

# FACTORES CLÍNICOS PREDITIVOS DE COMPLICAÇÕES NA DOENÇA DE CROHN

Rute M. CERQUEIRA, Paula LAGO

## RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença progressiva que se subdivide em 3 fenótipos: inflamatório, estenosante e penetrante. No momento do diagnóstico a maioria dos doentes tem doença inflamatória. No entanto, a história natural da DC é a progressão, ao longo do tempo, para complicações estruturais do tubo digestivo (estenoses e fistulas) que se traduzem em hospitalizações e cirurgias.

Existe, actualmente, evidência de que a intervenção terapêutica precoce com imunossuppressores e biológicos, dada a sua capacidade de induzir cicatrização completa das lesões da mucosa, pode interromper a progressão inflamação-destruição/fibrose. A alteração da história natural da DC, mediada pela cicatrização da mucosa, associa-se a diminuição das complicações graves, nomeadamente hospitalizações e cirurgia. No entanto, o curso da DC é muito variável de doente para doente e ainda não está definido o ponto temporal exacto de introdução dos imunossuppressores e/ou biológicos.

Os riscos associados a estas terapêuticas (linfomas e infeções oportunistas) e a dificuldade de prever, a nível individual, a evolução para doença complicada, despoletaram esforços para identificar factores de riscos que permitam, no momento do diagnóstico, a estratificação dos doentes em grupos de baixo e elevado risco de forma a seleccionar, caso a caso, a terapêutica mais apropriada.

Esta publicação compila as actuais evidências sobre os factores clínicos predictivos de complicações na DC.

## SUMMARY

### CLINICAL PREDICTIVE FACTORS FOR CROHN'S DISEASE COMPLICATIONS

Crohn's disease (CD) is a progressive disease that is subdivided in three phenotypes: inflammatory, stricturing, and penetrating. At diagnosis most CD patients have inflammatory disease. However, the natural history of CD evolves over time to structural digestive tract complications (strictures and fistulae) which are associated with hospitalisations and surgeries.

Nowadays, there is evidence that early treatment with immunosuppressants and biologics can interrupt the development of inflammation- destruction/fibrosis through its potential to induce complete mucosal healing. The change in CD natural history, mediated by mucosal healing, is associated with a reduction in serious complications (hospitalisations and surgeries).

Nevertheless, the clinical course of CD varies considerably between patients and there is still no definition for the timing of immunosuppressants and/or biologics use.

This medication is associated to certain risks (lymphomas and opportunistic infections) and the difficulty to predict, on an individual basis, the progression to complications have triggered efforts to identify risk factors that allow at diagnosis to classify patients in high and low risk groups and to tailor therapy.

This paper is an updated compilation of evidence of clinical risk factors predictive for CD complications.

R.M.C.: Gastroenterologia, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria Feira, Portugal  
P.L.: Gastroenterologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

## INTRODUÇÃO

A história natural da doença de Crohn (DC) é a progressão para complicações estruturais do tubo digestivo (estenoses e fístulas) que se traduzem em hospitalizações e cirurgias com consequente evolução para doença incapacitante. A DC representa um amplo espectro de fenótipos. A variabilidade individual da doença, quer no diagnóstico quer na evolução gerou várias classificações fenotípicas. Em 1998 surgiu a classificação de Viena<sup>1</sup>, baseada em 3 categorias (idade, localização e comportamento). A revisão de 2005 que deu origem à classificação de Montreal<sup>2</sup> (quadro 1) manteve as categorias com ligeiras alterações dentro de cada uma:

- em A (idade) foi introduzida uma subcategoria para menores de 16 anos, separando a população pediátrica da adulta,
- em L (localização) a localização no tracto digestivo superior manteve-se categoria quando atingimento isolado do tracto digestivo superior mas passou a subcategoria quando coexiste com localizações noutros segmentos do tubo digestivo
- em B (comportamento) a doença perianal foi removida da subcategoria doença penetrante e reclassificada com modificador (p) podendo coexistir com B1, B2 ou B3.

