

Manifestações do trato gastrointestinal superior em pacientes com doença inflamatória intestinal atendidos em serviço de referência em Salvador – BA

Upper gastrointestinal tract manifestations in inflammatory bowel disease patients from one reference service in Salvador – BA

ISAAC NERI DE NOVAIS SILVA¹, VIVIANE GOMES NÓBREGA¹, JULIANA SILVA¹, BEATRIZ SILVA BRITO¹, MARIA CAROLINA SILVA MARTINS DA SILVA¹, ANDREA MAIA PIMENTEL², FLORA MARIA FORTES², JACIANE MOTA², NEOGÉLIA PEREIRA DE ALMEIDA², VALDIANA CRISTINA SURLO², GENOILE OLIVEIRA SANTANA³

RESUMO

Introdução: A Doença Inflamatória Intestinal (DII) se manifesta em duas principais formas: doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). O quadro clínico clássico da DII compreende dor abdominal, diarreia e perda ponderal. Além da apresentação habitual, os pacientes podem apresentar, no decorrer da doença, manifestações do trato gastrointestinal superior (TGS) como: dispepsia, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, pirose, náuseas, regurgitação, aftas orais, vômitos, disfagia, odinofagia e hematêmese. **Objetivo:** Descrever as manifestações do TGS em pacientes com DII em um centro de referência da Bahia. **Métodos:** Estudo transversal realizado no período de julho de 2015 a agosto de 2016 no ambulatório de DII do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS). A coleta de dados foi por um questionário objetivo e revisão de prontuários. Foram avaliadas variáveis do ponto de vista epidemiológico e clínico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos. As variáveis foram analisadas utilizando o pacote estatístico SPSS versão 21.0. **Resultados:** Foram incluídos 306 pacientes. O sexo feminino foi mais prevalente tanto na DC (63,1%) quanto na RCU (60,6%). Dos 306 pacientes analisados, 141 tinham diagnóstico de DC e 165 tinham diagnóstico de RCU. Da amostra total, 58,5% apresentaram alguma manifestação do TGS, sendo a frequência semelhante entre DC e RCU. **Conclusões:** Mais da metade dos pacientes com DII apresentou pelo menos

uma manifestação do TGS, sendo que as manifestações mais frequentes foram: pirose, dor epigástrica, dispepsia e plenitude pós-prandial. DC e RCU apresentaram frequências semelhantes dessas manifestações. Estes sintomas devem ser atentamente questionados, pois é fundamental o seu reconhecimento precoce para o manejo adequado.

Unitermos: Doença Inflamatória Intestinal, Trato Gastrointestinal Superior, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa.

SUMMARY

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) manifests itself in two main forms: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The classic clinical presentation of IBD includes abdominal pain, diarrhea and weight loss. In addition to the usual presentation, patients may present upper gastrointestinal tract (UGT) manifestations such as: dyspepsia, epigastric pain, postprandial fullness, heartburn, nausea, regurgitation, oral thrush, vomiting, dysphagia, odynophagia and hematemeses. **Objective:** To describe the manifestations of the UGT in patients with IBD at a reference center in Bahia. **Methods:** A cross-sectional study conducted from July 2015 to August 2016 at the Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) - IBD unit. Data collection was made by an objective ques-

1. Acadêmicos do Curso de Medicina – Universidade do Estado da Bahia (UNEB) 2. Médicas Gastroenterologistas – Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) 3. Professora do Curso de Medicina da UNEB e Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal da Bahia (UFBA). **Endereço para correspondência:** Genoile Oliveira Santana - Rua Pituba (Lote Alphaville Salvador), 138 - Edifício Arboretto - Apto. 505 - Salvador -BA - CEP 41701-025/e-mail: genoile@uol.com.br. **Recebido em:** 03/12/2016. **Aprovado em:** 13/01/2017.

tionnaire and review of medical records. Variables from epidemiological and clinical point of view were evaluated. The study was approved by the Research Ethics Committee of the HGRS (Salvador - BA). Variables were analyzed using the statistical package SPSS version 21.0. Results: We evaluated 306 patients. Female gender was more prevalent in both CD (63.1%) and UC (60.6%). Of the 306 patients analyzed, 141 had been diagnosed with CD and 167 with UC. Of the total sample, 58.5% had some manifestation of the UGT, being similar between CD and UC. **Conclusion:** More than half of patients with IBD presented at least one manifestation of the UGT, and the most frequent were: heartburn, epigastric pain, dyspepsia and postprandial fullness. CD and UC presented similar frequencies of these manifestations. These symptoms should be carefully questioned, as it is fundamental their early recognition for the adequate management of these patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Upper Gastrointestinal Tract, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de doenças caracterizado por um processo inflamatório crônico, com potencial de gravidade. Elas prejudicam significativamente a qualidade de vida, requerem atenção médica contínua e representam um grande ônus para o sistema de saúde em geral. Possuem etiopatogênese multifatorial determinada pela interação de fatores genéticos, ambientais, microbiota intestinal e resposta imunológica.

