



Otimização do doente com DII para Cirurgia: O que fazer e o que evitar

Inflammatory bowel disease patient's optimization for surgery: What to do and what to avoid

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), patologia crónica, frequente e com enorme impacto socio-económico é constituída maioritariamente pela doença de Crohn (DC) e pela colite ulcerosa (CU). O tratamento base deste grupo de doenças é médico, mas a cirurgia pode constituir um elemento importante dentro do armamentário terapêutico. Efetivamente, cerca de 70% a 90% dos doentes com doença de Crohn (DC) virão a precisar de pelo menos uma cirurgia durante a vida e, aproximadamente 25% dos doentes com colite ulcerosa virão a ter indicação para colectomia. Podemos dizer que, a cirurgia quando indicada deve assentar na ponderação de vários fatores, tais como a falência do tratamento médico, as complicações decorrentes da doença ou da terapêutica farmacológica, o desenvolvimento de displasia ou cancro e ainda o atraso de crescimento, no caso da criança. Por outro lado, a avaliação completa destes fatores deve resultar na definição da altura ideal para a cirurgia de forma a proporcionar ao doente um alívio máximo dos sintomas com a melhor qualidade de vida possível. Esta não é tarefa fácil dada a complexidade e heterogeneidade da DII e das diferentes opções cirúrgicas. Na verdade, a cirurgia deve ser considerada um elemento no tratamento sequencial da DII, sendo a otimização para a intervenção cirúrgica um ponto-chave no planeamento da terapêutica de forma a se obterem os melhores resultados e se possível, evitar a recorrência da doença. Esta otimização da cirurgia na DII depende, principalmente, do controle da infeção, do tipo e da redução da corticoterapia e, finalmente, da nutrição tanto como prevenção da desnutrição, como terapêutica adjuvante de suporte. Há também outros fatores e aspetos que podem influenciar os resultados da cirurgia, tais como dietas culinárias, oligoelementos e suporte de vitaminas, exercício e atividade física, consumo de tabaco, gravidez, vacinas e efeitos colaterais da medicação.

A abordagem terapêutica da DII é pois uma tarefa complexa e exigente, devendo envolver uma equipa multidisciplinar com especial conhecimento e interesse nesse campo. Só assim é possível proporcionar ao doente uma terapêutica de excelência com uma concomitante boa qualidade de vida.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD), a frequent chronic intestinal disorder with a huge socioeconomic burden is mainly composed by Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The underlying treatment of this group of diseases is medical, but surgery may be an important element in therapeutic armament. Effectively, about 70% to 90% of patients with Crohn's disease (CD) will require at least one surgery during their lifetime and approximately 25% of patients with ulcerative colitis will be indicated for colectomy. Surgery, when indicated should be based on the consideration of several factors, such as failure of medical treatment, complications due to the disease or pharmacological treatment, development of dysplasia or cancer, and growth retardation in children case. On the other hand, the full evaluation of these factors should result in operation timed, to provide the patient's best advantage, achieving maximal relief of symptoms with improvement of quality of life. This is no easy task given the complexity and heterogeneity of IBD and the different surgical options. In fact, surgery should be considered a sequential element of IBD treatment and the optimization for surgery a key point in the therapeutic plan of these group of patients in order to obtain the best results and, if possible, to avoid recurrence of the disease. This optimization of the surgery in the IBD mainly depends on the control of the infection, the type and the reduction corticosteroids therapy and, finally, of the nutrition care as malnutrition prevention or as adjuvant therapy support. There are also other factors and aspects that can influence surgery results, such as culinary diets, trace elements and vitamin support, exercise and physical activity, smoking, pregnancy, vaccines and side effects of medication.

The therapeutic approach of IBD is therefore a complex and demanding task, involving a multidisciplinary team with special knowledge and interest in this field. This is the only way to provide the patient with excellent therapy with a concomitant good quality of life.



Marisa D. Santos

Assistente Graduada do Centro Hospitalar
Universitário do Porto

Professora Associada do ICBAS, Universidade
do Porto

INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) designa um grupo de patologia intestinal crónica, recidivante e remittente, que inclui a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU) e que se caracteriza por hemorragia digestiva baixa,



diarreia, dor abdominal, febre e perda ponderal. Essas doenças crônicas têm uma natureza cíclica que alterna entre estado ativo e quiescente, prejudicando a qualidade de vida dos doentes. A DII pode ocorrer em todas as idades atingindo ambos os sexos. A compreensão da etiologia da DII permanece difícil devido à sua característica patológica multifatorial; provavelmente dependente de uma interação entre genes suscetíveis e fatores ambientais que levam a uma resposta imunológica crônica anormal causando lesão tecidual com inflamação intestinal e ulceração.¹⁻⁴

O DII atinge vários milhões em todo o mundo e constitui uma sobrecarga na sociedade, na medida em que reduz a aptidão física e psicológica com repercussão negativa na capacidade de trabalho e na qualidade de vida.

A cirurgia ocupa um lugar importante na terapêutica desta doença, calculando-se que aproximadamente 70% a 90% dos doentes com DC irão precisar de pelo menos uma cirurgia durante a vida e no caso da CU cerca 25% irão necessitar de uma colectomia.^{5,6} O "timing" da cirurgia baseia-se na avaliação e de vários fatores, entre eles a falência do tratamento médico, as complicações decorrentes da doença ou da terapêutica farmacológica, o desenvolvimento de displasia ou de cancro e o atraso de crescimento, no caso da criança.⁷ Uma avaliação completa desses fatores deve resultar na definição da melhor altura para a cirurgia de forma a proporcionar ao doente o alívio máximo dos sintomas com melhoria da qualidade de vida. Dada a complexidade e heterogeneidade da doença bem como as diferentes opções de tratamento, é difícil sistematizar e de definir qual virá a ser o momento ideal para a cirurgia.⁸ Por outro lado, a cirurgia deve ser considerada uma opção no tratamento sequencial da doença inflamatória intestinal, sendo a otimização para a cirurgia um ponto-chave no planeamento da terapêutica neste grupo de doentes.⁹ Esta otimização pode não ser possível em casos esporádicos e muito particulares, como sejam as situações de:

