

OUTUBRO / DEZEMBRO 2007

ARTIGOS ORIGINAIS

Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: Prevalência e Correlação com o Diagnóstico, Extensão, Atividade, Tempo de Evolução da Doença

Extra-Intestinal Manifestations Crohn Disease and Ulcerative Rectocolitis: Prevalence na Correlation with Diagnosis, extension, Activity, Disease Evolution Time

ERODILHO SANDE MOTA¹, DESIDÉRIO ROBERTO KISS², MAGALY GÊMIO TEIXEIRA³, MARISTELA GOMES DE ALMEIDA⁴, FERNANDA DE AZEVEDO SANFRONT⁵, ANGELITA HABR-GAMA⁶, IVAN CECCONELLO⁷

¹ Mestrando pela FMUSP; ² Professor Livre-Docente pela FMUSP; ³ Professora Livre-Docente pela FMUSP; ⁴ Doutora pela FMUSP; ⁵ Mestre pela FMUSP; ⁶ Professora Livre-Docente pela FMUSP; ⁷ Professor Titular da FMUSP.

MOTA ES; KISS DR; TEIXEIRA MG; ALMEIDA MG; SANFRONT FA; HABR-GAMA A; CECCONELLO I. Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: Prevalência e Correlação com o Diagnóstico, Extensão, Atividade, Tempo de Evolução da Doença. *Rev bras Coloproct*, 2007;27(4): 349-363.

RESUMO: INTRODUÇÃO: Existe uma grande prevalência de manifestações extra-intestinais(MEI) em portadores de doença de Crohn(DC) e de retocolite ulcerativa(RCU), variando de 24 a 65%. **OBJETIVO:** Determinar a prevalência de MEI em RCU e DC, correlacionando com diagnóstico do tipo de doença inflamatória intestinal, extensão, tempo de evolução e atividade da doença. **MÉTODOS:** Mil pacientes foram avaliados no Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 1984 a 2004. Foram estudadas manifestações articulares, dermatológicas, oftalmológicas, urológicas, hepáticas, pulmonares e vasculares. **RESULTADOS:** Foram estudados 468 pacientes com DC(46,8%) e 532 com RCU(53,2%). Encontrados 627 pacientes (59,2% com RCU e 66,7% com DC) com pelo menos uma forma de MEI. A média de tempo de doença dos pacientes com MEI foi de 10 anos. As MEI foram mais frequentes após o início dos sintomas intestinais. **CONCLUSÕES:** Tanto na RCU quanto na DC, quanto maior a extensão da doença no cólon, maior a incidência de MEI. As manifestações urológicas foram mais frequentes na DC. As manifestações articulares e dermatológicas foram mais prevalentes no sexo feminino nos dois grupos. Manifestações hepáticas foram mais prevalentes na DC. As manifestações articulares, dermatológicas e vasculares tiveram correlação com a atividade da doença intestinal em ambos os grupos.

Descritores: 1. Enteropatias inflamatórias 2. Doença de Crohn 3. Proctocolite 4. Prevalência.

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais(DII) têm chamado a atenção da comunidade científica pela multiplicidade de manifestações no trato digestivo e pela sua incidência em ascensão(1,2,3,4,5,6,7,8). Em nosso meio, pode-se concluir que o mesmo esteja ocorrendo face ao crescente nú-

mero de publicações (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Sabe-se que estas DII não se limitam apenas a manifestações no aparelho digestivo, podendo causar sintomas em vários outros órgãos. Existe uma grande prevalência de manifestações extra-intestinais(MEI) em portadores de doença de Crohn(DC) e de retocolite

Trabalho realizado na Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências pela FMUSP. Pesquisa realizada com o auxílio do Medline.

Recebido em 06/09/2007

Aceito para publicação em 23/10/2007

ulcerativa(RCU), variando na literatura de 24 a 65%(29,32,33,34,35,36,37).

Estas alterações podem surgir antes dos sintomas intestinais, concomitante ou ulteriormente, podendo ou não ter relação com a atividade da doença intestinal.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são estudar a prevalência de manifestações extra-intestinais em retocolite ulcerativa e doença de Crohn; o predomínio de determinada MEI em relação ao tipo de DII; a correlação das MEI com a extensão da DII; a relação das MEI com o sexo e o momento de aparecimento das MEI em relação ao início dos sintomas intestinais.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes que participaram do estudo estão cadastrados no Ambulatório de Doenças Inflamatórias do Serviço de Cirurgia do Cólon, Reto e Ânus do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de setembro de 1984 até setembro de 2004. Os dados para a pesquisa foram colhidos retrospectivamente de mil protocolos que foram preenchidos em caráter prospectivo na primeira consulta do doente e atualizados em consultas subseqüentes.

Foi analisada a extensão do comprometimento intestinal nas doenças inflamatórias, sendo na RCU classificadas como Distal (envolvendo reto e/ou sigmóide), Hemicólon Esquerdo-HCE-(com envolvimento do reto, sigmóide, descendente e/ou 1/3 distal do transversos) e Universal (envolvendo o reto e todos os segmentos colônicos).