Existem duas formas principais de apresentação da DII: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU).

A RCU é caracterizada pela inflamação difusa da mucosa limitada ao reto e cólon, sendo classificada de acordo com a extensão máxima da inflamação verificada pela colonoscopia, podendo ser dividida em distal (proctite) e doença mais extensa (colite esquerda e colite extensa).^{1,2,3} A região retal está comprometida em aproximadamente 95% dos casos de RCU e pode estender-se proximalmente até envolver todo o intestino grosso.⁴

Já a DC é caracterizada por focos de inflamação transmural que podem afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a mucosa oral até o ânus e região perianal; entretanto, os locais mais acometidos são o íleo terminal e o cólon proximal.^{1,2,5,6} É singular da doença de Crohn, o envolvimento segmentar da inflamação, salteado por áreas de mucosa preservadas. Pode ser classificada de acordo com a idade ao diagnóstico, localização (íleal, ileocolônica, colônica e trato gastrointestinal superior - TGS) ou pelo padrão de comportamento da doença (inflamatória, estenosante ou fistulizante/

penetrante), podendo haver mudança de padrão ao longo da evolução da doença.⁷

Os sintomas variam de leve a grave durante as recaídas, e podem diminuir ou desaparecer durante as remissões. O diagnóstico da doença é confirmado por avaliação clínica e uma combinação de investigações baseadas em sorologia, endoscopia, radiologia e histologia.^{8,9}

As manifestações clínicas da RCU e da DC são variáveis e dependem da localização e extensão anatômica das lesões, da atividade e gravidade da doença. Os pacientes podem apresentar várias formas clínicas da doença, que podem ter associação com manifestações sistêmicas e extraintestinais. O quadro clínico clássico da DII compreende dor abdominal, diarreia e perda ponderal.^{10,11} Além das manifestações clínicas habituais, são descritos sintomas relacionados ao TGS, como: dispepsia, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, pirose, náuseas, regurgitação, aftas orais, vômitos, disfagia, odinofagia e hematêmese.

O presente estudo tem o objetivo de avaliar as manifestações do TGS em pacientes com DII acompanhados em um ambulatório de referência.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), parecer número 1.115.522/2015 - CEP/HGRS. Realizou-se estudo descritivo e transversal no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do HGRS, que é centro de referência em DII do Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo - PEMAC da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

Foram realizadas entrevistas e análise de dados dos prontuários com levantamento de características epidemiológicas, clínicas e de manifestações do TGS de todos os pacientes com diagnóstico de DII atendidos no período de julho entre 2015 e agosto de 2016. A coleta de dados foi realizada por equipe de estudantes com a supervisão das médicas assistentes durante o atendimento aos pacientes.

Foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes com idade superior a 18 anos e em condições de responder ao questionário do estudo. Foram excluídos os pacientes que se recusaram a responder às questões formuladas e aqueles com diagnóstico de Colite Não Classificada (CNC).

Foram feitas as análises da média e desvio padrão das variáveis numéricas e da frequência para as variáveis categóricas, utilizando o pacote estatístico SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