- Perfuração livre que pode surgir no intestino delgado no caso de DC ou no cólon em situações de DC ou de CU, neste último caso geralmente associada a colite tóxica ou a megacólon. A incidência é baixa, variando entre 1% -3%. Nesta situação, ocorre peritonite, exigindo cirurgia de urgência;¹⁰
- Hemorragia maciça que acontece em 1% a 13% dos

doentes com DII. A primeira medida é determinar o local de onde se origina a hemorragia, através de exames como endoscopia, arteriografia, etc. A primeira opção nestes casos é o tratamento conservador, embora a probabilidade de cirurgia exceda 60%. Se não for possível controlar a hemorragia, a cirurgia é recomendada;¹¹

- Colite aguda grave em que os critérios de tratamento são idênticos tanto na CU como na DC. Na terapêutica aguda é realizada a reposição hídrica por via intravenosa, a profilaxia tromboembólica, a administração antibióticos de amplo espectro e de corticoides (ou a introdução sequencial do infliximabe (IFX) no caso de resistência aos corticoides).¹² A cirurgia de urgência deve ser realizada em caso de agravamento do quadro nas 24 horas após o início da terapêutica ou dentro de cinco dias, se não houver uma recuperação clara;¹³
- Megacólon tóxico que ocorre em 4% -6% de todos os pacientes com DII e que embora possa ser controlado inicialmente com tratamento médico, em quase todos os casos a cirurgia é urgente.¹⁴ Pode surgir como episódio agudo grave em colite extensa ou como forma de apresentação da doença. Nestes casos, deve ser iniciado tratamento médico intensivo semelhante ao aplicável a um surto grave, mas se não houver uma melhoria clara, a cirurgia deve ser realizada após 24-48 h.¹³

Noutras indicações para cirurgia, como oclusão intestinal aguda ou recorrente, má resposta ao tratamento médico (sintomas persistentes ou agravamento, dependência de corticosteroides, complicações farmacológicas graves) e displasia ou desenvolvimento de neoplasia, o procedimento cirúrgico pode ser diferido¹⁵ e vários fatores relacionados com a doença, com o doente ou com a terapêutica podem ser melhorados, otimizados.^{16,17}

2. VARIÁVEIS SUSCETÍVEIS DE OTIMIZAÇÃO NA CIRURGIA DA DII

A otimização da cirurgia da DII depende, principalmente, do controle da infeção, da redução da corticoterapia, caso esteja presente e da utilização da nutrição, quer seja como prevenção da desnutrição ou, como terapêutica adjuvante de suporte. Há igualmente outros fatores e aspetos que podem influenciar os resultados da cirurgia, tais como, dietas culinárias adotadas, suplementos vitamínicos, consumo de tabaco, o exercício físico, gravidez, vacinas e



efeitos colaterais de medicamentos. Vamos então analisar cada uma destas variáveis.

2.1 Controlo da infeção / sépsis

O controlo da infeção é um marco importante no planeamento da terapêutica, com enormes implicações cirúrgicas na morbimortalidade e na recorrência da doença. A infeção e a sépsis são mais frequentes como resultado de complicações da DC. O plano de controlo de infeção depende do tipo de complicações da DC, conforme se expõe em seguida:

2.1.1 Abscesso abdominal

Abscesso abdominal é caracterizado pela presença de uma “massa” inflamatória com origem em micro-perfurações da parede intestinal que se apresenta sob a forma de um fleimão, uma coleção organizada ou uma combinação de ambos. Excluindo a doença perianal, essa complicação é quase exclusiva da região ileocecal. Cerca de 25% dos doentes com DC ileocecal são operados por esse motivo e 40% destes casos estão associados a fístulas.¹⁸ Em termos gerais, trata-se de doentes sépticos cujo tratamento inicial, inclui antibióticos de largo espectro e drenagem percutânea guiada por ultrassonografia ou tomografia axial computadorizada (TAC), o que permite melhorar o seu estado clínico.¹⁹ A taxa de sucesso de drenagem excede 90% e evita cirurgias urgentes em 50% destas situações,²⁰ permitindo diferir a cirurgia de forma ao doente apresentar condições mais favoráveis sendo possível a realização de uma cirurgias num único tempo (anastomoses primárias). Se apesar da drenagem, o estado séptico não apresenta melhoria evidente, a cirurgia urgente deve ser considerada. Da mesma forma, a cirurgia está indicada no caso de múltiplos abscessos para os quais a drenagem radiológica não é possível ou é ineficaz.²¹

2.1.2 Fístulas abdominais

Ocorrem em sua maioria na DC com localização na região ileocecal. Podem ser internas, entre órgãos vizinhos,²² mas as mais frequente são externas, localizadas a qualquer área abdominal cutânea, geralmente em contexto de pós-operatório. No caso de uma fístula enterocutânea espontânea, ou aquela ocorre após a drenagem do abscesso, há consenso na indicação cirúrgica já o encerramento raramente ocorre de forma espontânea, mesmo com a utilização de infliximabe

(IFX).²³ No caso de desnutrição e sépsis, estes aspetos devem ser resolvidos antes da cirurgia, caso esta seja passível de ser diferida. Se a fistula é pós-operatória, deve ser tratada como a de um doente normal. Se surgir prematuramente, nos primeiros sete dias após a cirurgia, provavelmente é necessária cirurgia; se ocorrer em data posterior deve ser adotada uma abordagem expectante para o tratamento - com nutrição entérica ou parentérica - porque as fístulas tendem a fechar, desde que não exista nenhum processo obstrutivo associado. Uma situação especial com a qual por vezes lidamos envolve doentes com DC de longa evolução, com múltiplas fístulas enterocutâneas e que apresentam um grau de sépsis, complexidade das fístulas, estado nutricional e tolerância alimentar variáveis. Nestes casos, a decisão de operar ou não deve ser avaliada individualmente, com base nos fatores mencionados.²⁴ As fístulas enteroentéricas ou internas quando surgem isoladamente, não têm em geral indicação cirúrgica, exceto se provocam um “by pass” com exclusão um grande segmento do intestinal e respetiva sintomatologia, como nas fístulas ileossigmoideas ou gastrocólicas.