Na população caucasiana, um estudo clínico baseado na classificação de Viena<sup>3</sup> e 2 estudos populacionais baseados na classificação de Montreal<sup>4,5</sup> mostraram que o comportamento da DC se alterava ao longo do tempo enquanto a localização da DC se mantinha estável<sup>4,6</sup>.

A maioria dos doentes, aquando do diagnóstico tem doença inflamatória mas no intervalo de 20 anos observa-se alteração do fenótipo inflamatório (B1) para estenosante (B2) ou penetrante (B3) em 50% - 88% dos doentes<sup>3-6</sup>. A menor

taxa de evolução de B1 para B2/ B3 nos estudos baseados na classificação de Montreal<sup>4,5</sup> por comparação com os estudos baseados na classificação de Viena<sup>3,6</sup> deve-se provavelmente ao facto da categoria B3 (quadro 1) já não incluir doença perianal embora não se possa excluir uma alteração real da história natural da DC. Além disso, cerca de 50% dos doentes são submetidos a cirurgia no intervalo de 10 anos pós-diagnóstico e uma fracção semelhante de doentes tem recidiva pós-cirúrgica após 10 anos<sup>7</sup>.

Na última década a experiência terapêutica com imunossuppressores e biológicos tem mostrado que a intervenção precoce com estes fármacos se associa a diminuição das complicações graves, nomeadamente hospitalizações<sup>8</sup> e cirurgia<sup>8,9</sup>. Estes resultados têm impacto individual e sócio-económico dado que a DC atinge preferencialmente doentes entre a 2ª e 4ª década, numa fase da vida de crescimento pessoal e sócio- profissional.

Globalmente a terapêutica da DC dicotomizou-se em 2 estratégias: «step-up», o tratamento sequencial tradicional versus «top-down»<sup>10</sup>, baseada no uso inicial de imunossuppressores e/ou biológicos.

Actualmente também se defende a atitude intermédia, «step-up» acelerado, que se traduz no uso precoce de imunossuppressores e/ou biológicos nos doentes com doença inflamatória (B1) com factores de risco de doença estenosante (B2) e/ou fistulizante (B3).

No entanto, o curso da DC é muito variável de doente para doente e não está definido o ponto temporal exacto de introdução dos imunossuppressores e/ou biológicos. Os riscos associados a estas terapêuticas, linfomas no caso dos imunossuppressores<sup>11-13</sup> e infeções oportunistas no caso dos imunossuppressores e dos biológicos<sup>14-16</sup> e a dificuldade de prever, a nível individual, a evolução para doença complicada, despoletaram esforços para

Quadro 1 – Classificações de Doença de Crohn

| Parametro                            | Classificação Viena  | Classificação Montreal  |
|--------------------------------------|--|---|
| Idade no diagnóstico                 | A1 - < 40 anos<br>A2 - ≥ 40 anos   | A1 - ≤ 16 anos<br>A2 - 17 - 40 anos<br>A3 - > 40 anos   |
| Localização doença antes 1ª Cirurgia | L1 - ileo terminal<br>L2 - cólon<br>L3 - ileocólica<br>L4 - tracto digestivo alto, independentemente de qualquer outra localização | L1 - ileo terminal<br>L2 - cólon<br>L3 - ileocólica<br>L4- tracto digestivo alto isoladamente<br>+ L4 - tracto digestivo alto coexistindo com doença distal |
| Comportamento da doença              | B1 - inflamatória<br>B2 - estenosante<br>B3 - penetrante   | B1 - inflamatória<br>B2 - estenosante<br>B3 - doença penetrante interna<br>p - modificador para doença perianal penetrante                                  |
|                                      | definido em qualquer ocasião após diagnóstico  | recomendado definir comportamento em ocasiões específicas (5 - 10 anos pós diagnóstico)   |

identificar factores de risco (clínicos, bioquímicos, serológicos, genéticos e endoscópicos) que permitam, no momento do diagnóstico a estratificação em grupos de baixo e elevado risco.