Na DC, a extensão da doença foi avaliada da seguinte maneira: Intestino Delgado-ID-(envolvimento

apenas do intestino delgado); Cólon-C-(acometendo exclusivamente o cólon); Perianal-PA-(envolvendo apenas a região perianal) e as combinações destas manifestações (Ex: ID+PA, ID+C, ID+C+PA, C+PA).

Foram estudadas as MEI articulares, dermatológicas, oftalmológicas, urológicas, hepáticas, pulmonares e vasculares. As MEI foram estudadas através de RX simples ou tomografia do tórax, ultra-sonografia ou tomografia do abdome, além de exames laboratoriais que avaliaram as funções renal, hepática, pancreática e testes de coagulação. Todos os doentes passaram por exame especializado com o oftalmologista.

Só foram considerados portadores de manifestações articulares os doentes soro-negativos para doença reumatológica.

Cento e nove pacientes que realizaram tratamento cirúrgico por via abdominal foram submetidos à biópsia hepática no intra-operatório.

A atividade da DII foi avaliada por um conjunto de critérios clínicos, corroborados por exames laboratoriais (medidas séricas de marcadores de atividade inflamatória-VHS e PCR) além de exames endoscópicos e radiológicos quando necessário.

Foi feita a análise descritiva de todas as variáveis do estudo. Para se verificar a associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de Qui-quadrado e o nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Entre os 1.000 pacientes estudados encontramos 468 com DC(46,8%) e 532 com RCU(53,2%). 441 eram do sexo masculino (228 com RCU e 213 com DC) e 559 do sexo feminino(304 com RCU e 255 com DC).

Os resultados encontrados quanto a distribuição da extensão da doença intestinal, são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Extensão da doença intestinal na RCU e DC.

Extensão(RCU)	Nº de pacientes(RCU)	Extensão(DC)	Nº de pacientes
Distal	184	ID	103
HCE	121	ID+PA	64
Universal	227	ID+C	64
Total	532	ID+C+PA	98
—	—	C	34
—	—	C+PA	98
—	—	PA	7
—	—	Total	468

Entre os pacientes estudados, foram encontrados 627 pacientes com pelo menos uma forma de manifestação extra-intestinal (315 com RCU e 312 com DC), distribuídos, como apresentado nas tabelas 2 e 3, de acordo com o diagnóstico e extensão da manifestação intestinal.

Pelo teste de comparação de duas proporções, pode-se observar que o grupo Universal difere do grupo Distal ($p < 0,01$), e o grupo Universal difere do grupo HCE ($p < 0,01$), mas o grupo Distal não difere do grupo HCE ($p = 0,34$), quando analisamos a proporção do número de doentes com MEI de acordo com a extensão da doença. Pode-se observar, pelo teste de comparação entre duas proporções, que a soma dos pacientes com acometimento exclusivo do ID e ID+PA difere da soma dos pacientes com envolvimento do ID+C e ID+C+PA ($p < 0,05$). A soma dos pacientes com acometimento exclusivo do ID e ID+PA difere da soma dos pacientes com envolvimento exclusivo do C e C+PA ($p < 0,05$). Entretanto, a soma dos pacientes com envolvimento do ID+C e ID+C+PA não difere da soma dos pacientes com envolvimento exclusivo do C e C+PA

($p > 0,05$). O que evidenciamos com isso é que a presença do envolvimento colônico foi estatisticamente significativo para uma maior incidência de MEI em DC.

A média de tempo de duração da doença inflamatória intestinal dos pacientes que tinham MEI foi de 10,23 anos (01-63), comparado a 7,89 anos (1-36) daqueles que não possuíam qualquer forma de MEI ($p < 0,05$).

Encontramos 489 pacientes com pelo menos algum tipo de manifestação articular. Foram 252 pacientes com RCU e 237 com DC como mostrado na tabela 4 e 5.

Analisando as manifestações dermatológicas, encontramos 68 pacientes com algum tipo de lesão correlacionada com a DII, sendo 36 com diagnóstico de RCU e 32 com DC. (tabelas 6 e 7)

Foram 10 pacientes com RCU, que apresentavam manifestações oftalmológicas e seis com DC como mostrado nas tabelas 8 e 9.

Quanto às manifestações urológicas na DII, encontramos 48 pacientes com RCU e 69 com DC como apresentado nas tabelas 10 e 11.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com retocolite ulcerativa e manifestações extra-intestinais de acordo com a extensão da doença intestinal.

Extensão	Nº total de pacientes	Nº de pacientes com MEI	(%)	Proporção de MEI X Nº de pacientes com RCU	(%)
Distal	184	91	49,5	91 / 315	28,9
HCE	121	79	65,3	79 / 315	25,1
Universal	227	145	63,9	145 / 315	46
Total	532	315	59,2	315 / 315	100

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com doença de Crohn e manifestações extra-intestinais de acordo com a extensão da doença intestinal.

