

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PARTIR DE UM CASO CLÍNICO:

DOENÇA DE CROHN ESTENOSANTE E O RISCO DE CANCRO

André Tito da Conceição Carvalho

Orientado por: Professora Doutora Marília Lopes Cravo

Junho 2023

RESUMO

É comum nos pacientes com a Doença de Crohn (DC) o desenvolvimento de estenoses localizadas no íleon contendo diferentes graus de inflamação e fibrose. Alguns estudos já demonstraram que pacientes com DC têm um risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma do intestino delgado (AID) embora seja uma complicação rara. O diagnóstico de AID é um desafio presente na literatura médica porque a sua apresentação é altamente variável e semelhante a DC obstrutiva e ativa. Em muitos casos existe um atraso de diagnóstico e o tumor costuma ser detetado apenas na cirurgia num estadio avançado com mau prognóstico. Relata-se, nesta pesquisa, um caso de adenocarcinoma do íleon em um paciente idoso com Doença de Crohn estenosante ligeira do íleon mal vigiada, em tratamento com azatioprina, que após crise suboclusiva realiza cirurgia que revela uma neoplasia na peça operatória. O objetivo desta revisão narrativa é apresentar uma pesquisa atualizada sobre a Doença de Crohn estenosante e a sua relação com o risco de desenvolver adenocarcinoma do intestino delgado, com ênfase na gestão da doença em pacientes idosos. Por fim, a partir dos resultados obtidos espera-se abordar alternativas para o tratamento do paciente idoso com DC, bem como evidenciar a magnitude do risco da neoplasia nos pacientes com DC.

Palavras-chave: Doença de Crohn; adenocarcinoma do intestino delgado; idoso; estenose.

ABSTRACT

It is common in patients with Crohn's disease (CD) to develop localized strictures in the ileum containing varying degrees of inflammation and fibrosis. Some studies have shown that patients with CD have an increased risk of developing adenocarcinoma of the small bowel, although it is still a rare complication. The diagnosis of small bowel adenocarcinoma is a challenge present in the medical literature because its presentation is highly variable and similar to obstructive or active CD. This diagnosis may be delayed and frequently it is only detected in surgery at an advanced stage with poor prognosis. We report a case of adenocarcinoma of the ileum in an elderly patient with mild stricturing CD of the ileum, under azathioprine treatment, who, after a sub-occlusive crisis, underwent surgery, which showed a tumor on the surgical specimen. The objective of this narrative review is to present updated research on structuring Crohn's Disease and its relation with the risk of developing adenocarcinoma of the small bowel, with emphasis on the management of the disease in elderly patients. Finally, from the results obtained it is expected to address alternatives for the treatment of the elderly patient with CD, as well as to highlight the magnitude of the risk of neoplasia in patients with Crohn's Disease.

Keywords: Crohn's disease; small bowel adenocarcinoma; elderly; stenosis.

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. METODOLOGIA..... | 3 |
| 3. CASO CLÍNICO..... | 3 |
| 4. A DOENÇA DE CROHN: ENQUADRAMENTO TEÓRICO..... | 8 |
| 5. O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN | 16 |
| 5.1. As diretrizes da ECCO sobre terapêutica para a remissão da doença de Crohn: breves delimitações do tratamento médico..... | 17 |
| 5.2. As diretrizes da ECCO sobre terapêutica na manutenção da doença de Crohn . | 18 |
| 5.3. A gestão cirúrgica na Doença de Crohn | 19 |
| 5.4. Nutrição entérica exclusiva como tratamento da doença de Crohn..... | 20 |
| 6. A DOENÇA DE CROHN NO IDOSO: BREVES DELIMITAÇÕES..... | 21 |
| 6.1. Diagnóstico da Doença de Crohn no idoso | 21 |
| 6.2. Tratamento da Doença de Crohn no idoso..... | 23 |
| 6.2.1. Tiopurinas: a azatioprina, em especial | 23 |
| 6.2.2. Agentes biológicos e Anti-TNF nos idosos | 24 |
| 6.2.3. Monoterapia <i>versus</i> terapêutica combinada em pacientes idosos..... | 25 |
| 7. O RISCO DE CANCRO E A DOENÇA DE CROHN | 25 |
| 7.1. Adenocarcinoma do Intestino Delgado | 26 |
| 7.2. Cancro colorretal | 27 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 29 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 32 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Ileíte terminal. Provável Doença de Crohn..... | 4 |
| Figura 2. Raio-x de abdómen de abril de 2022 que evidencia níveis hidroaéreos | 5 |
| Figura 3. TC abdominopélvica de abril de 2022 que evidencia estenose ileal..... | 5 |
| Figura 4. Evolução da história do caso clínico | 8 |
| Figura 5. SES-DC-Ulceração 1: lesão aftosa no íleon terminal | 10 |
| Figura 6. SES-DC-Ulceração 3: Ulceração > 2 cm no íleon terminal | 11 |
| Figura 7. SES-DC-Superfície afetada numa grande área, mas sem ulcerações | 11 |
| Figura 8. SES-DC-Estenose 3: não é possível a passagem endoscópica | 11 |
| Figura 9. Imagens que ilustram a classificação de Rutgeerts..... | 12 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Evolução dos valores de Hemoglobina, PCR, proteínas totais e albumina desde o internamento (abril de 2022) até depois da cirurgia | 7 |
| Tabela 2. SES-DC..... | 10 |
| Tabela 3. Classificação de Rutgeerts | 12 |
| Tabela 4. Classificação de Viena (1998)..... | 13 |
| Tabela 5. Classificação de Montreal (2005)..... | 14 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AID – Adenocarcinoma do intestino delgado

CCR – Cancro colorretal

CEA – Antígeno carcinoembrionário

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

ECCO – Organização Europeia da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa

GIST – Tumor estromal gastrointestinal

NEE – Nutrição entérica exclusiva

PCR – Proteína C reativa

RM – Ressonância magnética

SES-DC – Score Endoscópico Simplificado para a Doença de Crohn

SU – Serviço de urgência

TC – Tomografia Computorizada

TGFB – Fator transformador de crescimento beta

1. INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência da doença de Crohn (DC) tem aumentado nas últimas décadas, (Ng et al., 2017), tornando-se uma doença global durante o século XXI. O crescimento dos casos de DC aumentou também o interesse na literatura médica pela sua apresentação clínica, modalidades de diagnóstico, tratamento e vigilância associados a esta doença.

A DC é mais comum no mundo industrializado, particularmente na América do Norte e na Europa Ocidental, embora a incidência esteja a aumentar na Ásia e na América do Sul. Na Europa, aproximadamente dois milhões de pessoas são afetadas pela DC e, destes, mais de 70% requerem intervenção cirúrgica durante a sua evolução clínica (Carretero et al., 2021).

Desde o início do século que têm surgido tratamentos inovadores que mudaram de forma marcada a história natural da doença, os chamados agentes biológicos que permitem controlar a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida e adiar o aparecimento de complicações – nomeadamente as complicações estenosantes e fistulizantes. Porém, mesmo com o início precoce da terapêutica, sabe-se que o fenótipo estenosante pode existir em metade dos doentes adultos com DC, num espaço temporal de 20 anos após o diagnóstico (Chang et al., 2015).

Ademais, estas complicações podem causar obstrução intestinal o que geralmente leva à necessidade de intervenção cirúrgica. Existem, ainda, relatos de casos que remetem à associação da DC estenosante ao risco de cancro em pacientes com a doença, globalmente estimado em duas a cinco vezes maior do que o da população geral da mesma faixa etária (Itzkowitz, 2005).

Neste sentido, torna-se imperioso o estudo da gestão do risco de cancro em doentes com DC. Assim, a presente pesquisa tem como objetivo explorar a associação entre a DC estenosante e o risco de malignidade, diante de um estudo de caso.

Desse modo, optou-se por investigar o tema a partir de um caso clínico que envolve um adenocarcinoma do intestino delgado (AID) num paciente idoso com DC estenosante ligeira do íleon, mal vigiada, em tratamento com azatioprina, que após crise

suboclusiva realizou cirurgia de ressecção em que o exame anatomopatológico da peça cirúrgica veio a mostrar uma neoplasia.

Importa destacar que o AID é um cancro considerado raro (Beaugerie et al., 2015). Apesar disso, nas últimas décadas houve um crescimento dos casos, o que levou a uma investigação mais aprofundada em relação aos fatores de risco de desenvolvimento da doença. Em doentes com DC, percebeu-se uma maior tendência no desenvolvimento do AID em comparação com pessoas sem a patologia (Cahill et al., 2014).

A associação do AID à DC está fundamentada em fatores de risco como as complicações intestinais (estenoses e fístulas) e o envolvimento do íleon terminal. Os sintomas da DC e do AID possuem entre si diversos pontos de semelhança, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial.

A neoplasia pode ser silenciosa, pelo que o diagnóstico costuma ser realizado na peça cirúrgica, após uma ressecção intestinal (Hussain et al., 2020). Dentro do contexto apresentado, é relevante explorar, em termos de prevenção primária e vigilância, a melhoria dos cuidados aos doentes com DC, sobretudo em idade avançada, na tentativa de aprimorar o diagnóstico de AID, para que seja identificado o mais precocemente possível.

Para tal, a pesquisa divide-se em cinco capítulos. Na primeira parte relatar-se-á o caso clínico selecionado, que fundamentará o interesse médico-científico de investigar a associação entre a DC estenosante e o risco de cancro em paciente idoso. No segundo capítulo far-se-á um enquadramento teórico sobre a DC e algumas das suas especificidades.

O terceiro capítulo propõe uma abordagem mais detalhada da DC, dando especial destaque às diretrizes da Organização Europeia da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa (ECCO) para terapêutica médica e cirúrgica a fim de alcançar melhores resultados na remissão e sua posterior manutenção. Destaca-se também nesta secção, o importante papel da nutrição entérica como estratégia terapêutica na DC em determinados contextos.

Atendendo ao caso clínico discutido nesta pesquisa, o quarto capítulo, por sua vez, tece breves delimitações no que toca ao tratamento da DC no idoso. Neste ponto, faremos uma perspetiva das particularidades da gestão da DC em pacientes com idade avançada relativamente à terapêutica médica e cirúrgica por oposição ao que costuma ser realizado em pacientes mais jovens.