Actualmente não é possível prever com acuidade o prognóstico a nível individual; no entanto a construção e validação de modelos com os factores de risco identificados permitirá, no futuro, estimar a probabilidade, doente a doente, de progressão para doença complicada e consequentemente otimizar planos terapêuticos que impeçam lesões intestinais irreversíveis e ressecções intestinais.

Os autores enfatizam a importância e resumizam as actuais evidências sobre os factores de risco clínicos predictivos de complicações na DC.

### **Factores predictivos de cirurgia (quadros 2 e 3)**

No estudo populacional de Soldberg et al<sup>17</sup>, que incluiu 243 doentes com diagnóstico «de novo» de DC, a probabilidade cumulativa de cirurgia foi 27% a 5 anos e 37,9% a 10 anos pós diagnóstico. Foram identificados como factores de risco independentes de cirurgia a presença no diagnóstico de idade inferior a 40 anos ( $p=0,03$ ), atingimento do ileo terminal ( $p<0,001$ ), doença estenosante ( $p=0,004$ ) e doença penetrante ( $p<0,001$ ).

No estudo populacional de Romberg-Camps et al<sup>18</sup>, cerca de 10% dos 476 doentes com DC necessitaram de cirurgia no momento do diagnóstico e 21% do total de doentes submetidos a cirurgia de ressecção foram operados no primeiro ano de doença. A taxa cumulativa de cirurgia após 7 e 12 anos de doença foi, respectivamente, 38% e 50%, significativamente mais elevada nos doentes com atingimento do tracto digestivo superior ( $p<0,05$ ) e do intestino delgado ( $p<0,005$ ) e com doença estenosante ou estenosante e penetrante combinada ( $p<0,001$ ).

O estudo prospectivo de Seksik et al<sup>19</sup> mostrou o impacto negativo do tabaco numa larga amostra de doentes, comparando 1420 não fumadores com 1023 fumadores: 385 fumadores ligeiros ( $\leq 10$  cigarros/dia) e 683 grandes fumadores ( $> 10$  cigarros/dia). A taxa anual de ressecção intestinal foi significativamente mais elevada nos grandes fumadores versus não fumadores (5,5% versus 4,5%,  $p<0,01$ ) não se observando diferença estatisticamente significativa entre os fumadores ligeiros e os não fumadores. Os autores concluíram que o efeito dose-dependente era um dado a favor do efeito nocivo direto do tabagismo na DC.

Loly et al<sup>20</sup> definiram DC severa como a presença de pelo menos 1 dos seguintes critérios: doença perianal complexa, ressecção cólica, 2 ou mais ressecções do intestino delgado ou ressecção única de segmento de intestino delgado superior a 50 cm de extensão ou construção de estoma definitivo. Na análise retrospectiva de 361 doentes com “follow-up” superior a 5 anos 135 doentes (37,4%) evoluíram para DC severa. O comportamento estenótico (B2) - [HR=2,11; IC 95% (1,39-3,20),  $p=0,0004$ ] e a perda de peso superior a 5Kg no diagnóstico [HR=1,67; IC 95% (1,14-2,45),  $p=0,0089$ ] estavam independentemente associados ao desenvolvimento de DC

severa. O valor predictivo positivo para 1 factor de risco de DC severa foi 42,7% e para 2 factores de risco 78,3%.

Aldhous et al<sup>21</sup>, na análise retrospectiva de 275 doentes com DC com comportamento inflamatório no diagnóstico (B1) mostraram que, nos doentes com localização cólica (L2) a progressão para a cirurgia foi significativamente mais lenta do que nos doentes com atingimento do intestino delgado: em 10 anos de “follow-up”, 24% dos doentes L2 tinham sido submetidos a cirurgia por comparação com 87% dos doentes com atingimento do tracto digestivo superior (L4), 63% com doença ileal (L1) e 64% com doença ileocólica (L3) ( $p<0,001$ ). A necessidade de cirurgia foi, também, significativamente menor nos doentes L2 do que nos L1 [OR=0,266 IC 95% (0,158-0,447),  $p<0,001$ ].