Extensão	Nº total de pacientes	Nº de pacientes com MEI	(%)	Associação de grupos com MEI	(%)
ID	103	65	63,1	ID (+) ID+PA	61,67
ID+PA	64	38	59,4		
ID+C	64	40	62,5	ID+C (+) ID+C+PA	70,37
ID+C+PA	98	74	75,5		
C	34	23	67,6	C (+) C+PA	70,45
C+PA	98	70	71,4		
PA	7	2	28,6	—	—
Total	468	312	66,7	—	—

Tabela 4 - Distribuição das manifestações articulares em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Articular/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Artralgia	72	66	112	250
Sacroileíte	3	1	3	7
Espondilite anquilosante	—	—	2	2
Total de manifestações articulares	75	67	117	259

*07 pacientes apresentaram mais de um tipo de manifestação articular.

Tabela 5 - Distribuição das manifestações articulares em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Articular/Extensão	ID	ID+PA	ID+C	ID+C +PA	C	C+PA	PA	Total
Artralgia	41	28	57	59	18	49	2	254
Sacroileíte	3	1	4	5	3	3	—	19
Espondilite anquilosante	—	2	2	2	—	3	—	9
Total de manifestações articulares	44	31	63	66	21	55	2	282

*15 pacientes apresentaram mais de um tipo de manifestação articular.

Quando foram analisadas as manifestações hepatobiliares, na RCU encontramos 66 pacientes e na DC 70 pacientes (tabelas 12 e 13).

Sendo analisadas as manifestações pulmonares, dez pacientes com RCU apresentaram

alguma queixa, sendo a mais freqüente a bronquite(60%). Em 14 pacientes com DC houve algum tipo de manifestação pulmonar. A mais freqüente também foi bronquite (71,43%).(tabelas 14 e 15).

Tabela 6 - Distribuição das manifestações dermatológicas em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Dermatológica/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Eritema nodoso	4	4	12	20
Pioderma gangrenoso	—	2	14	16
Psoríase	1	—	2	3
Total de manifestações dermatológicas	5	6	28	39

*03 pacientes apresentaram mais de um tipo de manifestação dermatológica.

Tabela 7 - Distribuição das manifestações dermatológicas em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Dermatológica/Extensão	ID	ID+PA	ID+C	ID+C+PA	C	C+PA	Total
Eritema nodoso	—	2	2	3	—	9	16
Pioderma gangrenoso	1	1	—	6	1	4	13
Psoríase	—	1	1	—	—	1	3
Total de manifestações dermatológicas	1	4	3	9	1	14	32

Tabela 8 - Distribuição das manifestações oftalmológicas em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Oftalmológica/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Uveíte	4	1	1	6
Episclerite	—	1	1	2
Vitreíte	—	1	—	1
Amaurose	—	—	1	1
Conjuntivite	—	—	1	1
Total de manifestações oftalmológicas	4	3	4	11

*Um paciente apresentava duas manifestações oftalmológicas.

Tabela 9 - Distribuição das manifestações oftalmológicas em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Oftalmológica/Extensão	ID	ID+C	ID+C+PA	C+PA	Total
Uveíte	1	1	1	1	4
Glaucoma	—	—	—	1	1
Episclerite	—	—	—	1	1
Total de manifestações oftalmológicas	1	1	1	3	6

Foram identificados sete pacientes com RCU e manifestações vasculares, enquanto que no grupo de DC encontramos seis pacientes com estas manifestações.(tabelas 16 e 17)

Se formos estudar a frequência das manifestações extra-intestinais em cada tipo de doença inflamatória intestinal, encontramos o resultado apresentado no gráfico 1.

Tabela 10 - Distribuição das manifestações urológicas em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Urológica/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Litíase renal	16	7	20	43
Insuficiência renal	—	—	3	3
Fístulas êntero-vesicais	—	—	3	3
Nefroesclerose	1	—	—	1
Nefrite	1	—	—	1
Total de manifestações urológicas	18	7	26	51

*Três pacientes apresentavam mais de uma manifestação urológica.

Tabela 11 - Distribuição das manifestações urológicas em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Urológica/Extensão	ID	ID+PA	ID+C	ID+C+PA	C	C+PA	Total
Litíase renal	12	11	8	13	5	9	58
Fístulas êntero-vesicais	1	1	4	3	—	1	10
Insuficiência renal	1	—	—	1	—	1	3
Total de manifestações urológicas	14	12	12	17	5	11	71

*Um paciente apresentava mais de uma manifestação urológica.

Tabela 12 - Distribuição das manifestações hepatobiliares em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Hepatobiliar/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Colelitíase	10	5	9	24
Esteatose	8	9	7	24
Fígado reacional	1	1	6	8
Colangite esclerosante	1	—	6	7
Hepatopatia difusa	1	1	—	2
Fibrose Portal	—	1	1	2
Hipertensão portal+hepat.auto-imune	—	—	1	1
Hemangioma	—	1	—	1
Total de manifestações hepatobiliares	21	18	35	70

*Quatro pacientes apresentavam mais de uma manifestação hepatobiliar.

Tabela 13 - Distribuição das manifestações hepatobiliares em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Hepatobiliar/Extensão	ID	ID+PA	ID+C	ID+C+PA	C	C+PA	Total
Colelitíase	9	8	3	8	2	4	34
Esteatose	7	3	1	4	—	2	17
Fígado reacional	3	—	1	4	—	3	11
Fibrose periductal	2	—	—	4	1	3	10
Colangite esclerosante	1	—	1	1	1	—	4
Abscesso hepático	1	—	—	—	1	—	2
Cirrose	—	1	—	—	—	—	1
Total de manifestações hepatobiliares	23	12	6	21	5	12	79

*Nove pacientes apresentavam mais de uma manifestação hepatobiliar.