A parte final deste trabalho resultará nas evidências na literatura médica que aproximam a DC com o risco de desenvolvimento de neoplasias. Ressalte-se que, apesar do caso clínico em questão tratar de um AID, contribui também para fins da pesquisa a relação da DC com o cancro colorretal (CCR).

O referencial teórico coletado ao longo deste trabalho demonstrou-se suficiente para a compreensão de que a gestão da DC (especialmente em pacientes idosos) propõe diversos desafios, como o risco acrescido de cancro que será abordado mais detalhadamente ao longo desta pesquisa.

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa consiste num estudo de caso individual coletado no Hospital da Luz de Lisboa. A partir do caso clínico, far-se-á a discussão para aprofundar as causas do desenvolvimento do AID, avaliar possíveis falhas no tratamento e analisar outras possibilidades de gestão do doente. Desse modo, o trabalho tem como intuito generalizar informação para situações futuras, utilizando-se para tal de revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed®, B-On e Biblioteca Virtual da Saúde com os termos “Doença de Crohn”, “risco de cancro”, “adenocarcinoma do intestino delgado” e “idoso”.

3. CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 78 anos, caucasiano, não fumador, com história de DC do íleon fenótipo estenosante diagnosticada aos 71 anos. De acordo com a classificação de Montreal definida adiante tratar-se-ia de um doente A3L1B2. Seguido em consulta de gastroenterologia desde 2015 e medicado com azatioprina 100mg/dia.

De outros antecedentes pessoais têm-se a destacar uma tuberculose óssea aos 20 anos, desconhecendo a terapêutica realizada, neoplasia da próstata em 2010 com realização de braquiterapia, *status* pós colocação de prótese total da anca esquerda em 2012, hérnias inguinais bilaterais operadas em 2018 e colecistectomia laparoscópica no mesmo ano.

Em março de 2019, desenvolveu quadro suboclusivo acompanhado de vômitos fecaloides tendo recorrido ao serviço de urgência (SU) do Hospital da Luz de Lisboa. Realizou tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica de urgência que revelou marcada distensão das ansas do intestino delgado e estômago. Além disso, verificou-se espessamento do íleon distal com densificação da gordura envolvente. A restante avaliação foi sobreponível ao estudo anteriormente efetuado aquando do diagnóstico em 2015 que teria revelado uma ileíte terminal (30 a 35 cm) com algum grau de cronicidade e com dilatação a montante. A colonoscopia revelou estenose anelar e ulcerada da válvula ileocecal e íleon terminal.

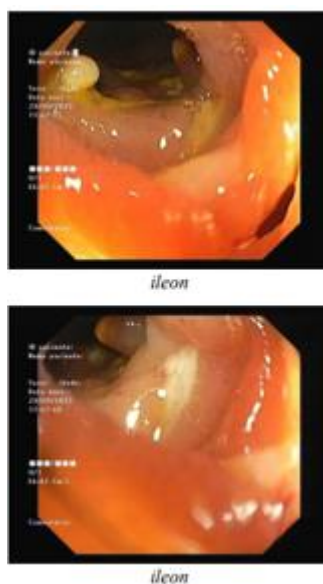


Figura 1. Ileíte terminal. Provável Doença de Crohn.

Colonoscopia realizada em 2015.

Na altura foi assumido um quadro de suboclusão intestinal que evoluiu favoravelmente com terapêutica médica conservadora, entubação nasogástrica, pausa alimentar e hidratação endovenosa, tendo o doente tido alta com manutenção da medicação habitual anterior e seguimento em consulta de gastroenterologia.

Após a alta de 2019 e até abril de 2022, o doente não apresentou qualquer registo de acompanhamento no serviço de gastroenterologia do Hospital da Luz. Recorre novamente ao SU do Hospital da Luz no dia 18 de abril de 2022, por quadro com um dia de evolução de enfartamento, dor abdominal e náuseas. Além disso, registava-se ainda um emagrecimento de 4 kg, dos 63 kg para os 59 kg.

Realizou radiografia simples de abdómen em pé que mostrou níveis hidroaéreos (figura 2) pelo que fez TC abdominopélvica (figura 3) onde se observou espessamento parietal associado a hiperrealce da mucosa e a um padrão trilaminar compatível com edema submucoso envolvendo, numa significativa extensão, ansas ileais distais. Foram notórias pelo menos três áreas de maior redução focal do calibre luminal configurando lesões estenóticas descontínuas a esse nível, compatíveis com DC agudizada complicada de estenoses no segmento ileal distal, tendo-se verificado a existência concomitante de gânglios reacionais. Assinala-se também um aparente espessamento segmentar da parede cólica com realce mucoso de idênticas características na dependência da sigmoide proximal e que se admite de idêntica etiologia inflamatória intestinal. Coexiste, ainda, acentuada distensão de ansas jejuno-ileais (figura 3) com níveis hidroaéreos (figura 2) que se associa a estase gástrica.

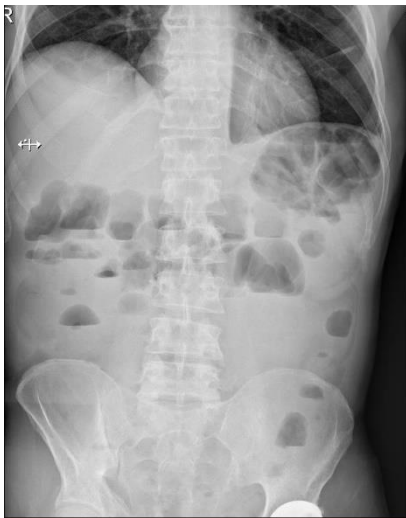


Figura 2. Raio-x de abdómen de abril de 2022 que evidencia níveis hidroaéreos

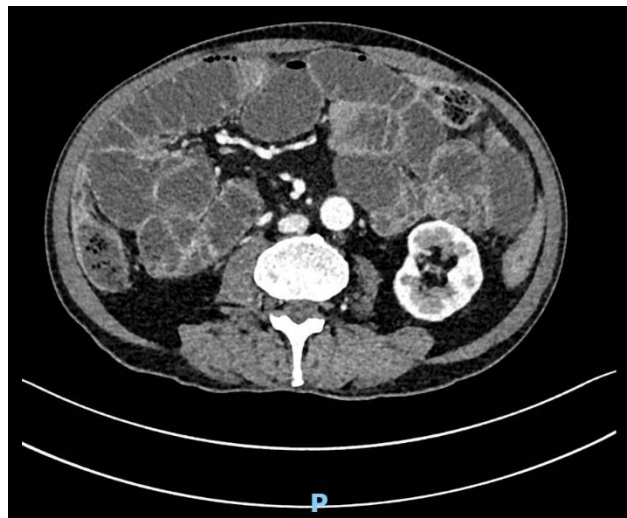


Figura 3. TC abdominopélvica de abril de 2022 que evidencia estenose ileal

Decorrente destes achados imagiológicos, o doente ficou internado no serviço de gastroenterologia do Hospital da Luz com o diagnóstico de oclusão intestinal por DC A3L1B2. Durante o internamento foi suspensa dieta oral com melhoria espontânea do quadro.

Ao 3º dia de internamento iniciou dieta polimérica entérica enriquecida com fator transformador de crescimento beta (TGFB) (Modulen IBD) 30 Kcal/Kg/dia *per os* que tolerou. Ao quarto dia de internamento teve pico febril de 39º C com subida da proteína C reativa (PCR) para 9.0 mg/dL sem outros sintomas acompanhantes. Colheu hemoculturas e urocultura e iniciou antibioterapia (piperacilina/tazobactam) com regressão da febre e descida da PCR. Sem isolamentos. Desde a entrada a dia 18 de abril que se apresentava com uma leucopenia colocando-se a hipótese de infeção *versus* efeito da azatioprina.

Por melhoria do quadro, teve alta dia 27 de abril, já assintomático, com indicação para manter a dieta polimérica – nutrição entérica exclusiva (NEE) fornecendo cerca de 35 Kcal/ Kg/dia. Em reunião de grupo multidisciplinar de doença inflamatória intestinal (DII) foi colocada a hipótese de ressecção cirúrgica tendo em conta a idade do paciente, o tempo de evolução da doença e o caráter da estenose que não sendo longa (10 cm) provocava a montante uma dilatação significativa sugerindo uma estenose fixa fibrótica, não inflamatória.

O doente aceitou a proposta cirúrgica e manteve NEE até à data da cirurgia (6 semanas) com o objetivo de melhorar o estado nutricional e reduzir a atividade da DC. Após as 6 semanas manteve dieta anti-inflamatória pobre em resíduos e NE parcial com um aporte de 50% em relação às necessidades energéticas e proteicas do doente.

A NEE demonstrou ser eficaz no que toca à redução dos parâmetros inflamatórios (PCR) e à evolução nutricional, regularizando os valores de albumina e de proteínas totais criando condições mais favoráveis para a posterior intervenção cirúrgica, conforme evidencia a tabela a seguir:

| Data/hora | HEMOGLOBINA (13.7 - 17.2) g/dL | Proteína C reactiva (PCR) (< 0.50) mg/dL | PROTEÍNAS TOTAIS (5.7 - 8.2) g/dL | Albumina (3.2 - 4.8) g/dL |
|------------------|--------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| 19-09-2022 10:16 | 12,2 *L | <0,05 | 6,5 | 4,4 |
| 13-07-2022 08:21 | 10,2 *L | 1,66 H | | |
| 12-07-2022 08:22 | 11,1 *L | 5,29 H | | |
| 11-07-2022 08:31 | 11,4 *L | 8,62 H | | |
| 10-07-2022 08:09 | 11,0 *L | 9,62 H | | |
| 09-07-2022 09:12 | 10,1 *L | 6,86 H | | |
| 08-07-2022 07:31 | 10,4 *L | 3,20 H | | |
| 07-07-2022 20:41 | 11,4 *L | 0,09 | 5,5 L | |
| 21-06-2022 11:29 | | | 6,0 | 4,0 |
| 05-05-2022 16:38 | 12,0 L | <0,05 | 6,3 | 4,2 |
| 27-04-2022 08:29 | 9,3 L | 0,29 | 5,4 L | |
| 26-04-2022 08:09 | 9,3 L | 0,48 | | 2,8 L |
| 22-04-2022 11:08 | 10,0 L | 4,44 H | | |
| 21-04-2022 08:38 | 10,3 L | 5,53 H | | 2,5 L |
| 19-04-2022 07:48 | 10,9 L | | | 2,8 L |
| 18-04-2022 00:36 | 13,7 | 0,14 | | |

Tabela 1. Evolução dos valores de Hemoglobina, PCR, proteínas totais e albumina desde o internamento (abril de 2022) até depois da cirurgia

É admitido novamente a 6 de julho de 2022 para a realização eletiva da cirurgia. À exploração laparoscópica da cavidade peritoneal observou-se processo aderencial interansas exuberante pelo que se optou pela conversão para laparotomia. Constatou-se igualmente, dilatação do íleon distal causada por três zonas estenóticas em continuidade do mesmo, a última justa à válvula ileocecal com edema e cavalgamento mesentérico compatível com DC.