### **Factores predictivos de evolução de comportamento inflamatório (B1) para comportamento estenosante (B2) e penetrante (B3) (quadros 2 e 3)**

No estudo populacional de Soldberg et al<sup>17</sup> a percentagem de doentes B2/B3 era 36% no diagnóstico, 49% a 5 anos e 53% a 10 anos. A evolução para doença estenosante (B2) estava associada à localização ileal no momento do diagnóstico comparativamente à localização cólica (86% vs 30%,  $p<0,001$ ) e ileocólica (86% vs 60%,  $p=0,005$ ) e a evolução para doença penetrante (B3) correlacionava-se com idade inferior a 40 anos no diagnóstico ( $p=0,02$ ).

O estudo populacional neo-zelandês<sup>5</sup>, em que 73% dos 715 doentes com DC eram B1 no diagnóstico, mostrou que em 10 anos de “follow-up”, a localização ileal (33%), ileo-cólica (31%) e no tracto digestivo alto (33%) comparativamente à localização cólica (10%) eram factor de risco de evolução para B2 ( $p<0,0001$  para cada comparação) e que a localização ileal (21%) e ileocólica (27%) versus a localização cólica (7%) estavam associadas à evolução para B3, respectivamente  $p=0,006$  e  $p=0,001$ . A doença perianal que atingia 27% dos doentes foi também um factor predictivo de alteração do comportamento da doença [HR=1,62 IC 95% (1,28-2,05),  $p<0,0001$ ].

Louis E et al<sup>22</sup> que seguiram durante 5 anos uma população homogénea de 163 doentes com DC não complicada (B1) verificaram que 18% dos doentes evoluíram para B2 e 21,5% para B3. A localização ileal (L1) e o número de recidivas anual discriminavam significativamente os 3 subgrupos ( $p=0,0009$  e  $p=0,0001$ , respectivamente). A localização ileal estava associada à evolução de B1 para B2 ( $P=0,0001$ ) e o tabagismo ( $p=0,02$ ) e o número de recidivas anuais ( $p=0,0001$ ) associavam-se à evolução de B1 para B3.

No estudo populacional norte-americano<sup>4</sup>, 81,4% do “cohort” de 306 doentes tinha doença inflamatória (B1) no diagnóstico. A progressão cumulativa de B1 para B2/B3 foi 18,6% a 90 dias, 22% a 1 ano, 33,7% a 5 anos, 38,7% a 10 anos, 50,8% a 20 anos e 54,4% a 30 anos de doença. Os factores de risco de evolução de B1 para B2/B3 foram avaliados no subgrupo de doentes que se mantiveram B1 90 dias pós diagnóstico – 249 doentes. Os doentes com localização ileal

Quadro 2 – Factores preditivos clínicos de evolução para doença complicada (classificação com base no fenótipo)