2.1.3 Doença de Crohn perianal

Os principais problemas do Crohn perianal são as fístulas e a sépsis. No caso de abscesso perianal, a drenagem cirúrgica urgente é sempre a abordagem indicada. Se o reto estiver com doença todo o processo supurativo (abscesso, fístula ou sépsis perianal) deve ser controlado com drenagem por setons e antibioterapia. A terapêutica com IFX é realizada numa fase posterior.²⁵ Em situações de reto poupado a fístulotomia e o retalho de avanço são procedimentos que podem ser ponderados.²⁶ Em casos muito graves que não respondam a tratamento médico, pode ser necessária a confecção de uma ileostomia, na tentativa de controlar a sépsis. Caso o reto tenha doença e a sépsis não possa ser controlada, a realização de uma proctectomia pode estar indicada.^{27,28}

2.2 Redução da terapêutica com corticosteroides

A doença de Crohn (DC) é uma doença imune de todo o trato digestivo e é geralmente tratada utilizando corticosteroides, imunomoduladores ou biológicos.²⁹⁻³¹ Embora essas terapêuticas imunossupressoras possam efetivamente adiar a necessidade do tratamento cirúrgico, na



TABELA 1 Causas da desnutrição em doentes com DII

- Diminuição da ingestão oral em consequência de:
 - Dietas restritivas
 - Pela própria doença devido a diarreia, dor abdominal, náusea e vômito
 - Alteração no paladar causada por medicamentos, mediadores pró-inflamatórios e deficiências de vitaminas e minerais
 - Efeito anorexígeno de citocinas pró-inflamatórias
 - Interação medicamentosa
- Perdas gastrintestinais e má absorção de nutrientes com diarreia; retorragia / hematoquezia; perda de muco e eletrólitos; enteropatia perdedora de proteínas provocado por:
 - Inflamação da mucosa
 - Redução da superfície de absorção devido a ressecção intestinal e fístulas entéricas
 - Anas cegas e supercrescimento bacteriano
 - Má absorção dos sais biliares devido à ileíte ou a ressecções intestinais
 - Interação medicamentosa
- Estado catabólico com aumento das necessidades nutricionais motivado por:
 - Aumento do gasto energético de repouso devido a inflamação, febre e sépsis
 - Estados inflamatórios
 - Complicações infecciosas
 - Aumento do metabolismo oxidativo basal
 - Pós-cirurgia

maioria dos doentes não conseguem evitar a cirurgia.⁸ Os corticosteroides caracterizam-se por serem eficazes a curto prazo, mas com resultados fracos a longo prazo, estando associados a inúmeros efeitos colaterais e baixas taxas de cicatrização da mucosa.³²

Efetivamente, a utilização de corticosteroide é um fator de risco significativo para complicações infecciosas e aumenta a incidência da infeção do local cirúrgico.³³ Há um risco maior de deiscências e complicações sépticas, se estes medicamentos forem administrados no período pré-operatório durante mais de três meses.³⁴ Na verdade, os doentes com DII com indicação cirúrgica devem reduzir e preferencialmente suspender os corticosteroides sempre que possível. Recentemente, os fármacos biológicos tornaram-se uma importante opção de tratamento para a DC, e há evidências suficientes para apoiar o seu uso em detrimento dos corticosteroides.³⁵ Tem sido sugerido que os imunomoduladores, incluindo a azatioprina, a 6-mercaptopurina e o metotrexato, e os biológicos, como o infliximabe (IFX), não são fatores de risco para complicações infecciosas após a cirurgia.³⁶⁻³⁸ Pelo contrário, é possível que a utilização do IFX em pré-operatório possa encurtar o tempo de internamento pós-cirúrgico devido a uma redução da inflamação intestinal. Este aspeto a confirmar-se, pode contribuir para a redução das complicações cirúrgicas e melhorar a recuperação pós-operatória.

2.3 Cuidados nutricionais

Os desequilíbrios nutricionais são frequentes na DII, especialmente nos doentes com DC. Nas situações de CU em remissão, os doentes apresentam em geral um estado nutricional normal, mas isso pode ser rapidamente deteriorado durante a fase ativa da doença.³⁹

Vários medicamentos administrados para o tratamento da DII subjacente podem contribuir uma absorção deficiente de nutrientes.⁴⁰ Por exemplo, o metronidazol frequentemente pode causar dispepsia, gosto metálico e redução do consumo de alimentos. A sulfassalazina reduz a absorção de ácido fólico e pode causar hemólise, enquanto os corticosteroides podem prejudicar a absorção de cálcio e aumentar o cálcio na urina. A colestiramina também pode causar má absorção de gordura, cálcio e vitaminas lipossolúveis.

Distúrbios nutricionais em pacientes com DII incluem deficiências de macro e micronutrientes tais como: hipoproteinemia e hipoalbuminemia, deficiências de eletrólitos (cálcio, magnésio e potássio), de oligoelementos (zinco, cobre e selénio) e de vitaminas (B12, A, complexo B, C, D e E), anemia (devido à deficiência de ferro, B12 e ácido fólico) e perda de peso.⁴¹

O estado nutricional deficiente pode influenciar tanto a morbidade quanto a mortalidade pós-operatória.⁴² A desnutrição também pode prejudicar a cicatrização de feridas e favorecer o aparecimento/ perpetuação de fístulas. Deve-se



ressaltar que, embora a avaliação do estado nutricional dos doentes com DII seja importante, ela é frequentemente subestimada na prática clínica diária.⁴³

Os efeitos negativos da desnutrição influenciam a função imunológica, tendo também efeitos negativos em termos psicológicos e cognitivos. Assegurar um bom estado nutricional, teoricamente, leva ao aumento da cicatrização da mucosa intestinal.

Sabe-se que a dieta desempenha um papel na patogênese da DII. É possível que alguns nutrientes atuem como antígenos ou tenham efeitos terapêuticos na mucosa intestinal.

Assim, tanto na CU quanto na DC, deficiências nutricionais de diferentes gravidades podem ser encontradas. Estas incluem desnutrição energético-proteica e várias deficiências de vitaminas, minerais e oligoelementos. A desnutrição na DII depende de vários fatores, como processos inflamatórios, absorção intestinal prejudicada, perda de nutrientes através do intestino inflamado e ulcerado, supercrescimento bacteriano, terapêutica médica com corticosteroides ou restrições alimentares impostas.⁴⁴

Essas observações sugerem que o suporte nutricional pode atuar sinergicamente com o uso de medicamentos para o tratamento da DII, contribuindo para o controlo da inflamação e da desnutrição sem efeitos colaterais.⁴⁵

2.3.1 Nutrição entérica

O mecanismo de ação da nutrição entérica (NE) na DII é multifatorial. O aumento da permeabilidade do intestino é um fator importante na patogênese da DII e a NE demonstrou diminuir a permeabilidade intestinal.⁴⁶ Parece possível que muitos antígenos alimentares que induzem a inflamação possam ser evitados pela NE. A utilização de uma NE exclusiva reduz o trabalho de absorção e digestão do tubo, diminui ainda o peristaltismo e a quantidade de secreções no tubo digestivo, podendo ter um papel ativo na redução da inflamação. A NE também induz a redução do número de bactérias intestinais comensais que participam no desenvolvimento de inflamação intestinal na DII.⁴⁷

É possível que a NE exclusiva altere a microbiota intestinal, embora o papel fisiopatológico exato seja desconhecido. A NE exclusiva em pacientes com DC melhora as alterações da gordura mesentérica, restaurando a morfologia normal dos adipócitos e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias.⁴⁸

Assim, parece que componentes dietéticos, bactérias, genes de susceptibilidade e a resposta imune inata estão envolvidos na patogênese da DC, e que a NE tem um impacto significativo na cascata da patogênese desta doença.