Foi feita ampla lise de bridas, tendo realizado hemicolectomia direita com laqueação dos vasos ileocólicos alargada a todas as estenoses do intestino delgado com resseção segmentar deste. Total de delgado ressecado estimado em 45 cm. O pós-operatório decorreu sem complicações, com restabelecimento do trânsito intestinal e tolerância da dieta oral.

O resultado anatomopatológico da peça operatória revelou um íleon com alguns segmentos poupados e outros com lesões compatíveis com DC ativa, como inflamação transmural, espessamento da camada muscular, estenose luminal e pseudopólipos inflamatórios.

Numa das áreas erosionadas do íleon havia transformação em adenocarcinoma, sem invasões linfovasculares ou perineurais e gânglios linfáticos sem metástases – pT1b N0 (0/31) R0. Na espessura da parede ileal, observou-se ainda uma formação nodular branca elástica, a 150 mm da margem ileal, que corresponde a uma lesão mesenquimatosa benigna de baixo grau, cujo estudo imunohistoquímico não foi conclusivo, excluindo-se, no entanto, tumor estromal gastrointestinal (GIST). O cólon e apêndice não revelaram alterações.

Atualmente, o doente é seguido em consulta de gastroenterologia mantendo apenas uma dieta anti-inflamatória. Clinicamente está bem, sem diarreia ou dores

abdominais e nas análises de fevereiro de 2023 apresentava valores de PCR 1,6 mg/dl, calprotectina fecal 65 ug/g, vitamina B12 290pg/ml e antígeno carcinoembrionário (CEA) negativo. Suplementado com vitamina B12 endovenosa. Novas análises foram agendadas para junho de 2023 e nova colonoscopia de reavaliação para julho de 2023 com posterior consulta de seguimento como forma de manter um *follow-up* apertado.

Segue-se, a partir do caso clínico apresentado, um resumo esquemático:

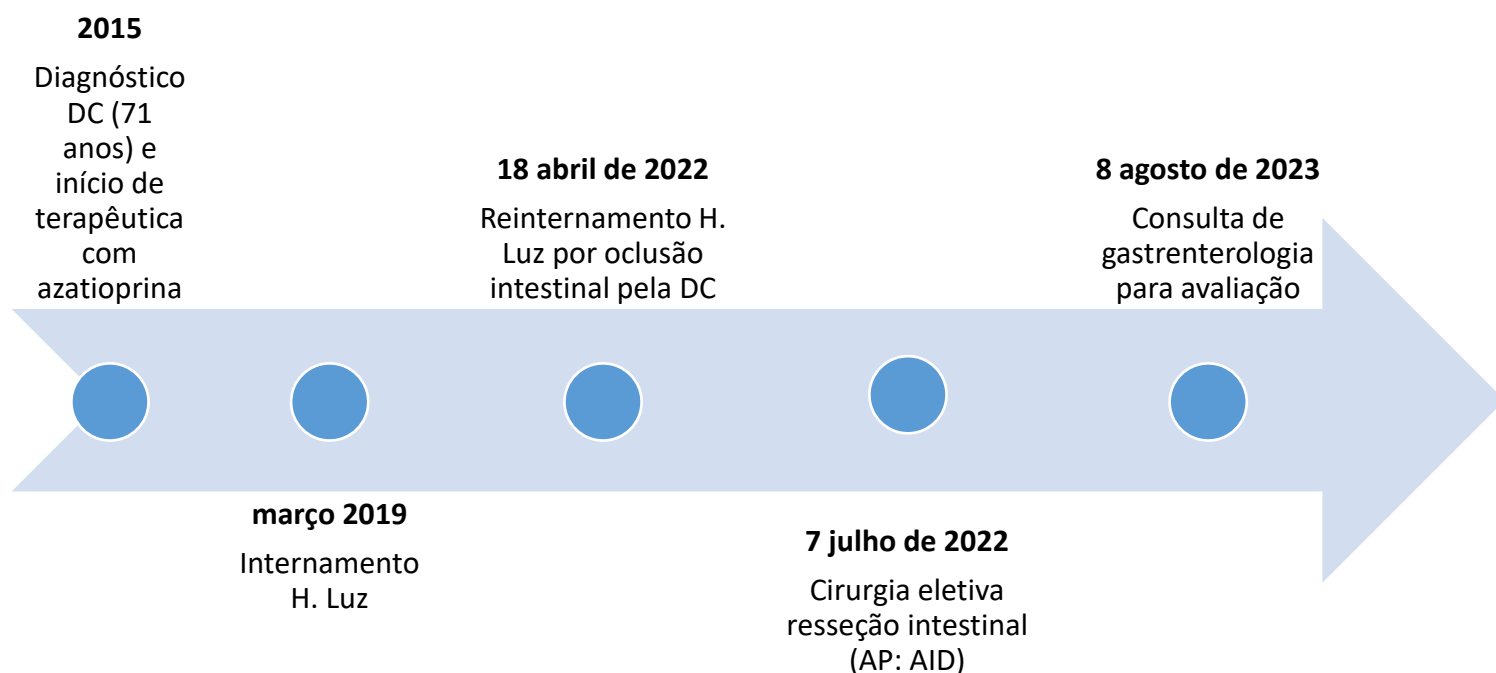


Figura 4. Evolução da história do caso clínico

4. A DOENÇA DE CROHN: ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A etiopatogenia da DC ainda carece de esclarecimentos, sendo que se fundamenta num complexo de fatores que envolve a desregulação do sistema imunitário, suscetibilidade genética, alterações da microbiota intestinal e fatores ambientais como tabagismo, uso de contraceptivos orais, uso de antibióticos, uso regular de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, e ambiente urbano (Veauthier & Hornecker, 2018).

Caracterizada como uma DII, crónica e transmural, a DC provoca inflamação em qualquer parte do trato digestivo, mas principalmente no intestino delgado e cólon (Roda et al., 2020).

A sua apresentação clínica é variável, podendo envolver diarreia crónica, dor abdominal, emagrecimento, hematoquezia, febre, fadiga e está dependente da área do tubo digestivo que está afetada (Lichtensein et al., 2018). Muitos pacientes com DC apresentam sintomas durante anos antes do diagnóstico. Nestes termos, a história clínica, o exame físico, os testes laboratoriais (sangue e calprotectina fecal) e as imagens radiológicas e endoscópicas bem como o exame histológico das biópsias endoscópicas de segmentos afetados, são importantes no diagnóstico (Lin et al., 2016).

Ainda em relação ao diagnóstico, importa dizer que os testes laboratoriais têm múltiplos objetivos para a avaliação da DC, incluindo o diagnóstico, a monitorização da atividade da doença e o rastreio dos efeitos adversos e da eficácia dos medicamentos. A calprotectina fecal, por exemplo, é um teste razoável em que um valor normal exclui o diagnóstico de DC ativa sobretudo de localização cólica.

Do ponto de vista endoscópico a DC é caracterizada, na sua forma ligeira, por áreas descontínuas com pequenas úlceras aftosas e áreas de hiperemia, o que pode dificultar o diagnóstico por serem achados inespecíficos. Para orientar o diagnóstico endoscópico, utiliza-se o Score Endoscópico Simplificado para a DC (SES-DC) que avalia o tamanho das úlceras da mucosa, a superfície ulcerada, a extensão endoscópica e a presença de estenose. É um instrumento simples e, por conseguinte, adequado para uma utilização de rotina. Além disso, o SES-DC está correlacionado com os parâmetros clínicos e os níveis séricos de PCR.

Esta pontuação baseia-se na avaliação de cinco segmentos intestinais definidos (reto, cólon sigmoide + cólon descendente, cólon transverso, cólon ascendente e íleon terminal), e nestes segmentos são avaliados a presença e o tamanho das ulcerações e a extensão da área inflamatória e da estenose, sendo depois classificados em termos de gravidade com uma pontuação de 0-3. As pontuações de cada segmento individual são adicionadas como uma pontuação total.

Conforme o SES-DC, o esquema de cálculo é o seguinte:

| Grau | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|----------|------------------------------------|--|--------------------------------|
| Úlceras | - | Aftoides <0,5cm | Grandes 0,5 – 2cm | Maiores >2cm |
| Superfície ulcerada | - | <10% | 10 – 30% | >30% |
| Superfície afetada | - | <50% | 50 – 75% | >75% |
| Estenose | - | única, pode ser ultrapassada | múltiplas, podem ser ultrapassadas | Não podem ser ultrapassadas |

Tabela 2. SES-DC

A pontuação deve ser considerada nos termos em que o valor da soma esteja entre 0 a 2, o que significa remissão, de 3 a 6 considera-se atividade endoscópica ligeira, de 7 a 15 já se trata de uma atividade endoscópica moderada e >15 atividade endoscópica grave (Daperno et al., 2004).

