
- [49] **Berstein C.N.**, Blanchard J.F., Houston D.S., Wajda A. “The Incidence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population based Cohort study.”Schattauer GmbH Stuttgart 2001;85:430-4.
- [50] **Lakatos L**, Pandur T, David G, et al., 2003, ‘ Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province or western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study.’, *World J Gastroenterol*, 9(10):2300-2307
- [51] **Vieira, A.**, Vieira, M. et al , 2005, ‘Neoplasias Gastrointestinais na Doença Inflamatória Intestinal em quatro distritos do sul de Portugal.’, *GE-JPort Gastroenterologia*
- [52] **P. Munkolm** Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 2): 1–5.
- [53] **Sutherland, L.**, Roth, D., Beck, P., et tal, 2000, ‘Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis.’ *Cochrane Database Syst Rev*
- [54] **Sutherland L**, et al. *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis.* *Cochrane Database Syst Rev* 2002
- [55] **Peixe, Bruno.**, Nonteriro Estela., Magro F., Portela, F., Cremers, I., Deus, J. & Cotter. J., 2007, *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*, GEDII

- [56] **Kornbluth, A.** Sachar, DB, 2004, ‘Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update):*American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee*’, 99:1371-85.
- [57] **Kornbluth, A.**, Sachar, DB., 2004, ‘Practice parameters committee of American college of gastroenterology: Ulcerative Colitis practice guidelines in adults.’, *Am Gastroenterology*, 99;1371-85
- [58] **American Gastroenterological Association Institute technical (AGAIT)**, 2006, ‘Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and infliximab in Inflammatory bowel disease’. *Am J Gastroenterol* ,130:940-987
- [59] **Koretz RL.**, Lipman, TO. & Klein, S., 2001, ‘AGA technical review on parenteral nutrition.’, *American Gastroenterology Association*.
- [60] **Karen, L.** & Lichtenstein G .,R.,2004, ‘Colorectal cancer in inflammatory bowel disease?’, *Current*, 20(1):43-48
- [61] **Panaccione R.** MD, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns, Feagan, et al 2007. ”Top-down vs Step-up Therapy in Crohn's Disease: What Does the Evidence Say?: Conclusion” 2007;132:52-65.
- [62] **Lochs, H.**, Dejong, C. et al, 2006, ‘Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology.’, *Clin Nutr*, 25:260-70
- [63] **Langholz, E.**, Munkholm, P., Davidsen , M. et al, 1994, ‘Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years.’, *Gastroenterology*, 107:3-11
- [64] **Henriksen, M.**, Jahnsen, J.; Lygren, I.; Sauar, J. ; Kjellevoid ; Schulz, T.; Vatn, MH.; Moum, B., 2006, ‘Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population based follow-up study.’, *Medscape Gastroenterology* ,12 (7):543-550;

- [65] **Ekbom, A.**, Helmick, C., Zack, M. & Adami, HO., 1990, ‘Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study’.’, *N Engl J Med*, 323:1228-1233
- [66] **Shapiro, W**, et al, 2006, ‘Inflammatory bowel disease’ *e-medicine*
- [67] **Stephen B. Hanauer**. MD, Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities Volume 12 Supplement 1, S3-S9, January 2006.
- [68] **E Louis**, A F Oger, E Degroote, F Aboul Nasr El Yalfi, J Belaiche, Behaviour of Crohn’s disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease, *Gut* 49 pag777-782, 2001
- [69] Timmer A., “Environmental Influences on Inflammatory Bowel Disease Manifestations” *Lessons from Epidemiology Digestive Disease* 2003;21;91-104.
- [70] Weiner SR., Clarke J., Taggart NA., Utsinger PD., “Reumatic manifestations of inflammatory bowel disease” *Semin Arth Rheum* 1991; 20:7-11
- [71] Orchard TR., Wordsworth BP., Jewell DP., “ Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history.” *Gut* 1998;42:387-91.
- [72] Ardizzone S., Porro B. G.,” Ulcerative Colitis” *Orphanet encyclopedia* 2007.
- [73] **Mikocka-Walus A.**, Turnbull D. A., Moulding N. T., et al “Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review” *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 1-9; 2006.
- [74] **Mittermaier C.**, Dejaco C., Waldhoer T., et al, “Impact of Depressive Mood on relapse in patients with Inflammatory Bowel Disease: A prospective 18 months follow-up study. *Psychosom Med* 2004, 66:79-84.

[75] **Travis, SPL.**, Stange, EF., Léman, M., et al., 2004, ‘European evidence based consensus on the diagnosis and management of Chron’s disease.’, *Gastroenterol*, 124:1257-1269.