| Fenótipo                              | País          | Impacto                            | Referência |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------------|------------|
| < 40 anos                             | Noruega       | Evolução B1 para B3                | 17         |
| < 40 anos                             | França        | > cirurgia<br>“disabling disease”* | 25         |
| Localização tracto digestivo superior | Holanda       | > cirurgia                         | 18         |
|                                       | EUA           | Evolução B1 para B2/B3             | 4          |
|                                       | Nova Zelândia | Evolução B1 para B2                | 5          |
| Localização ileal                     | EUA           | Evolução B1 para B2/B3             | 4          |
|                                       | Nova Zelândia | Evolução B1 para B2/B3             | 5          |
|                                       | Bélgica       | Evolução B1 para B2                | 22         |
|                                       | Hungria       | Evolução B1 para B2/B3             | 23         |
|                                       | Noruega       | Evolução B1 para B2/B3             | 17         |
|                                       |               | > cirurgia                         | 17         |
|                                       | Holanda       | > cirurgia                         | 18         |
|                                       | Escócia       | Evolução B1 para B2<br>> cirurgia  | 21<br>21   |
| Localização ileocólica                | EUA           | Evolução B1 para B2/B3             | 4          |
|                                       | Nova Zelândia | Evolução B1 para B2/B3             | 5          |
|                                       | Bélgica       | “disabling disease” *              | 20         |
| Doença perianal                       | Nova Zelândia | Evolução B1 para B2/B3             | 5          |
|                                       | Hungria       | Evolução B1 para B2/B3             | 23         |
|                                       | Bélgica       | “disabling disease”*               | 20         |
|                                       | França        | “disabling disease” *              | 25         |
| Comportamento estenosante             | Noruega       | > cirurgia                         | 17         |
|                                       | Holanda       | > cirurgia**                       | 18         |
|                                       | Bélgica       | > cirurgia; doença anal complexa   | 20         |
| Comportamento penetrante              | Noruega       | > cirurgia                         | 17         |
| Tabaco                                | Bélgica       | Evolução B1 para B3                | 22         |
|                                       | Hungria       | Evolução B1 para B2/B3             | 23         |
|                                       | Revisão       | Evolução B1 para B2/B3             | 24         |
|                                       | França        | > cirurgia                         | 19         |
| Necessidade de CS***<br>na 1ª recaída | Bélgica       | “disabling disease”*               | 20         |
|                                       | França        | “disabling disease”*               | 25         |
| Uso inicial de CS                     | Hungria       | Evolução B1 para B2/B3             | 23         |
| Número de recidivas/ ano              | Bélgica       | Evolução B1 para B3                | 22         |
| Perda peso > 5KG                      | Bélgica       | > cirurgia<br>doença anal complexa | 20         |

\* *disabling disease*: presença de pelo menos um dos critérios no período de 5 anos pós diagnóstico: mais de 2 ciclos de corticoterapia e/ou corticodependência, hospitalização por agudização ou complicação, sintomas crónicos activos durante um período superior a 12 meses (diarreia com dejeções nocturnas ou urgência defecatória, dor abdominal intensa, febre, fadiga, artralgia, uveíte, pioderma gangrenoso), necessidade de terapêutica imunossupressora, cirurgia e doença anal

\*\* doença estenosante ou doença estenosante e penetrante combinada

\*\* corticóides sistémicos

(L1) tinham risco 9 vezes superior [HR= 9,25; IC 95% (4,10-20,87), p< 0,001]), os doentes com localização ileocólica (L3) 6 vezes superior [HR= 5,74; IC 95% (2,33-14,13), p< 0,001] e os doentes com atingimento do tracto digestivo superior (L4) 13 vezes superior [HR=12.65, IC 95% (3.93-40.73, p=0.007]

de progrediram para B2/B3 comparativamente aos doentes com localização cólica (L2). A maioria dos doentes (76,7%) que desenvolveu uma complicação intestinal (estenose e/ou fistula) foi submetido a cirurgia no intervalo de 6 meses pós complicação.

Quadro 3 – Factores preditivos clínicos de evolução para doença complicada (classificação com base no «outcome» clínico)