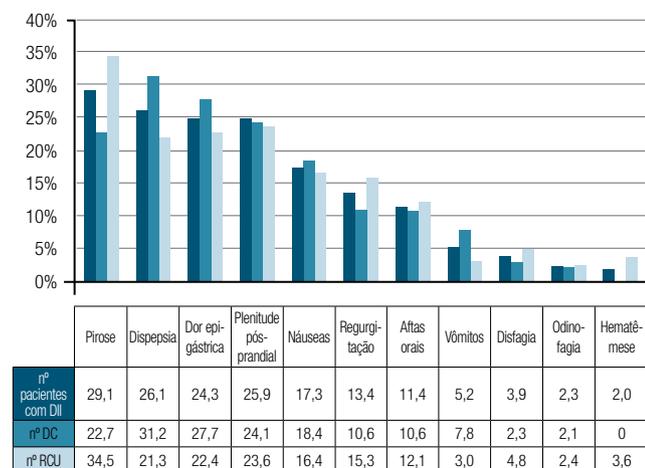
Foram avaliados 306 pacientes, sendo 191 (62%) do sexo feminino. A DC teve média de idade ao diagnóstico e média de idade do início dos sintomas menor que a RCU, porém teve maior média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Dos 306 pacientes analisados, 141 (46%) tinham o diagnóstico de DC e 165 (54%), o diagnóstico de RCU. As características epidemiológicas dos pacientes são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Características epidemiológicas de pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Doença de Crohn n= 141		Retocolite Ulcerativa n=165	
Sexo n (%)			
Feminino	89 (63,1%)	Feminino	102 (61,8%)
Masculino	52 (36,9%)	Masculino	63 (38,2%)
Idade do diagnóstico (em anos)			
Média	36	Média	38
Variação	13 - 78	Variação	16-78
Idade do início dos sintomas (em anos)			
Média	33	Média	36
Variação	9-78	Variação	3-77
Média de tempo para o diagnóstico (em meses)			
28 (DP +/- 48)		19 (DP +/- 46)	

Da amostra total, 179 (58,5%) pacientes apresentaram alguma manifestação do TGS. As frequências de manifestações do TGS estão apresentadas na figura 1.

Figura 1. Frequência das manifestações do TGS em pacientes com DII avaliados em unidade de Referência - Salvador BA (2015-2016).



A classificação de Montreal para DC encontra-se na tabela 2.

Tabela 2. Classificação de Montreal em pacientes com DC em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Idade ao diagnóstico (A)	n (%)
< 16 anos (A1)	11 (7,9%)
17 a 40 anos (A2)	83 (59,7%)
> 40 anos (A3)	44 (31,7%)
Localização (L)	n (%)
Íleal (L1)	25 (18,7%)
Colônica (L2)	55 (41,0%)
Ileocolônica (L3)	49 (36,6%)
TGS(L4) Isolada	-
L4 associado a L1	01 (0,7%)
L4 associado a L2	01 (0,7%)
L4 associado a L3	03 (2,2%)
Comportamento (B)	n (%)
Inflamatória (B1)	54 (39,7%)
Estenosante (B2)	17 (12,5%)
Penetrante (B3)	11 (8,1%)
B1 associado a p	24 (17,6%)
B2 associado a p	12 (8,8%)
B3 associado a p	18 (13,2%)

As frequências de manifestações do TGS de acordo com a localização da DC estão descritas na tabela 3.

Tabela 3. Frequência de sintomas do TGS de acordo com a localização, segundo a Classificação de Montreal em pacientes com DC em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Localização	Frequência de sintomas do TGS - n (%)
Íleal (L1)	18/25 (72%)
Colônia (L2)	23/55 (41,8%)
Ileocolônica (L3)	25/49 (51%)
TGS (L4) Isolada	-
L4 associado a L1	1/1 (100%)
L4 associado a L2	0/1 (-)
L4 associado a L3	0/3 (-)

A classificação de Montreal bem como as frequências dos sintomas do TGS nos pacientes avaliados com RCU aparecem na tabela 4.

Tabela 4. Frequência de sintomas do TGS de acordo com a extensão, segundo a Classificação de Montreal em pacientes com RCU em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Localização	n (%)	Sintomas de acordo com localização
Proctite	27 (17,9%)	16/27 (59,3%)
Colite esquerda	67 (44,4%)	45/67 (67,2%)
Colite extensa	57 (37,7%)	33/57 (57,9%)

A análise da apresentação dos sintomas do TGS de acordo com a atividade da doença, avaliada utilizando o Índice de Harvey-Bradshaw, encontra-se na tabela 5.

Tabela 5. Frequência de sintomas do TGS de acordo com atividade da doença na DC, utilizando o Índice de Harvey-Bradshaw em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Sintoma	Remissão n (%) n=89	Leve a moderada n (%) n=38	Moderada a grave n (%) n=5
Disfagia	-	04 (10%)	01 (20%)
Odinofagia	-	02 (5%)	01 (20%)
Regurgitação	08 (8,9%)	06 (15%)	01 (20%)
Aftas orais	07 (7,8%)	06 (15%)	02 (40%)
Hematêmese	-	-	-
Pirose	22 (24,4%)	07 (17,5%)	02 (40%)
Dor epigástrica	18 (20%)	19 (47,5%)	02 (20%)
Plenitude pós-prandial	13 (14,4%)	19 (47,5%)	02 (40%)
Dispepsia	19 (21,1%)	24 (60%)	02 (40%)
Náuseas	12 (13,3%)	11 (27,5%)	02 (40%)
Vômitos	02 (2,2%)	08 (20%)	01 (20%)

Em relação à RCU, a análise foi realizada comparando apresentação de sintomas do TGS com a atividade da doença de

acordo com o Índice de Lichtiger. As frequências de sintomas do TGS de acordo com a atividade encontram-se na tabela 6.