A NE pode ser dividida em elementar (contendo apenas aminoácidos, glicose e ácidos gordos, nutrientes que não necessitam de digestão), semielementar (contendo apenas pequenos peptídeos, oligossacarídeos e ácidos gordos de cadeia média), e polimérica (contendo proteínas, carboidratos, ácidos gordos de cadeia média e longa, vitaminas e oligoelementos). A fibra é comumente adicionada a alimentos poliméricos; entretanto, há pouca evidência para se sugerir que tenha um efeito positivo ou negativo substancial em pacientes hospitalizados.

As dietas poliméricas são as mais utilizadas na DC, enquanto semi-elementares e elementares são as preferidas em doentes com síndrome do intestino curto ou naqueles que não toleram dietas poliméricas.

Os objetivos mais importantes da NE devem ser prevenir e tratar a desnutrição, melhorando o crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes.⁴⁹ A nutrição entérica visa manter ou restaurar o estado nutricional de indivíduos que não conseguem manter uma ingestão oral suficiente, apesar de terem um trato gastrointestinal total ou parcialmente funcional. Sua administração está relacionada com a redução de complicações infecciosas e manutenção da integridade da flora intestinal.⁵⁰

A existência de desnutrição deve sempre ser avaliada em pacientes com DII com perda de peso (> 5% em 3 meses) e deficiências nutricionais ou após extensa ressecção intestinal, enquanto a nutrição entérica (NE) elementar ou não elementar pode ser oferecida como opção alternativa para induzir a remissão da doença.

A EN tem sido usado com sucesso como tratamento de suporte em pacientes com DII e problemas nutricionais. Também tem sido usado como tratamento primário em doentes com DC, embora não haja consenso sobre sua eficácia e indicações exatas.

É importante não subestimar o papel da nutrição como tratamento de suporte em doentes com DC, apesar dos poucos dados que sustentem seu uso como única terapêutica primária para induzir a remissão.

A primeira tentativa de usar a nutrição entérica como



terapêutica primária na DII foi feita com dietas elementares baseadas nos aminoácidos em pacientes com DC ativa. O conceito era que o fornecimento de aminoácidos (dietas elementares) em vez de proteínas intactas (dietas poliméricas) diminuiria a carga antigénica intestinal no lúmen intestinal, o que, por sua vez, diminuiria o risco de desencadear ou manter a resposta inflamatória anormal ou supra-regulada. O uso de dietas poliméricas exclusivas também demonstrou diminuir a permeabilidade intestinal e diminuir a excreção de citocinas pró-inflamatórias nas fezes em doentes com DC.

A eficácia da NE como tratamento primário na DC tem sido estudada principalmente durante as duas décadas anteriores.⁵¹ Com exceção do restabelecimento dos déficits nutricionais, a NE pode ser usada como tratamento primário em pacientes com DC ou para reduzir a terapia com corticosteroides antes da cirurgia.

Os dados disponíveis indicam que a NE, além de restaurar o estado nutricional, também pode modular respostas imunes intestinais, afetando positivamente os processos inflamatórios intestinais.⁵² A EN pode ser caracterizada como uma terapêutica de suporte ou primária visando induzir e manter a remissão.⁵³ A NE pode ser usada na DC quando a terapêutica com corticosteroides não é possível parecendo promover a redução das estenoses inflamatórias intestinais nestes doentes.

No entanto faltam ensaios em grande escala e bem desenhados que confirmem estes dados, incluindo os benefícios a longo prazo. Só desta forma se poderá implementar uma política de intervenção dietética para induzir e manter a remissão clínica, reduzindo a necessidade da terapêutica medicamentosa e o risco associado de efeitos adversos.

Ao contrário da CD, a EN em doentes com CU ativa não foi adequadamente estudada.⁵⁴

A NE tem menos efeitos colaterais e é económica em comparação com a NPT. A NE deve ser preferida à NP em pacientes que não têm o diagnóstico de megacólon tóxico, obstrução intestinal, hemorragia ou perfuração intestinal. No entanto, alguns problemas podem surgir nos doentes que recebem NE, principalmente relacionados com o sabor e ao uso de cateteres. Alguns deles em NE queixam-se de dor abdominal em cólica, flatulência e sintomas de refluxo gastroesofágico. Esses aspetos podem ser uma limitação no uso de NE.

2.3.2 Nutrição parentérica

É consensual que a NP (nutrição parentérica) não está indicada como terapêutica primária para DII, já que múltiplos estudos clínicos demonstraram que ela é ineficaz. A NP apenas tem indicação em situações de desnutrição, complicação de DC ou cirurgia intestinal. A NP pode ter um papel limitado como terapêutica adjuvante de suporte no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) em doentes internados.

A utilização de NP não é isenta de riscos potencialmente graves. O início da NP requer a colocação de um cateter venoso central. A cateterização venosa pode ser complicada por tromboflebite, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e infeções relacionadas com o cateter. Esses riscos estão aumentados nos doentes com DC e CU que possuem predisposição para o tromboembolismo e estão frequentemente tratados com corticosteroides e imunomoduladores. Assim, a decisão de usar a NP requer uma avaliação cuidadosa dos riscos/benefícios neste tipo de situações.

A NP pode ainda assim estar indicada em casos de desnutrição grave em que não existam métodos alternativos de alimentação. É frequentemente utilizada por curto espaço de tempo em DC complicada por obstrução intestinal ou doença fistulizante interna na qual a pausa alimentar é necessária. Da mesma forma, em situações pontuais de doentes com DII e indicação cirúrgica pode ser benéfico a NP pré-operatória e peri-operatória, o que tem sido demonstrado em alguns estudos com redução das complicações pós-operatórias e melhoria do estado nutricional.⁵⁵ No entanto, os ensaios clínicos randomizados não foram capazes de demonstrar benefício da utilização de NP como terapêutica primária para DC ou CU com colite ativa.