Nossos resultados mostram uma maior incidência de MEI em DC (66,7%) comparado aos doentes com RCU(59,2%), entretanto este dado não foi estatisticamente significativo($p>0,05$).

Entre os pacientes com manifestações urológicas, 48(41%) eram portadores de RCU e 69(59%) com DC ($p=0,009$). As outras manifestações estudadas, não tiveram diferença estatística significativa.

Quanto a distribuição das manifestações extra-intestinais por sexo em RCU, encontramos o seguinte: articular (M = 34,1% e F = 65,9%) $p<0,001$; dermatológica(M = 22,2% e F = 77,8%) $p<0,001$; oftalmológica (M = 40% e F = 60%) $p=0,65$; urológica (M = 43,8% e F = 56,2%) $p=0,31$; hepatobiliar (M = 40,9 % e F = 59,1%) $p=0,055$; pulmonar (M = 30% e F = 70%) $p=0,18$; e vascular

(M = 42,9 % e F = 57,1%) $p=0,97$, como demonstra o gráfico 2.

Nos pacientes com DC, encontramos a seguinte distribuição: articular (M= 36,7% e F = 63,3%) $p<0,001$; dermatológica (M = 34,4% e F = 65,6%) $p<0,001$; oftalmológica (M = 33,3% e F = 66,7%) $p=0,56$; urológica (M = 69,6% e F = 30,4%) $p<0,001$; hepatobiliar (M = 34,3% e F = 65,7%) $p<0,001$; pulmonar (M = 42,9% e F = 57,1%) $p>0,05$; e vascular (M = 33,3% e F = 66,7%) $p>0,05$, como demonstra o gráfico 3.

Foi analisado o período em que as MEI ocorreram em relação ao início da doença intestinal, sendo evidenciado que 40 dos pacientes apresentaram algum tipo de MEI anteriormente ao aparecimento das manifestações intestinais(mais evidente nas manifestações pulmonares), 56 concomitantes e 762 posteriores a es-

Tabela 14 - Distribuição das manifestações pulmonares em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Pulmonar/Extensão	Distal	HCE	Universal	Total
Bronquite	2	2	2	6
Nódulos pulmonares	—	1	—	1
Bronquiectasia	—	—	1	1
Cavitação Pulmonar	—	1	—	1
Derrame pleural	—	—	1	1
Total de manifestações pulmonares	2	4	4	10

Tabela 15 - Distribuição das manifestações pulmonares em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Pulmonar/Extensão	ID	ID+PA	ID+C	ID+C+PA	C	C+PA	Total
Bronquite	2	2	—	2	—	4	10
ASMA	1	—	—	—	1	—	2
Pneumopatia inespecífica	—	—	—	—	—	1	1
Dor torácica + derrame pleural	—	—	1	—	—	—	1
Total de manifestações pulmonares	3	2	1	2	1	5	14

tas (lembra-se que alguns pacientes apresentavam mais de um tipo de MEI). Em 430 pacientes com uma ou mais MEI, estas apareceram enquanto a doença intestinal estava em atividade (sendo mais freqüente nas manifestações articulares, dermatológicas,

oftalmológicas e vasculares) e em 59 pacientes com algum tipo de MEI, estas se instalaram após algum tipo de procedimento cirúrgico abdominal (visto com mais freqüência nas manifestações vasculares(ver tabela 18).

Tabela 16 - Distribuição das manifestações vasculares em retocolite ulcerativa de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Vascular/Extensão	Distal	Universal	Total
Trombose venosa	1	5	6
Vasculites	—	1	1
Total de manifestações vasculares	1	6	7

Tabela 17 - Distribuição das manifestações vasculares em doença de Crohn de acordo com a extensão da doença.

Manifestação Vascular/Extensão	ID	ID+C	ID+C+PA	C+PA	Total
Trombose venosa	1	—	2	1	4
Vasculites	1	1	—	—	2
Arterite de Takayasu	—	—	—	1	1
Total de manifestações vasculares	2	1	2	2	7

*Um paciente apresentava mais de uma manifestação vascular.