Seguem-se alguns exemplos de imagens endoscópicas (Klag & Goetz, 2019):



Figura 5. SES-DC-Ulceração 1: lesão aftosa no íleon terminal



Figura 6. SES-DC-Ulceração 3: Ulceração > 2 cm no íleon terminal



Figura 7. SES-DC-Superfície afetada numa grande área, mas sem ulcerações



Figura 8. SES-DC-Estenose 3: não é possível a passagem endoscópica

É importante mencionar também o chamado *Score de Rutgeerts*, sistema de classificação que foi desenvolvido para classificar a recorrência pós-operatória endoscópica da DC. Inclui uma avaliação das lesões inflamatórias na área anastomótica (ulcerada/aftóide), que são preditivas da evolução clínica futura (maior probabilidade de recorrência da doença) (Sostegni et al, 2003).

A Tabela 3 a seguir apresenta uma visão geral dos diferentes graus desta pontuação.

| Grau | Achados Endoscópicos |
|-------------|---|
| I0 | Ausência de lesões |
| I1 | ≤5 úlceras aftoides |
| I2 | >5 úlceras aftoides com mucosa normal ou úlceras maiores em áreas isoladas ou úlceras maiores confinadas à anastomose |
| I3 | Inflamação difusa, com úlceras aftoides |
| I4 | Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos e/ou estenose |

Tabela 3. Classificação de Rutgeerts

Seguem-se alguns exemplos de imagens endoscópicas conforme sugere a classificação de Rutgeerts:

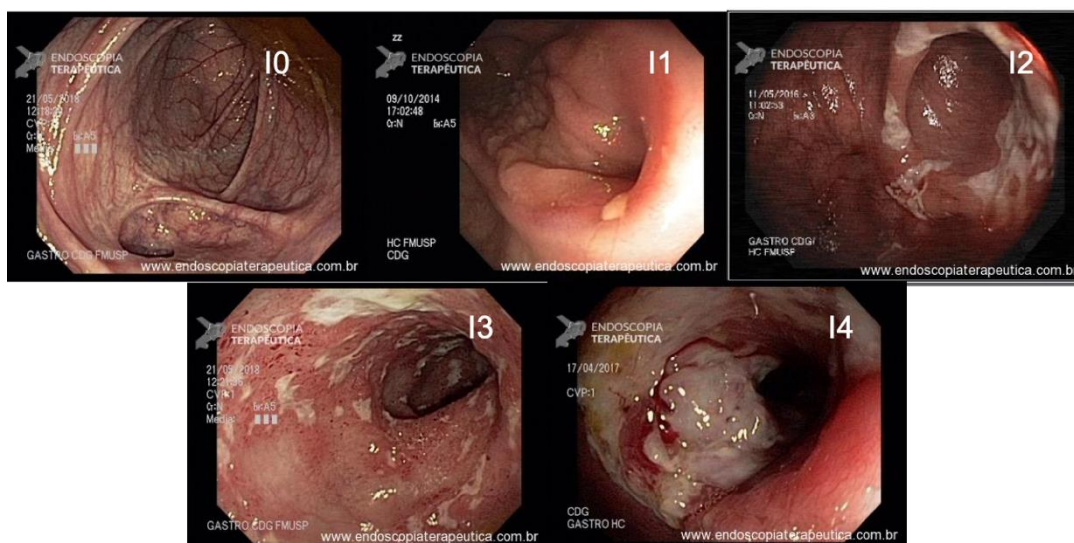


Figura 9. Imagens que ilustram a classificação de Rutgeerts

Em 1998 surgiu a classificação de Viena, ferramenta para caracterizar o fenótipo dos doentes com DC. A classificação envolvia a idade do diagnóstico (A), a localização da doença (L) e o comportamento da mesma (B), conforme pode ser exemplificado na tabela abaixo (Tabela 4):

| Fatores Clínicos | Classificação de Viena |
|------------------------------------|--|
| Idade ao diagnóstico (A) | A1: < 40 anos A2: ≥ 40 anos |
| Localização da doença (L) | L1: íleon terminal L2: cólon L3: íleon-cólon |
| Comportamento da doença (B) | B1: inflamatório B2: estenosante B3: penetrante |

Tabela 4. Classificação de Viena (1998)

Anos mais tarde, em 2005, foi aprovada a classificação de Montreal (adiante na Tabela 5):

| Variáveis | Classificação |
|--------------------------|---|
| Idade do diagnóstico (A) | A1 ≤ 16 anos A2 17-40 anos A3 ≥ 40 anos |
| Localização (L) | L1 íleo terminal L2 cólon L3 íleo e cólon L4 tubo digestivo superior |
| Comportamento (B) | B1 não estenosante e não penetrante B2 estenosante B3 penetrante |
| Modificador (P) | B1p não estenosante, não penetrante e doença perianal B2p estenosante, não penetrante e doença perianal B3p penetrante e doença perianal |

Tabela 5. Classificação de Montreal (2005)

Desse modo, uma vez estabelecido o diagnóstico da DC, os doentes devem ser classificados de acordo com a classificação de Montreal e rastreados para manifestações extraintestinais e doenças autoimunes associadas (Bernstein et al., 2005). Tal classificação é utilizada para padronizar e agilizar a comunicação entre os prestadores de cuidados de saúde e facilitar os estudos epidemiológicos e baseia-se em critérios como idade, localização, comportamento e a presença de modificadores. A classificação de Montreal é também útil para avaliar o risco de complicações como estenoses e fístulas e deste modo orientar a terapêutica. Assim, doentes jovens, sintomáticos, com doença extensa e fenótipos complicados têm indicação para terapêutica combinada enquanto que doença limitada ao íleon, fenótipo inflamatório, sobretudo em doentes mais idosos, paucisintomáticos, podem não requerer terapêutica.

Para a caracterização da doença também são utilizados parâmetros clínicos e características epidemiológicas semelhantes para que se possa associar a um certo fenótipo da doença (Bechara et al., 2015).

O primeiro refere-se à presença inflamatória, sem estenose ou fístula. Já a DC estenosante refere-se à existência de um estreitamento do lúmen, provocando estenose. Por fim, o fenótipo penetrante da DC caracteriza-se pela presença de fístulas no abdómen, massas inflamatórias ou abscessos que podem aparecer em qualquer momento do período evolutivo da doença (Bechara et al., 2015). A localização da DC tende a ser estável, não obstante o seu comportamento pode alterar ao longo do tempo. Desse modo, a maior parte dos doentes evolui do fenótipo inflamatório (B1) para estenosante (B2) ou penetrante (B3) (Cosnes et al., 2002).

Também é frequente na DC a presença de fístulas perianais. Na classificação de Viena, a doença perianal estava incluída no fenótipo B3. Depois do reconhecimento de que a DC perianal poderia apresentar uma evolução distinta da doença intestinal penetrante, no que toca à progressão e à atitude terapêutica, de modo que demonstrou ser a cirurgia a intervenção mais frequente nos doentes com progressão para doença penetrante do que na doença perianal. Portanto, a doença perianal foi excluída, sendo um critério independente da categoria doença penetrante (B3) na classificação de Montreal, tornando-se num modificador e não um comportamento da doença. Em razão da exclusão da doença perianal na definição do comportamento B3, a proporção de doentes que progride para B3 é menor do que era considerado anteriormente no sistema de classificação de Viena (Tarrant et al., 2008).

No caso clínico em que se baseia a nossa análise, é possível averiguar dentro da classificação de Montreal que o paciente se encontra enquadrado no A3 em relação à idade do diagnóstico (≥ 41 anos), quanto à localização da doença trata-se do íleon terminal (L1) e, por último, no que diz respeito ao comportamento da doença, o nosso caso apresenta uma doença estenosante que o classifica como B2.

A estratificação dos doentes de acordo com os seus fatores de risco, prognósticos e a individualização da terapêutica são passos que podem otimizar a gestão dos doentes. Muitos fatores afetam a escolha da terapêutica médica, como por exemplo a localização, atividade e gravidade da doença, resposta anterior à terapêutica e a presença de complicações. Além disso, devem ser considerados os fatores de risco individuais de progressão e complicações, as características individuais do doente, os

custos e a relação risco/benefício de cada medicamento, conforme abordaremos mais detalhadamente no próximo ponto.

5. O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

Sendo a DC uma doença crónica, a terapêutica visa induzir a remissão a curto prazo e, ao mesmo tempo, mantê-la a longo prazo.

O reconhecimento de que a inflamação crónica e não tratada (mesmo que assintomática) pode resultar na progressão de fenótipos menos graves para formas de doença complicada (fenótipos estenosantes ou fistulizantes), levou a uma recente mudança de paradigma no que toca ao tratamento médico e à monitorização da doença. Assim, reconhece-se hoje, que a intervenção precoce e a monitorização intensiva podem evitar futuras complicações.

Uma vez que existe frequentemente uma dissociação entre os sintomas clínicos e a inflamação subjacente, é importante monitorizar a doença e a resposta à terapêutica a intervalos regulares com base em marcadores objetivos e mensuráveis, como a endoscopia, a PCR, a calprotectina fecal e exames imagiológicos. Esta abordagem permitirá ao médico a possibilidade de ajustar a terapêutica, se necessário, maximizando, assim, a probabilidade de conseguir um controlo rigoroso da doença e da inflamação, que se acredita ser essencial para evitar a progressão da doença.

Para além da terapêutica medicamentosa, a gestão da DC deve também envolver uma série de medidas gerais de manutenção dos cuidados de saúde. Os doentes devem ser encorajados a deixar de fumar, as deficiências nutricionais devem ser corrigidas, os efeitos secundários relacionados com a terapêutica devem ser monitorizados e devem ser implementadas orientações ou vigilância adequadas para vacinação, osteoporose e proteção solar (ECCO, 2019). Importa destacar que nenhum dos fármacos utilizados no tratamento da DC demonstraram completa eficácia na cura ou segurança. As considerações sobre a gestão medicamentosa adotadas nesta pesquisa baseiam-se em recomendações da ECCO.

5.1. As diretrizes da ECCO sobre terapêutica para a remissão da doença de Crohn: breves delimitações do tratamento médico

O tratamento da DC é orientado a partir da gravidade da doença que pode ser: ligeira, moderada ou grave.