2.4 Cuidados na dieta culinária

Uma dieta normal deve ser sugerida para todos os doentes com DII em remissão, uma vez que a manutenção do bom estado nutricional e a reposição das perdas representam os principais alvos de um tratamento efetivo. Portanto, devemos encorajar os nossos doentes a consumirem dieta normal, se o estado geral de saúde assim o permitir.

Evitar leite e produtos lácteos durante as exacerbações da doença ou nos pacientes com deficiência de lactase parece ser um conselho defensável. Em caso de intolerância à lactose, recomenda-se a substituição do leite por outros



produtos fermentados (especialmente queijo “feta”) ou produtos à base de soja enriquecidos com cálcio.

Em caso de estenose intestinal causando obstrução intestinal incompleta, devemos aconselhar restrições quanto ao consumo de fibras. A restrição de fibras também pode ser indicada em pacientes com síndrome do intestino irritável coexistindo com DII. Não há dados que sugiram evitar fibras na ausência de estenose intestinal em pacientes com DC, embora esse tipo de alimento possa ser temporariamente retirado da dieta.

Nos doentes com extenso envolvimento intestinal pela doença ou em que estejam previstas enterectomias extensas a redução do consumo de gorduras é aconselhável. Da mesma forma, em situações em que houve ressecção do íleo terminal com cólon intacto se deve evitar alimentos ricos em sais oxálicos e gordura, a fim de reduzir a possibilidade de nefrolitíase. Por outro lado, o consumo de cálcio e / ou colestiramina pode nestes casos está indicado.

2.5 Micronutrientes

As deficiências de ferro e ácido fólico devem ser avaliadas por rotina na DII devido à sua elevada frequência. O doseamento dos níveis de transferrina juntamente com os níveis de ferritina pode ajudar a distinguir entre anemia por deficiência de ferro, anemia por doença crónica e anemia devido a ambas as situações.

Em casos de depleção de ferro, a administração IV é uma maneira eficaz de reposição, sendo superior à administração de ferro por via oral que pode provocar stress oxidativo com possível exacerbação da DII subjacente.

A ressecção ou envolvimento do íleo terminal na DC requer suplementação de vitamina B12 por via parenteral.

Os doentes devem ser encorajados a consumir alimentos ricos em cálcio na dose de 1000mg por dia, bem como 400-800UI de vitamina D, a fim de evitar o aparecimento de osteoporose. Cálcio e suplementos de vitamina D3 também são necessários durante tratamentos com corticosteroides sistémicos.

Atingir o equilíbrio nutricional pode ser uma tarefa complicada que requer a cooperação de nutricionistas.

Todos estes aspetos tornam-se ainda mais importantes em doentes com DC com antecedentes cirúrgicos relacionados com a doença e que apresentam indicação para nova intervenção.⁵⁶

2.6 Exercício e atividade física

Os potenciais benefícios do exercício e atividade física no trato gastrointestinal têm gerado alguma atenção. Há evidências de que a atividade física reduz o risco de cancro de cólon⁵⁷ mas o efeito preventivo da atividade física sobre a doença inflamatória intestinal é menos consensual. Foi documentado que a atividade física está inversamente relacionada com a inflamação crónica sistémica, sugerindo que a atividade anti-inflamatória induzida pelo exercício regular pode ter alguns dos efeitos benéficos em doentes crónicos. Mais recentemente, o papel potencial da atividade física em pacientes com DII despertou algum interesse.⁵⁸

No doente que vai ser operado o exercício físico pode igualmente contribuir para um melhor pós-operatório e uma retoma mais precoce do trabalho.

2.7 Consumo de tabaco

O consumo de tabaco parece ter efeito contrário na DC e na CU.⁵⁹ Tradicionalmente o consumo de tabaco tem um efeito deletério na DC e protetor na CU. No entanto, esta última afirmação não é confirmada pelo estudo realizado por Lunney et al.⁶⁰ Assim, todos os doentes com DII e, principalmente se tiverem indicação cirúrgica devem abster-se de consumir tabaco de forma a prevenir complicações respiratórias no pós-operatório e adiar a recorrência da doença.

2.8 Gravidez

A DII atinge mulheres na sua fase reprodutiva. Quando uma mulher com DII engravida é importante controlar a atividade da doença, rever a medicação e evitar a cirurgia. Estes três aspetos têm impacto potencial sobre a gravidez, com aumento na taxa de aborto espontâneo e nascimentos prematuros e no caso de fármacos imunossupressores com potencial de interferência no feto em desenvolvimento e no recém-nascido.⁶¹

Idealmente a DII deve ser diagnosticada antes da cirurgia de forma a se iniciar a terapêutica médica.⁶² A utilização de corticosteroides pode estar indicada para a resolução de uma oclusão intestinal ou na tentativa de adiar por várias semanas uma indicação cirúrgica e desta forma reduzir o risco de um parto prematuro. Deve-se dar preferência na utilização de prednisolona, prednisona ou de metilprednisolona por maior inativação placentar.⁶³

A otimização da medicação na DII é sempre preferível



à cirurgia em situações em que não haja perigo de vida, principalmente nos casos de ileíte ou de colite.^{64,65} Em situações de oclusão intestinal por estenose a cirurgia pode ser necessária e a anastomose primária deve ser evitada devido às consequências de uma fistula anastomótica no per partum.⁶⁶

Idealmente, em gestantes, pretendemos chegar a uma fase quiescente da doença com a menor quantidade de drogas imunossupressoras. A transferência de imunoglobulina G da mãe para o feto começa no segundo trimestre, com uma elevação a partir das 22 semanas de gestação e a maior quantidade transferida no terceiro trimestre. Conhecer o perfil de segurança dos medicamentos utilizados na DII é fundamental.