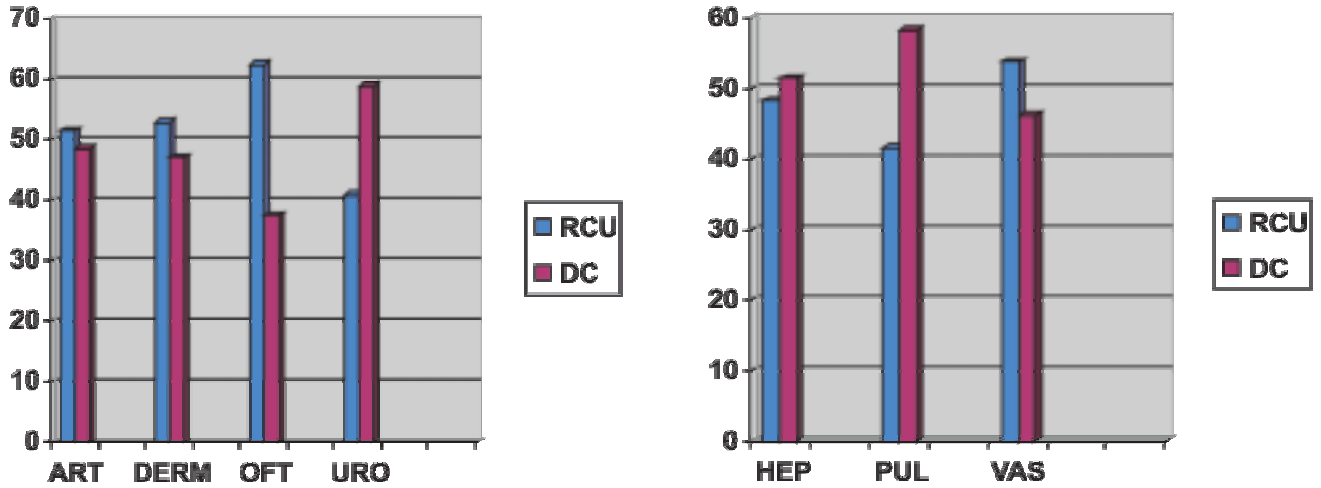


Gráfico 1 - Comparação entre a frequência de manifestações entre RCU e DC(%).

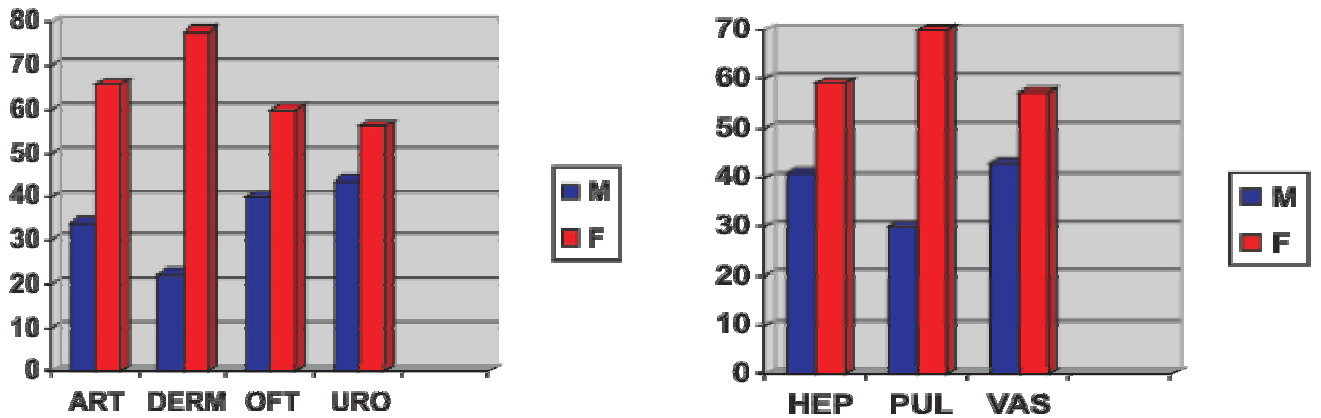


Gráfico 2 - Distribuição por sexo das MEI em RCU(%).

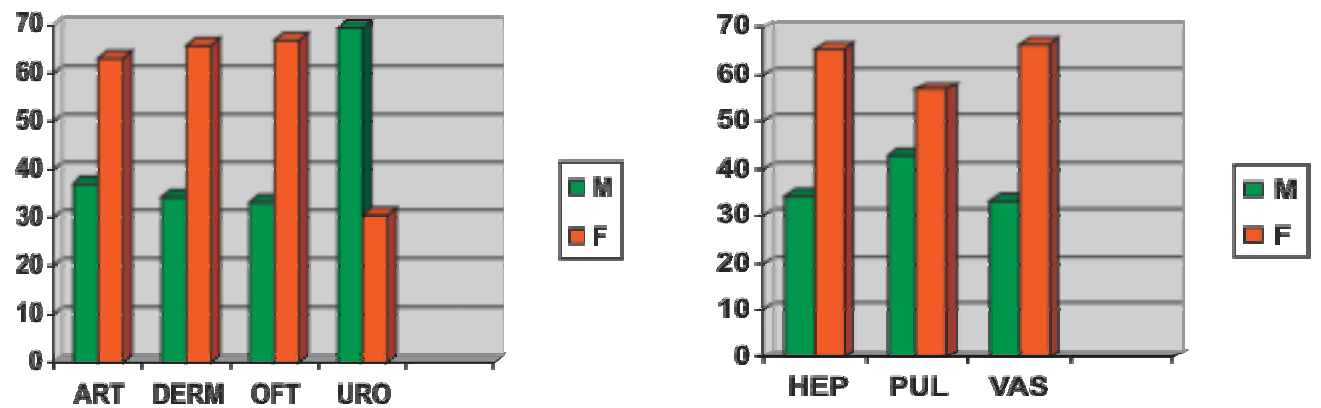


Gráfico 3 - Distribuição por sexo das MEI em DC(%).