Nos termos das diretrizes da ECCO, o tratamento recomendado para induzir a remissão de doença ligeira a moderada envolve uma forte recomendação para a utilização de budesonida, sobretudo em pacientes com doença ativa limitada ao íleon e/ou cólon ascendente.

Nestes termos, o estudo de Torres et al. (2020, p. 7), analisou a eficácia do tratamento, concluindo que:

Uma revisão sistemática e meta-análise da Cochrane incluiu três ensaios controlados randomizados (ECR) que compararam a budesonida numa dose de 9 mg/dia com placebo. Dois destes ensaios avaliaram a resposta clínica [definida como diminuição da pontuação CDAI ≥ 100 ou a pontuação total CDAI ≤ 150] em 8 semanas. A remissão clínica [pontuação CDAI ≤ 150] com 8 semanas foi relatada nos três ECRs. A budesonida foi superior ao placebo para induzir resposta clínica [RR: 1,46; 95% CI: 1,03-2,07] e remissão clínica [RR: 1,93; 95% CI: 1,37-2,73] em doentes com DC ligeiramente activa no intestino delgado e/ou grosso limitada ao cólon ascendente (tradução livre).

Quando se trata de doença moderada a grave, convencionou-se que o uso de corticosteroides sistémicos possui um início rápido de atuação, por isso são indicados para a remissão (Rezaie et al., 2015). Por outro lado, a sua utilização crónica pode vir acompanhada de efeitos secundários, como obesidade, hipertensão arterial, glaucoma, cataratas ou, ainda, insuficiência supra-renal (Petagna et al., 2020).

Os anticorpos monoclonais, na forma de inibidores TNF, são tidos como um instrumento mais potente para tratar a forma moderada e grave de DC, sozinhos ou associados com imunomoduladores com o objetivo de alcançar e manter a remissão. Nessa linha, os anti-TNF mais utilizados são o Infliximab e o Adalimumab. Conforme estudo de Stidham et al. (2014), a eficácia dos inibidores TNF para o tratamento da DC é comprovada:

Em comparação com placebo, a meta-análise revelou que os agentes anti-TNF resultam numa maior probabilidade de indução de remissão e resposta (RR: 1,66, 95% CI: 1,17-2,36 e RR: 1,43, 95% CI: 1,17-1,73, respectivamente), bem como na manutenção da remissão e resposta (RR: 1,78, 95% CI: 1,51-2,09 e RR: 1,68, 95% CI: 1,46-1,93, respectivamente). [...] Conclusões: Todos os agentes anti-TNF são eficazes para indução e manutenção da resposta e remissão no tratamento da DC. Embora o adalimumab seja superior ao certolizumab pegol para indução de remissão, não há evidência de superioridade clínica entre os agentes anti-TNF (Tradução livre).

Vale ressaltar que, na hipótese de doença fistulizante perianal complexa, a utilização do anti-TNF Infiximab é fortemente recomendada para a indução e manutenção da remissão. Em alternativa, também o Adalimumab é indicado, embora com provas de menor qualidade.

Mais recentemente, foram desenvolvidos outros anticorpos monoclonais dirigidos contra outras vias inflamatórias. Destes destacam-se o Vedolizumab, que tem como objetivo a inibição da migração de leucócitos inibidores da adesão molecular (Argollo et al., 2018) e o Ustekinumab, um anticorpo monoclonal de interleucina humana 12/23, associado a um efeito clínico rápido com apoio adicional para potencial cura da mucosa (Armuzzi et al., 2018).

Por sua vez, os agentes biológicos proporcionam uma abordagem mais direcionada para a redução da inflamação. A utilização dos agentes biológicos em monoterapia ou em combinação com imunomoduladores é objeto de diversos estudos. Por exemplo, Colombel et al. (2019) comparou a eficácia do infliximab, da azatioprina e dos dois medicamentos combinados para induzir e manter a remissão clínica sem corticosteroides em doentes com DC ativa. Concluiu-se que a monoterapia com infliximab e a terapêutica combinada com infliximab e azatioprina resultou em taxas significativamente mais elevadas de remissão clínica entre os doentes com DC moderada a severa.

5.2. As diretrizes da ECCO sobre terapêutica na manutenção da doença de Crohn

Após a indução de remissão, é necessária a gestão para a manutenção da mesma. Neste sentido, as tiopurinas são recomendadas para manter a remissão em doentes em

que a remissão foi induzida com corticosteroides. Paralelamente, também pode ser dado (recomendação mais fraca) o metotrexato. Nos casos em que se atinge uma remissão a longo prazo com tiopurinas, sugere-se a continuação das mesmas, uma vez que o risco de recaída é maior quando o tratamento é interrompido (ECCO, 2019).

Recomenda-se que a manutenção em doentes que alcançaram a remissão com agentes anti-TNF deva ser mantida utilizando os mesmos agentes anti-TNF. Acontece igualmente quando a remissão clínica for alcançada por meio da terapêutica de outros agentes biológicos: Vedolizumab ou Ustekinumab.

Apesar dos anti-TNF serem eficazes no tratamento da DC, sabe-se que esta terapêutica tem efeitos adversos que reduzem o seu perfil de segurança por causarem infeções e malignidades. Os biológicos mais modernos, Ustekinumab ou o Vedolizumab, têm um perfil de segurança melhor sendo por isso recomendados em doentes mais idosos ou com patologia associada, nomeadamente cardíaca e/ou com maior risco de infeções (Shivaji et al., 2019).

Nos casos em que se consegue a remissão da doença a longo prazo apenas com terapêutica anti-TNF, não existem provas suficientes para recomendar a continuação ou a retirada da mesma. Por conseguinte, a decisão de continuar ou não com a terapêutica em causa deve ser individualizada e as potenciais consequências devem ser sempre discutidas com o doente.

5.3. A gestão cirúrgica na Doença de Crohn

Para além do tratamento médico, a gestão cirúrgica da DC assume também um papel de protagonismo no tratamento da doença. A necessidade de cirurgia é frequente nos doentes, nomeadamente pelo facto de que a maior parte dos pacientes requer intervenção cirúrgica para tratar fístulas, abcessos, manifestações perianais e complicações agudas (Luglio et al., 2020).

Outras indicações cirúrgicas incluem doença refratária à terapêutica médica, perfuração, oclusão, hemorragia descontrolada, displasia e malignidade. A ressecção precoce pode ser uma opção para pacientes com doenças restritas à região ileocecal que desejam minimizar os efeitos adversos da terapêutica médica. Se a ressecção for

necessária para a doença do cólon, é preferível optar pela ressecção segmentar, em vez da total. Adicionalmente, a stricturoplastia e a dilatação endoscópica são alternativas à ressecção para o tratamento de estenoses (Lee et al., 2017).

A cirurgia não deve ser mais considerada como um recurso de última linha para a DC clinicamente refratária ou complexa, mas sim como terapêutica de primeira linha em termos de eficácia, qualidade de vida e custos, ou como parte de uma terapêutica combinada com biológicos em determinadas situações (Meima et al., 2021).

5.4. Nutrição entérica exclusiva como tratamento da doença de Crohn

Para além do tratamento médico e cirúrgico mencionado anteriormente, outra estratégia pode ser utilizada para melhorar a gestão da DC. Seguindo essa linha, importa destacar a relevância da NEE na discussão acerca das terapêuticas propostas.

A nutrição entérica é um tratamento efetivo para a DC e tem sido utilizada como primeira linha de tratamento para a indução da remissão em pacientes pediátricos (Travis et al., 2006). Não obstante, vários estudos já demonstraram que a nutrição entérica pode melhorar os resultados do tratamento da DC nos adultos e possui um perfil de maior segurança na manutenção da remissão, nomeadamente quando esta é induzida pelo infliximab (Yamamoto et al., 2007; Guzy et al., 2008).

A NEE implica receber micro e macronutrientes por meio de fórmulas líquidas especializadas que permitem maior absorção nutricional em adultos com DC num período entre 8 a 12 semanas, inclusive nos momentos anteriores ou posteriores a uma intervenção cirúrgica. Nesse sentido, a dieta entérica também é capaz de aumentar as taxas de remissão da doença, dado que a melhoria da nutrição global proporciona aumento de peso e massa muscular, e aumenta igualmente a taxa de cicatrização da mucosa do trato gastrointestinal (Zheng et al., 2017).

A redução da ingestão de alimentos, a má absorção de nutrientes e as interações medicamentosas podem contribuir para a desnutrição proteica e calórica e, por conseguinte, constitui um fator de risco para complicações pós-operatórias da DC. Desse modo, a deficiência de macro e micronutrientes deve ser monitorizada e suplementada em doentes com DC, quando for necessário (Mijac et al., 2010).

Por essa razão, optou-se por administrar NEE ao paciente do caso clínico que ora se discute, previamente à cirurgia com intenção de garantir ao doente melhores condições nutricionais, promover a cicatrização da mucosa e, com tudo isto, reduzir as complicações pós-operatórias.

6. A DOENÇA DE CRONH NO IDOSO: BREVES DELIMITAÇÕES

A DC nos idosos é diferente da dos adultos mais jovens em alguns aspectos, como diagnósticos diferenciais, altas taxas de comorbilidade e polifarmácia. Isto significa que a apresentação clínica dos pacientes com DC difere entre os pacientes mais velhos e os mais jovens. No entanto, é importante dizer que é insuficiente a literatura científica acerca da DC na população idosa.

No caso dos pacientes idosos, o diagnóstico da DC é mais frequentemente associado à inflamação isolada do cólon, sendo que o fenótipo inflamatório é também mais frequentemente observado em pacientes idosos. A hemorragia retal é frequente pelo que o diagnóstico diferencial com a neoplasia é obrigatório (Charpentier, 2014). A DC nos idosos apresenta-se com menos dores abdominais, o primeiro episódio é mais grave em comparação com o indivíduo mais jovem e a mudança no comportamento da doença é menos progressiva nas pessoas idosas.

Muitos pacientes idosos com infeções apresentam sintomas clínicos inespecíficos, o que pode levar a atrasos diagnósticos e terapêuticos. Nesse sentido, vale destacar que foi observado um atraso considerável no diagnóstico de até 6 anos nos idosos em comparação com 2 anos nos adultos mais jovens (Katz, 2011). Este atraso deve-se também ao facto de que os pacientes idosos com DC apresentam sintomas clínicos mais subtis.