| Factores clínicos preditivos de cirurgia   |
|--|
| - Diagnóstico da doença antes dos 40 anos <sup>17</sup>                              |
| - Localização no tracto digestivo superior <sup>18</sup>                             |
| - Localização ileal <sup>17,18,21</sup>  |
| - Comportamento estenosante <sup>17,18,21</sup>                                      |
| - Comportamento penetrante <sup>17</sup>   |
| - Tabagismo <sup>19</sup>  |
| - Emagrecimento superior a 5 Kg no diagnóstico <sup>20</sup>                         |
| Factores clínicos preditivos de alteração do comportamento da doença (B1 para B2/B3) |
| - Diagnóstico da doença antes dos 40 anos <sup>17</sup>                              |
| - Localização no tracto digestivo superior <sup>4,5</sup>                            |
| - Localização ileal <sup>4,5,17,21-23</sup>  |
| - Localização ileocólica <sup>4,5</sup>  |
| - Doença perianal <sup>5,23</sup>  |
| - Tabagismo <sup>22-24</sup>   |
| - Uso inicial de corticóides sistémicos <sup>23</sup>                                |
| - Número de recidivas anual <sup>22</sup>  |
| Factores clínicos preditivos de “disabling disease”                                  |
| - Diagnóstico da doença antes dos 40 anos <sup>25</sup>                              |
| - Localização ileocólica <sup>20</sup>   |
| - Doença perianal <sup>20,25</sup>   |
| - Necessidade de corticóides na primeira agudização <sup>20-25</sup>                 |

No estudo clínico, retrospectivo de Lakatos et al<sup>23</sup>, com 340 doentes em que 58,2% tinham doença inflamatória (B1) no diagnóstico e 30,8% evoluíram para B2/B3 em 9,4±7,5 anos de “follow-up”, a localização ileal [OR=2,13 IC 95% (1,11-4,08), p=0,023], a doença perianal [OR=3,26 IC 95% (1,90-5,59), p<0,001], o tabagismo [OR=1,79 IC 95% (1,05-3,05), p=0,032] e o uso inicial de corticóides [(OR=7,48 IC 95% (1,79-31,2), p=0,006] foram factores de risco preditivos independentes de mudança de comportamento.

Recentemente foi avaliado o papel do tabaco numa revisão sistemática de estudos retrospectivos. Mahid et al<sup>24</sup> com base nas variáveis da classificação de Viena concluíram que o tabaco estava associado à progressão de B1 para B2/B3.

No entanto, num estudo retrospectivo recente, desenhado para avaliar a influência do tabagismo no fenótipo da DC, que incluiu 275 doentes com DC com 10 anos de “follow-up”, o impacto directo negativo do tabagismo no comportamento da doença não foi confirmado. Aldhous et al<sup>21</sup> mostraram que o tabagismo estava associado à localização: L1 e L3 eram mais frequentes nos fumadores que nos não fumadores e ex-fumadores e L2 era menos frequente nos fumadores comparativamente aos não fumadores e ex-fumadores (P=0,006). Os doentes com doença cólica isolada (L2) tinham um curso de doença mais benigno: menor evolução para

estenose (6%) comparativamente aos doentes com doença no ileo terminal (39%), doença ileocólica (33%) e doença do tracto digestivo superior (53%), (p< 0,001) independentemente do hábito de fumar. Estes resultados sugerem que o tabaco, além do efeito directo, mostrado na revisão de Mahid<sup>24</sup>, pode também ter um efeito indirecto, mediado pela localização, na evolução de B1 para B2.

#### Factores preditivos de evolução para “disabling disease” (quadros 2 e 3)

Beaugerie et al<sup>25</sup> definiram “disabling disease”, baseando-se numa escolha de eventos que interferem com a vida privada e sócio profissional dos doentes, como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: mais de 2 ciclos de corticóides ou corticodependência; internamento hospitalar pós diagnóstico por recidiva ou complicações da doença; sintomas crónicos incapacitantes durante mais de 12 meses (diarreia com dejeções noturnas e/ou urgência defecatória, dor abdominal intensa secundária a obstrução intestinal, febre, fadiga, artralgia, uveíte dolorosa ou pioderma gangrenoso), necessidade de imunossupressão, cirurgia e doença anal.