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes por período em que surgiram as manifestações extra-intestinais e os sintomas intestinais e sua relação com a atividade da doença e com cirurgias abdominais.

RCU + CROHN	Anterior	Concomitante	Ulterior	Rel. com atividade	Rel. com cirurgia
Articular	6	46	432	333	21
Dermatológica	—	6	62	53	7
Oftalmológica	3	—	13	7	—
Urológica	8	2	107	19	14
Hepatobiliar	12	2	122	4	7
Pulmonar	10	—	14	7	3
Vascular	1	—	12	7	7
Total	40	56	762	430	59

5. DISCUSSÃO

É difícil determinar com exatidão a verdadeira incidência de MEI em RCU e DC, pois muitos estudos são retrospectivos e outros não consideram algumas doenças como MEI, fazendo com que haja uma grande divergência de incidência nos trabalhos publicados.(29,32,33,34,35,36,37)

Um dos primeiros estudos foi realizado por Greenstein et al.(1966), dividiram as MEI em três grupos: grupo A – incluindo lesões articulares, dermatológicas, oftalmológicas e da cavidade oral (sendo conhecidas como “colitis related”); grupo B – relacionado à fisiopatologia do intestino delgado (mal absorção, litíase renal, colelitíase e hidronefrose não calculosa); e grupo C – incluindo um grupo menor com complicações não-específicas (35)

Os autores observaram uma incidência de 45% de MEI do grupo A em portadores de RCU e 33% nos pacientes com DC (sendo mais freqüente quando havia envolvimento do cólon do que na enterite exclusiva – 55% X 23%).

Em nosso meio, Teixeira et al.(1989), analisando as MEI em 103 pacientes (37 com DC e 66 com RCU) durante um período de quatro anos, encontraram uma incidência de MEI em RCU de 54,55% e 64,86% em DC.(29)

Em nosso estudo, encontramos uma incidência de MEI em DII de 62,7%. Esta incidência elevada quando comparada a outros trabalhos pode ser explicada pelo maior tempo médio de seguimento destes doentes e a um maior número de MEI estudadas (articular, dermatológica, oftalmológica, hepatobiliar, urológica, vascular e pulmonar). Aliado a estes fatores, todos os

pacientes durante a admissão no protocolo, são questionados e investigados para a presença de MEI independente das queixas.

Entre os doentes com RCU e MEI, encontramos incidência mais elevada entre aqueles com maior envolvimento colônico (Distal-28,9% ; HCE-25,1% e Universal-46%).

Nos doentes com DC, houve maior incidência de MEI quando o cólon estava acometido com ou sem envolvimento do delgado (70,37% e 70,45% respectivamente) comparado apenas com envolvimento do delgado(61,67%).

Em relação ao sexo, dos 627 doentes que apresentavam algum tipo de MEI, 388(61,88%) eram femininos e, encontramos resultado semelhante quando analisado por tipo de DII, onde evidenciamos 59,62% do sexo feminino em DC e 64,12% em RCU(29).

As manifestações articulares ou osteomusculares são as mais freqüentes entre as MEI encontradas em pacientes com DC e RCU.

Estas, por sua vez, são divididas em dois grupos: as que acometem o esqueleto periférico e as que envolvem o esqueleto axial. Pode haver também associação entre estes dois grupos(20).

A incidência de acometimento articular periférico varia de 10,6 a 23%(1,35,20,38,39). Em nosso estudo encontramos uma incidência de 48,9%(RCU-51,5% e DC-48,5%), que pode ser explicada por um maior tempo de seguimento destes doentes, questionamentos freqüentes sobre manifestações articulares, além de diferenças na definição de artropatias entre os trabalhos publicados.

Em nossa casuística tivemos uma incidência de 0,37% de manifestações axiais nos pacientes com

DII, sendo 1,7% nos pacientes acometidos por RCU e 6% naqueles pacientes com DC. Encontramos relatos de incidência que variam de 1-43,1% (1,20,38,39,40). Estes trabalhos, que apresentam uma incidência maior de manifestações axiais, têm além do acompanhamento dos pacientes por um gastroenterologista, consultas frequentes com reumatologistas que diagnosticam esta manifestação com maior frequência, inclusive quando assintomáticas (1,39,40).

Avaliando individualmente a extensão da DII encontramos maior prevalência de manifestações articulares em RCU quanto maior o envolvimento colônico (Distal-40,76%, HCE-55,37% e UNIV-51,54%), coincidindo com as publicações de Teixeira et al. (1989) e Lakatos et al. (2003) (29,37), sendo o mesmo evidenciado nos pacientes com DC (43,1% - ID c/ ou sem PA; 74,1% - ID+C c/ ou sem PA; 52,2% - C c/ ou sem PA) e confirmadas por outros autores (35,37).

Poucas publicações relatam a prevalência destas manifestações quanto ao sexo. No presente trabalho, foi encontrado uma maior prevalência de manifestações articulares no sexo feminino tanto em RCU (masculino-16,2% e feminino-31,2%) quanto em DC (masculino-18,6% e feminino-32,1%).