6.1. Diagnóstico da Doença de Crohn no idoso

Quando os idosos apresentam qualquer combinação de sintomas que possam incluir diarreia, hematoquezias, dor abdominal e perda de peso, os médicos devem ter uma forte suspeita clínica de neoplasia do cólon, mas a hipótese de DII não deve ser desconsiderada.

Ao contrário do indivíduo jovem em que pedimos de início análises laboratoriais que incluam um hemograma completo, a análise de níveis de albumina e ferritina séricas, PCR e calprotectina fecal, no idoso para além das análises, deve ser pedida mais precocemente uma colonoscopia.

A nível laboratorial, é ainda importante pedir as enzimas hepáticas e os níveis de ureia e creatinina que servem para avaliar as comorbilidades subjacentes, bem como uma linha de base para a monitorização da toxicidade. As coproculturas e a pesquisa da toxina do *Clostridium difficile* em todas as apresentações de diarreia, independentemente do histórico de utilização de antibióticos, e os testes seletivos de fezes para cultura, ovos e parasitas podem ser apropriados na busca de um diagnóstico mais completo e descartar outras causas de diarreia crónica.

Vale mencionar que a imagem transversal com TC é o método de diagnóstico mais adequado em pessoas idosas que apresentam sintomas agudos, nomeadamente quando a dor abdominal é um sintoma proeminente. Relevante considerar que o diagnóstico diferencial dos sintomas abdominais nas pessoas idosas é amplo.

A ileocolonosopia e a biópsia da mucosa podem revelar ulceração focal adjacente a áreas de aparência normal. Para pacientes com queixas digestivas altas ou queixas constitucionais (perda de peso), uma endoscopia digestiva alta deve também ser realizada. Por sua vez, os achados endoscópicos e histológicos são característicos e podem incluir úlceras focais, agudas ou crónicas, além de granulomas não caseosos. Outros exames de imagem, como TC e ressonância magnética (RM) intestinais, auxiliam no diagnóstico, determinando a extensão da DC.

A colonoscopia com confirmação histológica continua a ser mecanismo central de diagnóstico. Contudo, deve haver uma consideração adicional dos riscos e da tolerância à anestesia na presença de comorbilidades e polifarmácia em doentes idosos. Nos casos em que a indicação para colonoscopia é equívoca ou está associada a um risco relativamente elevado, a utilização de marcadores de fezes não invasivos de inflamação pode representar um auxílio na tomada de decisões.

6.2. Tratamento da Doença de Crohn no idoso

A gestão terapêutica de pacientes mais idosos com DII é um desafio, particularmente devido à ausência de diretrizes baseadas em provas para estes pacientes, que parecem ser frequentemente excluídos dos ensaios clínicos, mas não só. O tratamento também pode ser influenciado por vários fatores ao mesmo tempo, incluindo gravidade da apresentação clínica, extensão da doença, comorbilidades relacionadas com a idade, consequências imprevisíveis do tratamento a longo prazo (incluindo infecções), risco mais elevado de malignidade do que nos pacientes mais jovens, polifarmácia, desnutrição, diminuição das capacidades físicas e cognitivas e perda de autonomia.

Portanto, deve ser feita uma avaliação geriátrica abrangente considerando o histórico pessoal e médico de doenças preexistentes, tais como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, malignidades, deficiências funcionais e cognitivas, histórico de tabagismo e disfunção renal. Isto tudo para avaliar a condição, a fragilidade do paciente e a sua capacidade de suportar as opções de tratamento propostas que seriam benéficas para o paciente idoso.

A seguir relatamos algumas possibilidades na estratégia do tratamento da DC no idoso, apontando, conforme a literatura disponível, as contraindicações e as terapêuticas mais apropriadas para a gestão do doente nestas faixas etárias.

6.2.1. Tiopurinas: a azatioprina, em especial

As tiopurinas, como por exemplo a azatioprina utilizada no caso clínico aqui exposto, são antimetabolitos purínicos que inibem a proliferação celular especialmente de células linfáticas e são eficazes para manter a remissão em DC.

Mesmo assim, importa destacar que a terapêutica com tiopurinas parece aumentar moderadamente o risco de cancro de pele e o risco de linfoma em doentes com DC. Desse modo, a azatioprina funciona como um fotossensibilizador que reduz a dose mínima de eritema para a radiação UV-A e também desempenha um papel na geração de espécies reativas de oxigénio (O'Donovan et al., 2005).

O risco aumentado de cancro da pele não melanoma, não parece ser dependente da dose diária, mas alguns estudos mostram uma tendência dependente da duração

(dose cumulativa) para o aumento do risco. Desse modo, a importância das medidas de proteção e os benefícios do rastreio regular do cancro da pele também devem ser considerados (Sturm et al., 2017).

De forma geral, o benefício em termos de qualidade e esperança de vida passou a ser questionado relativamente à utilização da azatioprina após os 65 anos de idade, de modo que se convencionou, na literatura médica, a contraindicação do referido medicamento nesta hipótese (Lewis et al., 2000).

6.2.2. Agentes biológicos e Anti-TNF nos idosos

Como já mencionado anteriormente, a terapêutica biológica agrupa uma ampla gama de agentes imunossupressores, em que o principal mecanismo de ação se baseia na regulação negativa da cascata inflamatória mediada por anticorpos. O infliximab e o adalimumab, os primeiros produtos biológicos usados no tratamento da DC, inibem diretamente os efeitos do TNF sérico e da mucosa, reduzindo assim a inflamação da mesma.

Os agentes anti-TNF são usados na DC moderada a grave e são eficazes na indução de remissão clínica e endoscópica, diminuindo as taxas de hospitalização e cirurgia (Cottone, et al., 2011). No entanto, os pacientes com mais de 65 anos de idade no momento do início da terapêutica com anti-TNF correm um risco maior de interromper a terapêutica, provavelmente devido aos efeitos colaterais, como maior vulnerabilidade a complicações infecciosas e malignidade.

Os estudos mostraram que um terço dos pacientes perde a resposta aos bloqueadores de TNF em um ano, além de um risco infeccioso não negligenciável. Portanto, novos produtos biológicos foram introduzidos para atingir os mediadores *downstream* da inflamação intestinal, como as anti-integrinas (vedolizumab) e a anti-interleucina 12/23 (ustekinumab).

O vedolizumab pode ser uma alternativa segura para a população idosa com DII, embora seja apoiado por estudos pequenos e com pouca recomendação (LeBlanc et al., 2019).

6.2.3. Monoterapia versus terapêutica combinada em pacientes idosos

Alguns estudos indicaram a maior eficácia da terapêutica combinada com imunossuppressores e anti-TNF em comparação com a monoterapia, especialmente no que diz respeito à remissão sem esteroides (Colombel et al., 2010). No entanto, são escassos os estudos que analisam a eficácia da terapêutica combinada na população idosa, de modo que a consideração anterior é uma inferência baseada numa análise sem consideração etária.

Não obstante, os medicamentos imunossuppressores e a idade avançada associam-se, quando em combinação com outros fármacos, a um risco acrescido de infeções oportunistas. Ademais, quando se tratou de imunossupressão combinada em doentes idosos houve um aumento também na interrupção da terapêutica. Em contraste, alguns outros estudos não mostraram qualquer aumento adicional das probabilidades de desenvolver infeções graves com a terapêutica combinada em comparação com a monoterapia (Cottone et al., 2011).

De facto, os dados disponíveis indicam um maior risco de eventos adversos graves aquando do uso prolongado de medicamentos corticosteroides em doentes idosos com DC, pelo que mesmo diante dos avanços já relatados como a inclusão da terapêutica com agentes biológicos, é preciso avaliar com cautela a gestão médica da DC em pacientes com idade avançada.

7. O RISCO DE CANCRO E A DOENÇA DE CROHN

A inflamação crónica é um importante fator de risco para o desenvolvimento de malignidades gastrointestinais, apesar dos pacientes apresentarem também risco de desenvolver malignidades fora do trato gastrointestinal.

Como se viu anteriormente, as terapêuticas médicas que diminuem a resposta inflamatória da mucosa representam o fundamento do tratamento na DC e provas recentes apoiam a sua introdução na fase inicial do curso da doença (AXELRAD, et al., 2016). No entanto, estas terapêuticas alteram o sistema imunitário e são utilizadas por um longo período de tempo, o que pode também promover a carcinogénese.

À medida que a população de doentes com DC envelhece, com maior duração da inflamação crónica e maior exposição à imunossupressão, há um risco crescente de desenvolvimento do cancro. Muitos destes pacientes necessitarão de tratamento incluindo quimioterapia, radiação, terapêutica hormonal ou cirurgia.

Em comparação com os cancros esporádicos na população em geral, as malignidades associadas à DC apresentam desafios únicos à prestação de cuidados de qualidade.

7.1. Adenocarcinoma do Intestino Delgado

O AID é um cancro relativamente raro, mas que pode se desenvolver em condições inflamatórias imunomediadas como a DC. Em estudo recente, o risco relativo na DC foi de 18,7 vezes maior comparado com uma população de base e a incidência era de cerca de um caso para cada três mil doentes por ano (Schottenfeld et al., 2009).

Os fatores de risco para AID em doentes com DC incluem a longa duração da doença, sexo masculino, localização distal jejunal/ileal, estenoses fixas, utilização de esteroides e imunomoduladores (Elriz et al., 2013). Não existem recomendações específicas para o AID em termos de prevenção primária e vigilância, exceto no que toca ao controlo rigoroso da inflamação e à alta suspeita de estenoses fixas.

O diagnóstico clínico do AID em doentes com DC é bastante difícil. Na verdade, tal como no caso clínico relatado nesta pesquisa, a maioria dos casos com AID não são suspeitos de ter uma neoplasia até ao momento da cirurgia, pois a identificação radiológica da doença é, em geral, indistinguível.