Na análise retrospectiva de 1123 doentes, 957 (85,2%) evoluíram para “disabling disease” no intervalo de 5 anos pós – diagnóstico. Beaugerie et al identificaram como factores preditivos independentes de “disabling disease” a necessidade

inicial de corticoides [OR=3,1 IC 95% (2,2-4,4)], idade inferior a 40 anos no diagnóstico [OR=2,1 IC 95% (1,3-3,6)] e doença perianal [OR=1,8 IC 95% (1,2-2,8)]. O valor preditivo positivo dos factores de risco para "disabling disease" foi 0,61 (0 factores de risco), 0,67 (1 factor de risco), 0,91 (2 factores de risco) e 0,97 (3 factores de risco). Este score foi posteriormente validado analisando prospetivamente o curso da doença em 302 doentes. O valor preditivo para 2 ou 3 factores de risco foi 84% e 91%, respetivamente.

Usando a mesma grelha de critérios de "disabling disease" num estudo retrospectivo belga<sup>20</sup> com 361 doentes com 5 anos de "follow-up" pós diagnóstico, 209 (57,9%) evoluíram para "disabling disease". A necessidade inicial de corticóides [OR=1,7; IC 95% (1,02-2,07), p=0,037], doença perianal no diagnóstico [OR=2,6; IC 95% (1,4-5,1), p=0,0049] e a localização ileocólica (OR=1,74; IC 95% (1,06-2,8), p=0,025) estavam independentemente associados a "disabling disease". No entanto, o valor preditivo positivo do modelo para a presença de 2 factores de risco foi 67,8%, bastante inferior ao encontrado pelos franceses quer na análise retrospectiva, 91%, quer na validação prospetiva, 84%.

## CONCLUSÕES

Existem, actualmente, dados que sugerem que o uso precoce de imunossuppressores e fármacos biológicos altera a história natural da doença diminuindo a taxa de progressão para complicações estruturais do tubo digestivo.

Os doentes com DC e factores de risco preditivos de cirurgia, de evolução de B1 para B2/B3 e de evolução para "disabling disease" (quadro 3) devem ser frequentemente monitorizados.

Este grupo de doentes exige intervenção mais agressiva e pode beneficiar de terapêutica «step-up» acelerada com administração precoce de imunossuppressores e/ou biológicos<sup>10</sup>.

A evidência actual suporta a aplicação de factores de prognóstico clínico na seleção de doentes para este tipo de terapêuticas em que o risco de potencial toxicidade é compensado pela eficácia terapêutica em doentes com mau prognóstico.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification Of Crohn's disease: Report of the Working Party for The World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.

2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A):5-36
3. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behaviour of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;244-250
4. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population based cohort study. *Gastroenterology* 2010;139:1147-1155
5. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, Geary RB. Perianal disease predicts change in Crohn's disease phenotype – results of a population based study of Inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3082-3093
6. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of disease. *Gut* 2001;49:777-782
7. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in populations-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-297.
8. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulising Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128:862-9.
9. Peyrin-Biroulet, Oussalah A, Willet N, et al. Impact of azathioprine and tumor necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011; 60:930-936.
10. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin N Am* 2010;94:1-18
11. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving Thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
12. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58:1427-1436
13. Armstrong RG, West G, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1604-1609
14. Vîget N, Vernier-Massouille G, Salmon Ceron D et al. Opportunistic infection in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57:549-558.
15. Toruner M, Loftus Ev Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936
16. Lichtenstein G, Feagan B, Cohen R et al. Serious infection and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT Registry. *Clin Gastro Hep* 2006; 4: 621-630.
17. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical Course in Crohn's disease: results of a Norwegian population based ten year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438
18. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, et al. Influence of Phenotype at diagnosis and other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-383.
19. Seksik P, Nion-Lamurier I, Sokol H, et al. Effects of light smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:734-741
20. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scandinavian J Gastroenterol* 2008; 43:948-954.
21. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, et al. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007;102:577-588.
22. E Louis, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of structuring or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52:552-557
23. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behaviour change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3504-3510.
24. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci* 2007;52:2897-2903.
25. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Lamurier I. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:650-656.