O metotrexato tem um efeito teratogénico bem conhecido em mulheres e deve ser interrompido três a seis meses antes da concepção.⁶⁷ Para os outros medicamentos imunossupressores, a realidade é diferente. Recentemente, foi relatado que os medicamentos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) não afetam os resultados da gravidez em mães com DII ou seus bebés (malformações congénitas e imunossupressão). Por outro lado, a utilização de tiopurinas na gravidez e seus efeitos sobre os resultados da gravidez ainda são controversos. Uma revisão sistemática mostrou que a exposição à tiopurina em mulheres com DII não estava associada a baixo peso ao nascer (BPN) ou anomalias congénitas, mas que estava relacionada com parto prematuro.⁶² Embora a pesquisa que investigou os resultados a longo prazo de crianças submetidas à terapêutica com IFX no útero seja limitada, não há efeito adverso conhecido sobre os resultados da gravidez ou do recém-nascido, incluindo complicações infecciosas com essa classe de medicamentos. A declaração consensual do Congresso Mundial de Gastroenterologia sobre terapia biológica para DII considerou o infliximabe e o adalimumabe como de baixo risco e compatíveis com o uso durante a gestação pelo menos nos dois primeiros trimestres.^{68,69} No que se refere à dosagem no terceiro trimestre, deve ser levado em consideração as características da doença de cada paciente. No momento, há dados insuficientes para apoiar a interrupção completa da terapia anti-TNF no terceiro trimestre: ela aumenta o risco de surto da doença e o desenvolvimento de anticorpos antifármacos. Portanto, a abordagem terapêutica para minimizar o surto da doença e a exposição neonatal está na modificação do

timing da última dose de IFX, dando-a mais cedo no terceiro trimestre, sempre que possível. Essa decisão precisa ser individualizada, levando em consideração as características da doença na gestante.⁷⁰ Para pacientes que estão a iniciar IFX durante a gravidez, a monoterapia é indicada. Neste caso, as tiopurinas devem ser evitadas (como imunomodulador concomitante) devido ao risco pequeno, mas possível, de pancreatite e hepatite associadas a tiopurina, e efeitos colaterais como náusea e mal-estar.⁷¹ Se a terapêutica anti-TNF tiver sido realizada no terceiro trimestre de gravidez, não são recomendadas as vacinas vivas em crianças que tiveram a exposição no útero à terapêutica anti-TNF até pelo menos seis meses de idade.^{63,72}

2.9 Vacinas

Os doentes com DII são frequentemente colocados em imunossupressão de longa duração (corticosteróides, azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato [MTX]) ou com agentes anti-fator de necrose tumoral α [TNF- α], como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe) para minimizar o uso prolongado de corticosteróides e reduzir o risco de recorrência.³¹

O tratamento imunossupressor deve ser feito com corticosteróides, drogas imunomoduladoras (tiopurinas, MTX ou ciclosporina) e/ou com drogas anti-TNF- α 12 semanas antes ou 4 semanas após cada dose da vacina. A imunossupressão prolongada e contínua em pacientes com DII pode causar infeções oportunistas do que a população geral e os resultados dessas infeções podem ser graves ou até fatais.⁶ Existem vários relatos de casos publicados de infeções fatais evitáveis por vacina com *Streptococcus pneumoniae*, hepatite B e varicela. Isso implica preocupação com o risco de reativação de infeções latentes e com a realização de vacinas contra infeções de algumas bactérias e vírus. Essas medidas devem ser tomadas independentemente da indicação cirúrgica.^{73,74}

Os doentes tratados com inibidores do TNF- α têm alto risco de infeção ou reativação de tuberculose latente (TB), principalmente em países com alta endemia de TB (Portugal incluído). O tratamento da tuberculose latente é geralmente realizado com isoniazida, com uma taxa mais alta de reversões para normal no reteste de IGRA (teste de liberação de interferon gama) e no TST (teste cutâneo de tuberculina).

Diretrizes recentes norte-americanas e europeias recomendam fortemente a vacinação contra agentes infecciosos



potencialmente graves, como o pneumococo pneumonia, a gripe e o vírus da hepatite B (VHB) na prevenção de infecções oportunistas.

A vacinação deve ser realizada com um intervalo de pelo menos um mês antes da cirurgia, caso ainda não tenha sido realizada. Devem ser evitadas as vacinas vivas.

Para além destas orientações gerais vale a pena referir alguns aspetos específicos que passo a referir:

2.9.1 Vacinação PPSV-23

A pneumonia pneumocócica causa até 25% de infecções fatais em doentes que necessitam de terapêutica imunossupressora prolongada. Os doentes com DII têm um risco aumentado de pneumonia pneumocócica. A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV-23) contém até 98% dos sorotipos pneumocócicos causadores de pneumonia.¹² A vacinação do PPSV-23, que resulta em uma alta taxa de proteção contra pneumonia, é fortemente recomendada. No entanto, seu efeito protetor diminui nos doentes com DII pela depressão imunológica.¹⁴ A estratégia de vacinação do PPSV-23 deve ser otimizada para doentes com o diagnóstico de DII antes de iniciar a terapêutica com anti-TNF. A vacinação antipneumocócica deve ser feita em todos os doentes idealmente 2 semanas antes do início da imunossupressão e a revacinação após 5 anos se manutenção de imunossupressão.

2.9.2 Vacinação contra a gripe H1N1

Os fatores de risco para infecção grave por influenza H1N1 incluem diferentes condições médicas subjacentes crônicas, como doenças cardíacas, renais, pulmonares e hepáticas, cancro e imunossupressão. Os doentes com DII representam um risco mais significativo, particularmente aqueles com medicações imunossupressoras e defeitos imunológicos inatos. A vacinação contra a gripe é recomendada para doentes com DII de acordo com orientações publicadas nos EUA e na Europa. A vacinação anual está recomendada em todos os doentes sob imunossupressão (vacina trivalente inativada). De referir que os imunossupressores (tiopurinas) podem reduzir resposta aos antígenos da vacina.

2.9.3 Vacinação contra o VHB

Cerca de 370 milhões de pessoas estão cronicamente infetadas com HBV em todo o mundo. No total, 1,5

milhão de pessoas morrem anualmente de disfunção hepática causada por sequelas crônicas.²⁵ Em populações adultas saudáveis, a resposta sorológica após esquemas de vacinação padrão contra o VHB é > 90%. A doença crônica e a imunodeficiência são fatores associados à diminuição da resposta à vacina contra o VHB. Em indivíduos com DII, a prevalência de seroproteção efetiva contra o VHB é de apenas 12,0% a 48,9%. Em doentes com DII que recebem terapia imunossupressora, a reativação da hepatite B crônica pode levar à disfunção hepática grave.