As diferentes técnicas de imagiologia podem não ser suficientes para detetar lesões menores ou diferenciar as áreas afetadas pela DC daquelas afetadas pelo carcinoma. Com base no estudo de pacientes em que o AID se desenvolveu como uma complicação na DC, Kerber e Frank (1984) afirmaram que: (i) o desenvolvimento do adenocarcinoma é mais frequente em doentes de longa data; (ii) o aspeto radiográfico do adenocarcinoma pode não ser detetado; (iii) o desenvolvimento de fístulas, estenoses e obstruções deverá levantar suspeita de adenocarcinoma coexistente; (iv) a neoplasia deve ser considerada quando existe uma doença ativa prolongada seguida de

um aumento de sintomas com alterações radiográficas simultâneas e (v) as fístulas podem ser associadas ao carcinoma de dois modos: uma massa produzida pelo próprio carcinoma ou o carcinoma que surge das fístulas crónicas da DC.

O tratamento de primeira linha é a ressecção com critérios oncológicos do segmento do intestino afetado, bem como a do mesentério e gânglios linfáticos correspondentes. As provas relativas ao valor da quimioterapia adjuvante para o carcinoma do intestino delgado são escassas e não dão respostas seguras (Fishman et al., 2006).

7.2. Cancro colorretal

O CCR é uma das principais causas de morte na DC, sendo responsável por 10 a 15% da mortalidade na DII. Os episódios crónicos inflamatórios na mucosa intestinal, ao longo dos anos, têm um papel mecânico no desenvolvimento do CCR, pelo que a associação entre a DII e o CCR é relevante.

Pelo facto do CCR ser uma das complicações mais nefastas que atingem doentes com DC, é necessário um programa de vigilância regular, baseado em colonoscopias regulares, a fim de detetar o CCR em fase inicial. A DC aumenta a quantidade de radicais livres e também algumas citocinas inflamatórias como a TNF- α , causando danos no DNA das células epiteliais do cólon e do reto. Ao longo do tempo, com a função de algumas citocinas que são produzidas continuamente devido à resposta inflamatória crónica e às suas vias de sinalização associadas, a célula pode progredir, sofrer alterações pré malignas, sobrevive à apoptose e sofre transformação displásica que pode resultar em carcinoma colorretal.

Os fatores de alto risco incluem colangite esclerosante primária, história prévia de displasia ou estenoses do cólon e, ainda, histórico familiar de CCR (Lutgens et al., 2008).

Embora as estratégias de prevenção estejam a evoluir, a vigilância regular para deteção precoce da neoplasia como estratégia de prevenção secundária, é primordial no tratamento de pacientes com DC. A vigilância endoscópica é a principal estratégia de

prevenção do CCR porque é capaz de fornecer evidências do cancro em fase inicial ou de lesões pré-cancerígenas (Bye et al., 2018).

O rastreio do CCR é recomendado em todos os indivíduos com mais de 50 anos de idade e, para pacientes com DC, recomenda-se o início da colonoscopia de rastreio 8 anos após o início dos sintomas no caso de uma pancolite. No entanto, várias publicações sugerem que o início do rastreio em doentes idosos com DC deve ser iniciado mais cedo. Num estudo baseado na população, a idade no momento do diagnóstico foi um fator de risco significativo para casos iniciais de CCR com 35% dos pacientes idosos com DII e CCR desenvolveram o CCR dentro de 8 anos após o diagnóstico de DII (BAARS et al., 2012).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC é uma DII crónica. O diagnóstico clínico é realizado correlacionando sinais e sintomas clínicos, dados objetivos de imagiologia e estudos laboratoriais.

Há vários fenótipos clínicos da DC, classificados conforme a tabela de Montreal que categoriza os subgrupos conforme idade, localização da doença e o seu comportamento. A inflamação crónica que caracteriza a DC pode progredir para complicações como a estenose, a doença penetrante ou ambos. Nos doentes com fenótipo estenosante, a estenose pode levar à obstrução intestinal que, nas hipóteses mais graves, exigirá tratamento cirúrgico.

Quanto ao tratamento da DC, esta pesquisa discutiu as linhas de orientação trazidas pela ECCO, no que toca à remissão e à sua manutenção, conforme critérios de gravidade da doença. Inferiu-se, neste ponto, que a monoterapia com agentes biológicos em comparação com a terapêutica combinada com azatioprina obteve uma taxa de remissão maior nos doentes com DC moderada a severa.

Concluiu-se também que tanto o vedolizumab como o ustekinumab (anticorpos monoclonais) atuam contra um padrão de inflamação eficaz no tratamento da DC e têm um perfil de segurança mais favorável do que os agentes anti-TNF.

Outro ponto relevante é o papel da gestão cirúrgica no tratamento da DC. O caso clínico apresentado comprova a premissa de que a necessidade de cirurgia é frequente nesta doença, sobretudo no que toca ao tratamento de complicações agudas e crónicas.

A NEE para a gestão da DC também demonstrou ser uma estratégia de tratamento adequada para o controlo da DC ativa, para a regressão de casos de oclusão intestinal e, ainda, para garantir um aporte nutricional adequado quer prévia como posteriormente a um tratamento cirúrgico.

Nas últimas décadas, a prevalência de DII em idosos tem aumentado constantemente. Um número cada vez maior de pacientes com DII de início na idade adulta estão vivos depois dos 65 anos. A idade mais precoce no diagnóstico e a duração mais longa da doença traduziram-se num risco maior de progressão da doença e exposição a medicamentos imunossupressores nesses pacientes.

Assim, diferencia-se em determinados pontos a DC nos idosos relativamente àquilo que se convencionou tratar nos pacientes adultos jovens. Por esta razão, a presente pesquisa dedicou um tópico para abordar algumas especificidades da DC no idoso. Dentre elas, cita-se a contraindicação para maiores de 65 anos da utilização de azatioprina, diante de evidências que envolvem maior risco de cancro e de complicações infecciosas.

Além disso, abordou-se a utilização de agentes biológicos e anti-TNF na gestão dos pacientes idosos concluindo que estes possuem risco acrescido para a interrupção da terapêutica com anti-TNF devido às potenciais complicações infecciosas e neoplasias associadas ao seu uso prolongado. Outros medicamentos biológicos, mais modernos, como o vedolizumab e o ustekinumab demonstraram ser uma opção com mais nível de segurança para a gestão da DC na população idosa, mesmo que ainda poucos estudos façam esta recomendação.

Existem lacunas na evidência relativamente ao diagnóstico e tratamento da DC, especialmente no que toca ao doente idoso. Diante disso, são necessárias mais investigações voltadas para os doentes de idade avançada para avaliar a eficácia de certos agentes biológicos e o seu papel na DC ativa em comparação com a terapêutica imunossupressora utilizada no caso clínico aqui apresentado.

Tudo isto leva-nos à resposta para o problema central posto nesta pesquisa. De facto, a inflamação crónica causada pela DC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de malignidades. No caso clínico em apreço, o paciente desenvolve um AID. Apesar de ser um cancro relativamente raro, desenvolve-se em condições inflamatórias imunomediadas como a DC, aumentando o risco em pacientes com a doença relativamente à população de base.

Neste ponto, importa mencionar que há uma dificuldade e um atraso na identificação diagnóstica da doença, sendo que na maioria dos casos, o AID apenas é detetado aquando da intervenção cirúrgica por outro motivo (por exemplo, a estenose causadora de obstrução intestinal). Portanto, não há recomendações específicas para a prevenção e vigilância da neoplasia, a não ser um controlo rigoroso da atividade inflamatória e um alto grau de suspeição para estenoses fixas.

Para fins de natureza didática, optou-se também por mencionar o CCR como uma consequência da DC. Esta escolha baseou-se no facto de que o desenvolvimento desta neoplasia nos pacientes com DC é uma das principais causas de morte associadas a esta DII.

Ao contrário do AID, o CCR propõe estratégias eficazes para o seu rastreio e vigilância, recomendando-se a realização de colonoscopia para pacientes com pancolite, 8 anos após o início dos sintomas, reduzindo-se este período no caso de doentes idosos.

Do que foi mencionado neste estudo, considera-se que cada paciente deve ser avaliado de forma individual para determinar qual a gestão mais adequada da DC, considerando critérios como a idade, a localização da doença, a gravidade e a probabilidade de recorrência. Não se pode olvidar que a DC traz consigo um risco acrescido de cancro e, por isso, o rastreio e vigilância devem representar uma preocupação significativa na gestão destes doentes de modo geral.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argollo, M., Fiorino, G., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2018). Vedolizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, *14*(3), 179–189. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1438189>.

Armuzzi, A., Ardizzone, S., Biancone, L., Castiglione, F., Danese, S., Gionchetti, P., Orlando, A., Rizzello, F., Scribano, M. L., Vecchi, M., & Daperno, M. (2018). Ustekinumab in the management of Crohn's Disease: Expert opinion. *Digestive and Liver Disease*, *50*(7), 653–660. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.017>.

Baars, J. E., Kuipers, E. J., van Haastert, M., Nicolaï, J. J., Poen, A. C., & van der Woude, C. J. (2012). Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: A nationwide, long-term survey. *Journal of Gastroenterology*, *47*(12), 1308–1322. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0603-2>.

Beaugerie, L., & Itzkowitz, S. H. (2015). Cancers complicating inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, *372*(15), 1441–1452. <https://doi.org/10.1056/nejmra1403718>.

Bechara, C. D. S., Lacerda Filho, A., Ferrari, M. D. L. A., Andrade, D. A. R., Luz, M. M. P. D., & Silva, R. G. D. (2015). Caracterização de pacientes operados por doença de Crohn pela classificação de Montreal e identificação de fatores preditores de sua recorrência cirúrgica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, *42*, 97–104. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015002006>.

Bernstein, C. N., Wajda, A., & Blanchard, J. F. (2005). The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*, *129*(3), 827–836. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.021>.

Bye, W. A., Ma, C., Nguyen, T. M., Parker, C. E., Jairath, V., & East, J. E. (2018). Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, *113*(12), 1801–1809. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0354-7>.

Cahill, C. (2014). Small bowel adenocarcinoma and Crohn's Disease: Any further ahead than 50 years ago? *World Journal of Gastroenterology*, *20*(33), 11486. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11486>.