Tabela 6. Frequência dos sintomas segundo a atividade da doença na RCU de acordo com o Índice de Lichtiger em centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2015-2016).

Sintoma	Remissão (%) n=116	Leve a mod. (%) n=42	Colite Grave (%) n=5
Disfagia	04 (3,4%)	04 (9,3%)	-
Odinofagia	01 (0,8%)	03 (7%)	-
Regurgitação	13 (10,9%)	12 (27,9%)	01 (20%)
Aftas orais	11 (9,2%)	07 (16,3%)	02 (40%)
Hematêmese	03 (2,5%)	03 (7%)	-
Pirose	33 (27,7%)	21 (48,4%)	02 (40%)
Dor epigástrica	18 (20%)	19 (47,5%)	03 (60%)
Plenitude pós-prandial	19 (16%)	16 (37,2%)	04 (80%)
Dispepsia	16 (13,4%)	18 (41,9%)	02 (40%)
Náuseas	12 (10,1%)	13 (30,2%)	02 (40%)
Vômitos	02 (1,7%)	01 (2,3%)	02 (40%)

DISCUSSÃO

As manifestações classicamente descritas em pacientes com DII envolvem sintomas intestinais, porém, em alguns casos, sintomas do TGS surgem como queixa importante. Estes sintomas são pouco descritos e merecem uma melhor avaliação, uma vez que podem comprometer a ingestão de nutrientes, qualidade de vida, estado nutricional, entre outros. Este estudo reveste-se de importância no sentido de melhor caracterizar esses sintomas, tão pouco abordados neste grupo de pacientes. Chama atenção a elevada frequência de sintomas gastrointestinais encontrada nos pacientes com DII no presente estudo. Cabe salientar que foram analisados diversos sintomas que não foram avaliados em outros estudos, além de incluir pacientes sem diagnóstico definido de acometimento ou não do TGS no momento do questionário.

Diversos estudos mostram que o acometimento do TGS em pacientes com suspeita de DC varia de 1 a 5%. Um terço dos pacientes com DC gastroduodenal não apresenta envolvimento do intestino delgado ou cólon no momento do diagnóstico, se desenvolve com o passar do tempo. A forma mais comum é o envolvimento contíguo de antro, piloro e duodeno.¹² No nosso estudo, a frequência de envolvimento comprovadamente do TGS foi de 3,6%. Destes, 20% apresentaram algum sintoma do TGS.

Dentre as manifestações do TGS descritas, as que apresentaram maior frequência foram: pirose, plenitude pós-prandial e dispepsia. É interessante comentar que, no nosso estudo, apesar da frequência elevada de manifestações do TGS, o número de pacientes com diagnóstico confirmado de acometimento do TGS foi de apenas 5 pacientes.

De acordo com Teixeira e Gama, as manifestações clínicas relacionadas com esôfago, estômago e duodeno na DC são raras e ocorrem de acordo com a área acometida. Os sintomas mais comuns são dor abdominal na região epigástrica, dispepsia, frequentemente associada com anorexia, náuseas, vômitos e perda de peso. O comprometimento do esôfago na DC pode manifestar-se com disfagia por conta de estenose, odinofagia e pirose. Em casos mais avançados, podem surgir fístulas esofagobrônquicas ou esofagogástricas.^{13,14}

No presente trabalho, os sintomas mais comuns do TGS estão de acordo com os citados por Teixeira e Gama. Entretanto, se apresentam com maior frequência, deixando de serem caracterizados como raros em nossos pacientes diagnosticados com DC. Um ponto importante a ser destacado é que, no estudo de Teixeira e Gama, os sintomas relatados foram analisados em pacientes com DC e envolvimento do TGS concomitante. Já em nosso estudo, a alta frequência dos sintomas foi evidenciada em pacientes com DC de maneira geral através do relato dos pacientes.