Assim, diretrizes têm sido fortemente emitidas sobre a indicação desta vacina para a prevenção primária da infecção nos doentes em tratamento com imunomoduladores. No entanto, como uma redução na resposta imune influenciará a produção de um anticorpo específico, a vacinação sob condições de imunossupressão provavelmente não será tão eficaz.⁷⁵ Além disso, o nível de imunossupressão depende da duração, intensidade e tipo de tratamento que o doente recebe.⁸ Embora 86% desses doentes que estejam com medicações imunossupressoras, a cobertura vacinal geralmente é baixa. Como os doentes com DII tratados com imunomoduladores são considerados imunodeprimidos, o momento ideal para os imunizar é à data do diagnóstico.³⁶ Por outro lado, como os imunomoduladores podem prejudicar a resposta imune à vacinação, os títulos de anticorpos devem ser medidos após cada dose e regularmente após a terapêutica imunossupressora. Assim, recomenda-se uma vigilância sorológica da resposta no período de 1 mês após a última dose ou aos 3 meses após o tratamento.⁷⁴ Se o doente tiver indicação cirúrgica deverá existir um intervalo livre de cerca de 1 mês antes e após a intervenção isento de vacinações ou de reforços.

2.9.4 Vacina contra a Varicela

Deve ser realizada a confirmação de história de infecção/serologia à data de diagnóstico da DII. A vacinação deve ser feita em todos os doentes (3 semanas antes do início e 3 meses após suspensão de imunossupressão) com duas doses separadas de um mês ou mais. A profilaxia com imunoglobulina após exposição tem indicação em doentes seronegativos.⁷⁴



2.9.5 Vacina contra o HPV

A vacinação contra o HPV deve ser realizada de acordo com as recomendações nacionais e que está incluído no plano de vacinação em Portugal para as jovens que completem 10 anos.

Na presença de condilomas extensos deve ser equacionada a suspensão de imunomoduladores.

2.9.6 Vacina contra a hepatite A

A vacinação contra a hepatite A tem indicação para doentes com DII em risco (viagem para áreas endémicas, homossexuais masculinos, toxicodependentes). Neste caso particular, a imunossupressão não afeta resposta à vacina.⁷⁴

2.10 Efeitos colaterais da medicação habitual

Os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) -alfa constituem a base da medicação da DII conforme já referido. Convém não esquecer que estes medicamentos têm múltiplos potenciais efeitos adversos que é preciso prevenir sempre que se implementa a terapêutica ou se prevê que o doente venha a ter indicação cirúrgica. Como terapêuticas imunomoduladoras, os agentes anti-TNF reduzem a capacidade do sistema imunológico de se defender contra as infeções e este é um efeito lateral importante e com potenciais repercussões na cirurgia. Outros potenciais efeitos adversos relacionados com os inibidores do TNF-alfa são risco de desenvolver neoplasias, reações no local da injeção, reações à infusão, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca, indução de autoimunidade, testes de função hepática anormais e leucopenia.⁷⁶

Infeções graves são os eventos adversos primários mais frequentes associados às terapêuticas biológicas. Estes incluem tuberculose (TB) e infeções causadas por outras bactérias, fungos e vírus que se disseminaram pelo organismo, especialmente entre indivíduos mais idosos. O desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes com tuberculose latente foi observado⁷⁷ pelo que a presença de tuberculose latente deva ser avaliada antes do tratamento.⁷⁸

O risco de desenvolvimento de neoplasias também se encontra presente particularmente quando à terapêutica biológica se associam outros fármacos.⁷⁹ Por exemplo, o metotrexato e a azatioprina, quando associados aos inibidores do TNF-alfa, aumentam o risco de linfoma.⁸⁰ Este risco aumentado pode ser motivo suficiente de indicação cirúrgica.

A neutropenia é também um efeito adverso que pode aparecer em doentes medicados com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, embora seja geralmente leve; outras citopenias são incomuns. Pancitopenia e anemia aplástica são raras. A maioria dos pacientes com neutropenia não exige a descontinuação da terapêutica. Há relatos de infeções graves em doentes neutropénicos. Devido ao risco de neutropenia entre os doentes tratados com inibidores do TNF-alfa, é adequado pedir um hemograma completo no prazo de um mês após o início de um destes agentes e repetir este teste a cada três a seis meses, partindo do pressuposto que o doente apresenta contagens estáveis de leucócitos.⁸¹

O uso do inibidor de TNF-alfa pode também condicionar o agravamento de uma insuficiência cardíaca. Por esse motivo, a utilização do inibidor de TNF-alfa deve ser cauteloso em pacientes com IC ou com diminuição da função ventricular esquerda. O infliximabe está contraindicado em doses superiores a 5 mg / kg nos doentes com insuficiência cardíaca moderada ou grave e esse é mais um dos aspetos a considerar numa situação com indicação cirúrgica.⁸²

Embora o risco de hepatotoxicidade associado aos inibidores do TNF-alfa seja diminuto, estão descritos vários tipos de envolvimento hepático, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e colestase e até casos raros de necessidade de transplante hepático ou de doença hepática fatal.⁸¹

No caso das tiopurinas os efeitos adversos também podem estar presentes, alguns "dose-dependentes" (mielotoxicidade e hepatotoxicidade) e outros ideossincráticos (pancreatite, artromialgia, rash, febre, intolerância digestiva e algumas formas de hepatotoxicidade). Estes efeitos adversos são mais frequentes quando se associam tiopurinas e biológicos.

A mesalazina e os corticosteroides também não são isentos de efeitos colaterais, alguns já referidos neste artigo.

É pois aconselhável que sempre que qualquer dos efeitos colaterais da medicação habitual possam estar presentes no doente com indicação cirúrgica, estes devem ser controlados se possível antes da cirurgia incluindo, se for o caso, a medicação não diretamente relacionada com a DII.

MENSAGENS A RETER

- Pretende-se que cirurgia na DII seja um elemento se-
quencial da terapêutica destes doentes, eficaz, com baixa



morbilidade e capaz de concorrer para a redução da recorrência da doença e melhoria da qualidade de vida.