Chang, C.-W., Wong, J.-M., Tung, C.-C., Shih, I.-L., Wang, H.-Y., & Wei, S.-C. (2015). Intestinal stricture in Crohn's Disease. *Intestinal Research*, *13*(1), 19. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.19>.

Charpentier, C., Salleron, J., Savoye, G., Fumery, M., Merle, V., Laberrenne, J.-E., Vasseur, F., Dupas, J.-L., Cortot, A., Dauchet, L., Peyrin-Biroulet, L., Lerebours, E., Colombel, J.-F., & Gower-Rousseau, C. (2013). Natural history of elderly-onset inflammatory bowel

disease: A population-based Cohort Study. *Gut*, 63(3), 423–432. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303864>.

Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., Lichtiger, S., D’Haens, G., Diamond, R. H., Broussard, D. L., Tang, K. L., van der Woude, C. J., & Rutgeerts, P. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease. *New England Journal of Medicine*, 362(15), 1383–1395. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0904492>.

Colombel, J.-F., Adedokun, O. J., Gasink, C., Gao, L.-L., Cornillie, F. J., D’Haens, G. R., Rutgeerts, P. J., Reinisch, W., Sandborn, W. J., & Hanauer, S. B. (2019). Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: A post hoc analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(8). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.033>.

Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Parc, R., & Gendre, J.-P. (2002). Long-term evolution of disease behavior of Crohn’s disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 8(4), 244–250. <https://doi.org/10.1097/00054725-200207000-00002>.

Cottone, M., Kohn, A., Daperno, M., Armuzzi, A., Guidi, L., D’Inca, R., Bossa, F., Angelucci, E., Biancone, L., Gionchetti, P., Ardizzone, S., Papi, C., Fries, W., Danese, S., Riegler, G., Cappello, M., Castiglione, F., Annese, V., & Orlando, A. (2011). Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.026>.

Carretero, C., Carbonnel, F., Ferrante, M., Knudsen, T., Van Lent, N., Lobo, A. J., Negreanu, L., Vojvodic, A., & Oliva, S. (2021). Monitoring established Crohn’s disease with pan-intestinal video capsule endoscopy in Europe: Clinician consultation using the nominal group technique. *Current Medical Research and Opinion*, 37(9), 1547–1554. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1940910>.

Daperno, M., D’Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., & Gevers, A. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: The SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy*, 60(4), 505–512. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01878-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01878-4).

Elriz, K., Carrat, F., Carbonnel, F., Marthey, L., Bouvier, A. M., & Beaugerie, L. (2013). Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn’s disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1. <https://doi.org/10.1097/mib.0b013e31828c84f2>.

Fishman, P. N., Pond, G. R., Moore, M. J., Oza, A., Burkes, R. L., Siu, L. L., Feld, R., Gallinger, S., Greig, P., & Knox, J. J. (2006). Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: A retrospective review of 113 cases. *American Journal of Clinical Oncology*, 29(3), 225–231. <https://doi.org/10.1097/01>.

Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, *64*(2), 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.

Guzy, C., Schirbel, A., Paclik, D., Wiedenmann, B., Dignass, A., & Sturm, A. (2008). Enteral and parenteral nutrition distinctively modulate intestinal permeability and T cell function in vitro. *European Journal of Nutrition*, *48*(1), 12–21. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0754-3>.

Hong, S. J., & Katz, S. (2021). The elderly IBD patient in the modern era: Changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *14*, 1756284821102333. <https://doi.org/10.1177/17562848211023399>.

Hruz, P., Juillerat, P., Kullak-Ublick, G.-A., Schoepfer, A. M., Mantzaris, G. J., & Rogler, G. (2020). Management of the elderly inflammatory bowel disease patient. *Digestion*, *101*(Suppl. 1), 105–119. <https://doi.org/10.1159/000503099>.

Hussain, T., Jeganathan, N. A., Karagkounis, G., Stocchi, L., Shawki, S., Holubar, S. D., Gordon, I., Hull, T., & Liska, D. (2020). Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: A rare but devastating complication. *Techniques in Coloproctology*, *24*(10), 1055–1062. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02269-8>.

Itzkowitz, S. H., & Present, D. H. (2005). Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(3), 314–321. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000160811.76729.d5>.

Katz, S., & Pardi, D. S. (2011). Inflammatory bowel disease of the elderly: Frequently asked questions (faqs). *American Journal of Gastroenterology*, *106*(11), 1889–1897. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.271>.

Kerber, G. W., & Frank, P. H. (1984). Carcinoma of the small intestine and colon as a complication of Crohn disease: Radiologic manifestations. *Radiology*, *150*(3), 639–645. <https://doi.org/10.1148/radiology.150.3.6695061>.

Klag, T., & Goetz, M. (2019, October 5). *Chronic inflammatory bowel disease: Endoscopic scores*. Endoscopy Campus. <https://www.endoscopy-campus.com/en/classifications/chronic-inflammatory-bowel-disease-endoscopic-scores/>.

LeBlanc, J.-F., Wiseman, D., Lakatos, P. L., & Bessissow, T. (2019). Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World Journal of Gastroenterology*, *25*(30), 4158–4171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4158>.

Lee, M. J., Heywood, N., Sagar, P. M., Brown, S. R., & Fearnhead, N. S. (2017). Surgical management of fistulating perianal Crohn's disease: A UK survey. *Colorectal Disease*, *19*(3), 266–273. <https://doi.org/10.1111/codi.13462>.

Lewis, J. D., Schwartz, J. S., & Lichtenstein, G. R. (2000). Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: Benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*, *118*(6), 1018–1024. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70353-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70353-2).

Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*, *113*(4), 481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>.

Lin, M. V., Blonski, W., & Lichtenstein, G. R. (2010). What is the optimal therapy for Crohn's disease: Step-up or top-down? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *4*(2), 167–180. <https://doi.org/10.1586/egh.10.4>.

Lin, W.C., Chen, M.-J., Chu, C.-H., Wang, T.-E., Wang, H.-Y., Shih, S.-C., & Chang, C.-W. (2016). Crohn's disease: Specific concerns in the elderly. *International Journal of Gerontology*, *10*(3), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2015.11.003>.

Luglio, G., Imperatore, N., Tropeano, F. P., & Rispo, A. (2020). Response to the comment on "Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: The supreme-CD study—a randomized clinical trial." *Annals of Surgery*, *274*(6). <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004129>.

Lutgens, M. W., Vleggaar, F. P., Schipper, M. E., Stokkers, P. C., van der Woude, C. J., Hommes, D. W., de Jong, D. J., Dijkstra, G., van Bodegraven, A. A., Oldenburg, B., & Samsom, M. (2008). High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*, *57*(9), 1246–1251. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.143453>.

Meima - van Praag, E. M., Buskens, C. J., Hompes, R., & Bemelman, W. A. (2021). Surgical management of Crohn's disease: A state of the art review. *International Journal of Colorectal Disease*, *36*(6), 1133–1145. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03857-2>.

Mijač, D. D., Janković, G. L. J., Jorga, J., & Krstić, M. N. (2010). Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *European Journal of Internal Medicine*, *21*(4), 315–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.04.012>.

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C., Chan, F. K., Sung, J. J., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st Century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet*, *390*(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).

O'Donovan, P., Perrett, C. M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y.-Z., Harwood, C. A., McGregor, J. M., Walker, S. L., Hanaoka, F., & Karran, P. (2005). Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, *309*(5742), 1871–1874. <https://doi.org/10.1126/science.1114233>.

- Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A. M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>.
- Rezaie, A., Kuenzig, M. E., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., Otley, A. R., Steinhart, A. H., Kaplan, G. G., & Seow, C. H. (2015). Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000296.pub4>.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
- Schottenfeld, D., Beebe-Dimmer, J. L., & Vigneau, F. D. (2009). The epidemiology and pathogenesis of Neoplasia in the small intestine. *Annals of Epidemiology*, *19*(1), 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.10.004>
- Shivaji, U. N., Sharratt, C. L., Thomas, T., Smith, S. C., Iacucci, M., Moran, G. W., Ghosh, S., & Bhala, N. (2019). Review article: Managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *49*(6), 664–680. <https://doi.org/10.1111/apt.15097>.
- Sostegni, R., Daperno, M., Scaglione, N., Lavagna, A., Rocca, R., & Pera, A. (2003). Crohn's disease: Monitoring disease activity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *17*, 11–17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x>.
- Stidham, R. W., Lee, T. C., Higgins, P. D., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., Singal, A. G., Elmunzer, B. J., Saini, S. D., Vijan, S., & Waljee, A. K. (2014). Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *39*(12), 1349–1362. <https://doi.org/10.1111/apt.12749>.
- Sturm, A., Maaser, C., Mendall, M., Karagiannis, D., Karatzas, P., Ipenburg, N., Sebastian, S., Rizzello, F., Limdi, J., Katsanos, K., Schmidt, C., Jeurig, S., Colombo, F., & Gionchetti, P. (2017). European Crohn's and colitis organisation topical review on IBD in the elderly. *Journal of Crohn's and Colitis*. *11*(3), 263-273. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw188>.
- Tarrant, K. M., Barclay, M. L., Frampton, C. M., & Geary, R. B. (2008). Perianal disease predicts changes in crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *The American Journal of Gastroenterology*, *103*(12), 3082–3093. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x>.
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., Gingert, C., Fiorino, G. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*, *14*(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.

Travis, S. P. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*, *55*(suppl_1), i16–i35. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.081950b>.

Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American family physician*, *98*(11), 661–669.

Yamamoto, T., Nakahigashi, M., Saniabadi, A. R., Iwata, T., Maruyama, Y., Umegae, S., & Matsumoto, K. (2007). Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: A prospective study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *13*(12), 1493–1501. <https://doi.org/10.1002/ibd.20238>

Zheng, X., Peng, X., Xie, X., Lian, L., Wu, X., Hu, J., He, X., Ke, J., Chen, Y., Zhi, M., Wu, X., He, X., & Lan, P. (2017). Enteral nutrition is associated with a decreased risk of surgical intervention in Crohn's disease patients with spontaneous intra-abdominal abscess. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *109*. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.5116/2017>.