Muitos pacientes com doença gastroduodenal são diagnosticados inicialmente com doença ileocolônica, e o envolvimento gastroduodenal é diagnosticado posteriormente. Nugent relatou que 46 de 89 pacientes (52%) tinham documentado doença distal antes do desenvolvimento da doença em TGS. Náuseas, vômitos e dor epigástrica são os sintomas típicos em pacientes com DC gastroduodenal, o que pode facilmente confundir o diagnóstico.^{15,16} Os sintomas podem ser pouco valorizados ou erroneamente atribuídos a outras condições clínicas ou a um efeito colateral da terapia farmacológica.¹⁷

O presente estudo está de acordo com os sintomas considerados por Nugent como principais. Dispepsia e dor epigástrica foram os mais frequentes, entretanto náuseas e vômitos apresentaram frequências elevadas.

O estudo de Loftus e colaboradores relata que a maioria dos pacientes com DC e envolvimento gastroduodenal é assintomática.¹⁸ E quando sintomáticos, a maior parcela dos pacientes se apresenta com dor epigástrica.^{18,19,20} Se ocorrer dor persistente, náuseas e vômitos, os achados são sugestivos de obstrução da saída gástrica devido à formação de estenose gastroduodenal.¹⁹

No presente estudo, mais da metade (53,2%) dos pacientes com DC já apresentaram algum sintoma do TGS. Esses pacientes apresentaram sintomas sem, no entanto, comprovação até inclusão no estudo da presença de doença em TGS. Possivelmente, a ausência de queixas e relatos dos sintomas durante a consulta com o médico assistente levou à falta de investigação do TGS pois, segundo o Consenso Europeu do ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), não há indicação para realização de endoscopia digestiva alta de rotina em pacientes sem queixas de sintomas do TGS.

Neste estudo, a frequência observada de sintomas do TGS são semelhantes entre RCU e DC, independentemente da DC ter envolvimento do TGS ou não. Alguns estudos salientam que pacientes com DC e comprometimento gástrico podem apresentar-se assintomáticos ou com sintomas leves, simulando gastrite e alterações endoscópicas discretas, como úlceras aftoides. A doença avançada manifesta-se com vômitos e perda de peso.²¹ Observamos que, independentemente do nível de atividade da doença, a frequência de vômitos aumentou cerca de 10 vezes quando os pacientes em atividade de doença são comparados aos pacientes em remissão.

As aftas na cavidade oral são consideradas distúrbios da reatividade mucosa, resultantes de modificações sistêmicas inflamatórias que decorrem da atividade da doença.²² Cinco a 10% dos doentes apresentam aftas durante a fase ativa da doença intestinal.²³ É válido destacar a alta frequência de aftas nos pacientes avaliados com DC. As maiores frequências de aftas orais foram registradas nos pacientes com a doença em atividade. Os pacientes que estavam em atividade leve a moderada apresentaram 2 vezes mais aftas orais que os pacientes em remissão. Já os pacientes em atividade moderada a grave, apresentaram 5 vezes mais aftas que aqueles em remissão.

No que se refere à RCU, são escassos os dados com relação às manifestações do TGS. A RCU é considerada limitada ao cólon e reto; no entanto, existem vários relatos de casos que mostram o envolvimento gastrointestinal superior. Alguns estudos sugerem que a inflamação da RCU pode estar associada ao TGS, principalmente no estômago.¹² No presente estudo chama atenção a elevada frequência de sintomas do TGS em pacientes com RCU em tudo semelhante aos pacientes com DC. Existem variadas manifestações no curso natural da RCU. No entanto, duodeno não é considerado geralmente órgão-alvo da RCU. Inflamação do TGS na RCU sugere a neces-

sidade de mais estudos para determinar se o duodeno é ou não um órgão-alvo na RCU, especialmente em condições livres de corticosteroides.²⁴

K. Hori *et al* realizaram estudo prospectivo em que avaliaram alterações do TGS em 250 portadores de RCU, sendo identificadas alterações em 19 deles (17,6%), todos eles portadores de colite extensa. Estes dados sugerem que a inflamação na RCU não é restrita ao intestino grosso.²⁵ Os dados apresentados no estudo de K. Hori *et al* em relação ao envolvimento do TGS em pacientes portadores de RCU foi semelhante aos achados de nosso estudo, apesar de ter sido um estudo com levantamento de sintomas clínicos. Com uma pequena variação nas frequências, a ordem de acometimento de acordo com a localização foi: colite esquerda, proctite e colite extensa. Possivelmente outros fatores, que não a localização, contribuíram para este achado.