Lakatos et al. (2003) encontraram em RCU uma incidência de manifestações articulares em 7,6% dos pacientes do sexo masculino e 9,3% do sexo feminino. Este mesmo autor observou uma incidência em DC de 18,4% no sexo masculino e 26,4% no feminino (37).

A incidência de manifestações dermatológicas varia de 5 a 15% nas séries estudadas (7,29,35). Na nossa casuística, encontramos incidência de 6,8% de lesões dermatológicas em DII, sendo 6,83% em DC e 6,76% em RCU. As mais frequentes foram eritema nodoso e pioderma gangrenoso, sendo encontrado também psoríase em ambos os grupos.

No nosso estudo, o eritema nodoso foi a manifestação dermatológica mais frequente nos pacientes com DII (3,6%), coincidindo com outros autores, porém não evidenciamos diferença de incidência de acordo com o tipo de DII, sendo 3,75% nos pacientes com RCU e 3,41% nos pacientes com DC.

Outros autores têm encontrado uma maior incidência de eritema nodoso em DC, como no trabalho de Veloso et al. (1996), onde foram avaliados 792 pacientes, e 8,4% dos pacientes com DC eram acometidos comparado a 3,2% dos doentes com RCU (41).

Lakatos et al. (2003), tentaram determinar a incidência de MEI em DII, correlacionando com a localização, tipo de DII e gênero mais acometido. Foi encontrado uma maior incidência de manifestações dermatológicas em DC (10,2%) do que em RCU (3,9%); estas manifestações foram mais comuns no sexo feminino em ambos os grupos e na RCU estas estavam mais frequentes quanto maior o envolvimento colônico (37).

No estudo atual evidenciamos uma frequência semelhante de manifestações dermatológicas em ambos os grupos. Nos pacientes com DC, aqueles que tinham acometimento colônico apresentaram um número maior de lesões cutâneas, enquanto que na RCU isto foi evidenciado quanto maior a extensão da doença no cólon, concordando com outros autores. Quanto ao sexo, evidenciamos uma frequência maior entre as mulheres em ambos os grupos e uma correlação positiva com a atividade da DII.

A verdadeira incidência de MEI oftalmológicas em DII é desconhecida, porém os relatos variam de 3,5 a 11,8% (7,35,42,43,44,45). Na nossa casuística, encontramos uma incidência de 1,87% e 1,28% respectivamente para RCU e DC, menor do que observado em outros trabalhos, mesmo com todos os pacientes sendo encaminhados para avaliação por especialista quando estes iniciam o acompanhamento ambulatorial, e quando apresentavam qualquer queixa associada.

As manifestações encontradas com maior frequência são uveíte, episclerite, conjuntivite, vitreíte e catarata (7,44,45).

A maioria dos pacientes que apresentam alterações oftalmológicas, já apresentou sintomas intestinais de DII, sendo raro estas precederem o diagnóstico de DII (44).

Ghanchi et al. (2003) observaram maior incidência em DC, quando o cólon estava envolvido, comparado ao acometimento ileal exclusivo (44). Na nossa casuística, dos seis pacientes com DC que tiveram manifestações oftalmológicas, cinco possuíam algum tipo de envolvimento colônico, enquanto apenas um tinha envolvimento exclusivo do intestino delgado.

Não observamos diferença quando analisadas as manifestações oftalmológicas quanto ao tipo de DII e ao sexo.

As alterações hepáticas comumente associadas a DII são: infiltração gordurosa, pericolangite, cirrose, hepatite crônica ativa, abscessos e anormalida-

des do trato biliar como carcinoma de vesícula e ducto biliar, colangite esclerosante, colelitíase, trombose de veia porta e de veias hepáticas(7,46,47).

A incidência de manifestações hepáticas em pacientes com DII varia de 5-95%(7,29,35,46,47,48,49). Em nossa casuística encontramos uma incidência de 14,9%, sendo 13,2% para RCU e 16,9% para DC. Esta grande discrepância observada nos trabalhos publicados se deve a falta de critérios pré-estabelecidos para a investigação sistemática de manifestações hepáticas, seja por alterações laboratoriais, exames radiológicos (USG, TC de Abdome, RNM), endoscópicos(CPRE) ou biópsias quando possível ou necessário. Além disso, alguns autores não consideram algumas alterações hepáticas como MEI nas DII.

Broomé et al.(1990) observaram que 50% dos pacientes com RCU e que não apresentavam alterações bioquímicas hepáticas, apresentavam algum tipo de alteração histológica(49). Bargiggia et al.(2003) evidenciaram anormalidades ultra-sonográficas em 55,1% dos pacientes com DII investigados sistematicamente(DC-54,3% e RCU-55,9%)(48).

No presente estudo, observamos uma maior frequência de manifestações hepatobiliares no sexo feminino em ambos os grupos, sendo mais significativo na DC. Isto também foi evidenciado por outros autores (7,29,37).

Várias manifestações extra-intestinais em DII tem sido descritas que acometem os rins e as vias urinárias, sendo relatada uma incidência que varia de 4-23% dos pacientes (7,29,35,50,51,52,53,54). Os mais acometidos são aqueles que já foram submetidos a ressecções intestinais ou ileostomia (7,35,50). As três complicações mais comuns são calculose do trato urinário, obstrução ureteral e fístulas vesicais. Estas acometem mais frequentemente os pacientes com DC grave e de longa duração. Cálculos renais também são encontrados em RCU com incidência acima de 5%.