- Uma vez colocada a indicação cirúrgica no doente com DII, a definição do “timing” é fundamental e deverá ser feita com base em discussão multidisciplinar.
- Para além do planeamento cirúrgico propriamente dito, torna-se necessário implementar um conjunto de medidas antes do procedimento visando a otimização dos resultados obtidos, tais como:
 - Controlar e erradicar todo e qualquer foco infeccioso, sempre que possível;
 - Despistar e corrigir qualquer situação de desnutrição e de deficiência de oligoelementos e de vitaminas
 - Otimizar a terapêutica médica com redução ou suspensão de corticosteroides, quando possível;
 - Avaliar a necessidade de NE tanto pela sua ação anti-inflamatória e adjuvante da terapêutica médica pré-operatória como pela sua capacidade de melhorar o estado nutricional;
 - Desencorajar o consumo de tabaco;
 - Recomendar um programa dietético específico atendendo às características da doença;
 - Estabelecer de um programa de vacinação;
 - Promover a atividade física;
 - Ter em conta os efeitos laterais da terapêutica imunossupressora e biológica que possam interferir com a intervenção cirúrgica;
 - E, no caso de se tratar de uma doente grávida, rever a medicação, tentar evitar a cirurgia durante a gravidez e o tempo de amamentação e orientar a doente para um hospital apto a receber gestantes de risco.
- Desta forma poder-se-á proporcionar ao doente com DII a terapêutica mais adequada com a obtenção dos melhores resultados. ●●●

Correspondência

Nome: Marisa D. Santos

e-mail: marisadsantos@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088-1103.
2. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S et al. Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 36-46.
3. Bruining DH, Loftus EV. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 478-485.
4. Asakura H. [Guideline reviews: inflammatory bowel disease]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2002; 91: 692-708.
5. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 31-36.
6. Tottrup A, Norgard BM, Qvist N. Surgery rates in IBD. *Gut* 2015; 64: 187-188.
7. Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5532-5539.
8. Buskens C, Bemelman W. Waiting time in IBD surgery. *Colorectal Dis* 2017; 19: 961.
9. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011; 60: 1178-1181.
10. Tomaszczyk M, Zwemer DA. Spontaneous free perforation of the distal ileum in Crohn's disease: case study. *Int Surg* 2005; 90: S45-47.
11. Cirocco WC, Reilly JC, Rusin LC. Life-threatening hemorrhage and exsanguination from Crohn's disease. Report of four cases. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 85-95.
12. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 633-641.
13. Dayan B, Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3833-3838.
14. Hefaidh R, Cheikh M, Ennaifer R et al. Toxic megacolon complicating a first course of Crohn's disease: about two cases. *Clin Pract* 2013; 3: e24.
15. Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 587-596.
16. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1211-1232, vi.
17. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
18. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 409-412.
19. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Treatment of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a nationwide analysis of patterns and outcomes of care. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2013-2018.
20. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2283-2289.
21. Bafford AC, Coakley B, Powers S et al. The clinical impact of preoperative percutaneous drainage of abdominopelvic abscesses in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 953-958.
22. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H et al. Clinical features and management of duodenal fistula in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 171-174.
23. Fries W, La Malfa G, Costantino G et al. Combined approach with biologics and surgery for enterocutaneous fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 671-673.
24. Orangio GR. Enterocutaneous fistula: medical and surgical management including patients with Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2010; 23: 169-175.
25. Geltzeiler CB, Wieghard N, Tsikitis VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 320-330.
26. Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014.
27. Singh B, George BD, Mortensen NJ. Surgical therapy of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 988-992.
28. Dibley L, Czuber-Dochan W, Wade T et al. Patient Decision-Making About Emergency and Planned Stoma Surgery for IBD: A Qualitative Exploration of Patient and Clinician Perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 235-246.
29. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R et al. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 419-428.
30. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1040-1048.
31. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 24-30.



32. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667.
33. Waljee AK, Wiitala WL, Govani S et al. Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *PLoS One* 2016; 11: e0158017.
34. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 558-562.
35. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 868-877.
36. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T et al. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 662-668.
37. Yamamoto T, Shiraki M. The impact of preoperative biologic therapy on anastomotic complications after surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1521-1522.
38. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660.
39. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2570-2578.
40. Karp SM, Koch TR. Mechanisms of micronutrient deficiency. *Dis Mon* 2006; 52: 208-210.
41. Guagnozzi D, Gonzalez-Castillo S, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 479-488.
42. Ladd MR, Garcia AV, Leeds IL et al. Malnutrition increases the risk of 30-day complications after surgery in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Surg* 2018.
43. Forbes A, Escher J, Hebuterne X et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-347.
44. Hebuterne X, Filippi J, Schneider SM. Nutrition in adult patients with inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2014; 15: 1030-1038.
45. Molnar A, Csontos AA, Dako S et al. [Investigating the efficacy of nutrition therapy for outpatients with inflammatory bowel disease]. *Orv Hetil* 2017; 158: 731-739.
46. Anastasilakis CD, Ioannidis O, Gkiomisi AI, Botsios D. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality. *Digestion* 2013; 88: 193-208.
47. Critch J, Day AS, Otley A et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 298-305.
48. Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 231-242.
49. Alastair F, Emma G, Emma P. Nutrition in inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 571-580.
50. Buchman TG, Bulkley GB. Current management of patients with lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 651-664.
51. Hu D, Ren J, Wang G et al. Exclusive Enteral Nutritional Therapy Can Relieve Inflammatory Bowel Stricture in Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol* 2014.
52. C. F. Donnellan LHYaSL. Nutritional management of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2013; 6: 231-242.
53. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005984.
54. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 187-198.
55. Nguyen DL, Parekh N, Bechtold ML, Jamal MM. National Trends and In-Hospital Outcomes of Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Parenteral Nutrition Support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014.
56. Karp SM, Koch TR. Micronutrient supplements in inflammatory bowel disease. *Dis Mon* 2006; 52: 211-220.
57. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ et al. Effects of a Structured Exercise Program on Physical Activity and Fitness in Colon Cancer Survivors: One Year Feasibility Results from the CHALLENGE Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 969-977.
58. Codella R, Luzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 331-341.
59. Frolkis AD, de Bruyn J, Jette N et al. The Association of Smoking and Surgery in Inflammatory Bowel Disease is Modified by Age at Diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e165.
60. Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR et al. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 61-70.
61. Furderer T, Manton G, Heyd B. Emergency surgery for intestinal obstruction revealing ileal Crohn's disease (CD) during pregnancy. *BMJ Case Rep* 2015; 2015.
62. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
63. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124.
64. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1736-1750.
65. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.
66. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, van der Woude CJ. Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1285-1292 e1281.
67. van der Woude CJ, Kanis SL. Preconceptional Counselling of IBD Patients. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 871-872.
68. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 881-895.
69. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor alpha Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 979-988.
70. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-223; quiz 224.
71. Hacker FM, Whalen PS, Lee VR, Caughey AB. Maternal and fetal outcomes of pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 568 e561-565.
72. Hudson M, Flett G, Sinclair TS et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237.
73. Sanchez-Tembleque MD, Corella C, Perez-Calle JL. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1354-1358.
74. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-468.
75. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
76. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res* 2018; 11: 215-226.
77. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
78. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
79. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337-346 e310.
80. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 945-965.
81. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C et al. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 216-225.
82. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.