No nosso estudo, a frequência de manifestações do TGS foi elevada. Alguns aspectos são dignos de atenção especial. Na RCU foi observado o mesmo padrão na frequência de aftas orais quando comparado com DC. Os sintomas esofágicos não foram frequentes na colite grave, observando apenas 1 caso com regurgitação. Em relação à presença de vômitos, houve uma frequência pequena nos pacientes em remissão e atividade leve, enquanto nos pacientes com colite grave observou-se uma frequência elevada. Porém, o pequeno número de pacientes com colite grave em nossa amostra não permite uma análise mais apurada desse achado. Em relação à pirose, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, dispepsia e náuseas, a frequência de manifestações do TGS foi baixa em pacientes com remissão. Entretanto, observamos uma elevação importante nos indivíduos com a doença em atividade, independentemente de ser leve, moderada ou grave.

O presente estudo buscou descrever de maneira pioneira e detalhada a presença de sintomas relacionados ao TGS em pacientes com DII, chamando atenção o achado de elevada frequência destes sintomas tanto em DC quanto em RCU. Por tratar-se de um estudo de corte transversal, no qual a Endoscopia Digestiva Alta não foi incluída na metodologia, possivelmente temos uma limitação caracterizada pela falta do estudo endoscópico para confirmar ou não o acometimento do TGS. É necessário salientar a importância do questionamento por equipes que assistem pacientes com DII em relação à presença ou não dos sintomas do TGS, ainda pouco valorizados e possivelmente pouco relatados de maneira espontânea.

REFERÊNCIAS

1. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 354-377.
2. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607.
3. 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;19:5-36.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501-24.
5. Van Assche G, Gignassa a, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4:7-27.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, 2010.
7. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
8. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004, 53 (Suppl.5): V1-16.
9. Sipahi AM, Quadro clínico e diagnóstico da doença inflamatória intestinal. In: Quilici FA, Damião AOMC, Sipahi AM, Zaltman C, Flavio S, Magaly GT (eds.). Guia prático – Doença inflamatória intestinal. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
10. Sipahi AM, Santos FM. Doença Inflamatória Intestinal. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (eds.) Clínica Médica. Barueri: Manole, 2009.
11. Sipahi AM. Damião AOM. Doença inflamatória intestinal: retocolite ulcerativa inespecífica e doença de Crohn. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. Condutas em gastroenterologia. São Paulo: Revinter, 2004.
12. Hori, K., Ikeuchi, H., Nakano, H. et al. *J Gastroenterol* (2008) 43: 193. doi: 10.1007 / s00535-007-2143-8.
13. Teixeira MG, Gama AH. Doença de Crohneocolorretal. In: Cruz GMG (ed.). Coloproctologia: propedêutica nosológica. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
14. Teixeira MG, Gama AH, Pinotti HV. Doença de Crohn. In: Pinott. HW. Tratado de Clínica cirúrgica do aparelho digestivo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
15. Paget ET, Owens MP, Penington WO, et al: Massive upper gastrointestinal tract hemorrhage: A manifestation of regional enteritis of the duodenum. *Arch Surg* 104:397400, 1972.
16. Ross TM, Fazio VM, Farmer RG: Long-term results of surgical treatment for Crohn's disease of the duodenum. *Ann Surg* 1973;99:406, 1983.
17. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless TM, Hanauer SB, editors. *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001. pp. 421-423.
18. Loftus EV, Jr Upper gastrointestinal tract Crohn's disease. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2002;5:188-191.
19. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless TM, Hanauer SB, editors. *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001. pp. 421-423.
20. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:249-254.
21. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L. Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy*. 1980;12:288-294.
22. Harty S, Fleming P, Rowland M, Crushell E, McDermott M, Drumm B et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3:886-91.
23. Ruocco E, Cuomo A, Salerno R, Ruocco V, Romano M, BaroniA. Crohn's disease an its mucocutaneous involvement. *Skinmed* 2007; 6:179-85.
24. Terashima S 1 , Hoshino Y , Kanzaki N , Kogure H , Gotoh M. *J Clin Gastroenterol*. *Fev* 2001; 32 (2): 172-5.
25. Hori, K., Ikeuchi, H., Nakano, H. et ai. *J Gastroenterol* (2008) 43: 193. doi: 10.1007 / s00535-007-2143-8.