Fístulas entero-vesicais em pacientes com DC são relativamente raras, com incidência variando 2-5% dos pacientes com DC, sendo mais frequentes em homens, com incidência superior a 4%(7). Por não possuir esta característica transmural, as fístulas entero-vesicais são mais raras na RCU, normalmente se apresentando como complicações de cirurgias abdominais.

Teixeira et al.(1989), em nosso meio, encontraram 13,59% de manifestações urológicas em pacientes com DC e RCU, sendo mais comum no sexo

masculino. A MEI mais frequente foi calculose, seguida de fístula êntero-vesical e hidronefrose.(29)

Nós encontramos uma incidência de 9,02% de manifestações urológicas em paciente acometidos por RCU e 14,74% naqueles com DC. Não observamos diferença na incidência de manifestações urológicas de acordo com a extensão da doença em ambos os grupos e não observamos diferença quanto ao sexo na RCU. Porém na DC houve uma maior incidência de manifestações urológicas nos pacientes do sexo masculino.

A incidência de eventos tromboembólicos em doença inflamatória intestinal está aumentada, variando de 2-10% o que significa três a quatro vezes maior que a população em geral(55,56,57,58,59).

Na casuística atual, encontramos uma incidência de manifestações vasculares em pacientes com DII de 1,4%(RCU-1,3% e DC-1,5%), sendo as mais frequentes a trombose venosa profunda, vasculites e um caso de arterite de Takayasu em paciente com DC.

Twig et al.(2005) observaram uma correlação positiva entre a atividade da DII e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos(58). Em nosso estudo, dos 14 pacientes com manifestações vasculares, sete tinham relação com a atividade da doença intestinal e sete com procedimentos cirúrgicos. Quanto ao sexo, não houve diferença de prevalência de manifestações vasculares em ambos os grupos. Encontramos maior número de manifestações vasculares na RCU quanto maior a extensão da doença colônica, e entre os pacientes com DC a incidência foi maior naqueles pacientes que apresentavam comprometimento colônico quando comparados com envolvimento do intestino delgado exclusivamente.

As doenças pulmonares são complicações raras da DII, sendo as mais frequentes a bronquite crônica, bronquiectasia, pneumonite intersticial, bronquiolite, vasculite pulmonar, bronquiolite obliterante com pneumonia, nódulos necróticos pulmonares, serosite e infiltrado pulmonar com eosinofilia. (60,61,62,63,64,65,66,67)

A incidência de manifestações pulmonares em DII permanece ainda desconhecida e difícil de determinar, pois muitos pacientes são avaliados por médicos fora do contexto da sua doença intestinal ou muitos anos após colectomia.(64) Herrlinger et al.(2002) encontraram uma incidência de alterações nas funções pulmonares de 39% dos pacientes com DC e 45% naqueles com RCU, onde os pacientes foram submetidos

à espirometria, e mensurada a capacidade de difusão do monóxido de carbono, comparados ao grupo controle.(62) A incidência global encontrada no nosso estudo foi de 2,4%, sendo 1,9% nos pacientes com RCU e 3,0% naqueles com DC.

Os sintomas pulmonares também podem ser causados pelas drogas utilizadas para o tratamento da doença intestinal, como sulfassalazina ou mesalazina, sendo que a primeira droga pode levar a infiltrado pulmonar intersticial com eosinofilia periférica e a segunda droga não tem um padrão de acometimento definido.(62,67)

A correlação entre as manifestações pulmonares e a atividade da DII não está ainda muito bem definida, entretanto, Wilcox et al. (1987) relatam uma forte correlação entre elas.(66) Na nossa casuística, sete pacientes dos vinte e quatro acometidos com alterações pulmonares apresentavam atividade da doença intestinal simultaneamente.

Muitos autores têm relatado uma correlação positiva do aparecimento de manifestações pulmonares em relação com procedimentos cirúrgicos intestinais, principalmente colectomias.(63,66) Nós só observamos isto em três pacientes do presente estudo.

Não observamos diferença na incidência de manifestações pulmonares quanto ao sexo nem quanto à extensão da doença intestinal em ambos os gru-

pos estudados, e estas manifestações surgiram com maior frequência após o surgimento dos sintomas intestinais, concordando com relatos de outros autores. (60,65)

6. CONCLUSÕES

1) A Incidência de MEI foi proporcional a duração da doença inflamatória intestinal e surgiram com maior frequência posteriormente ao início dos sintomas intestinais;

2) Das MEI estudadas, houve apenas predisposição maior das manifestações urológicas em DC, principalmente no sexo masculino;

3) As MEI foram diretamente proporcionais à extensão do envolvimento colônico na RCU;

4) As MEI foram mais frequentes na DC quando havia acometimento do cólon nestes pacientes;

5) As manifestações articulares e dermatológicas foram mais prevalentes no sexo feminino tanto na RCU quanto na DC. Na DC também houve maior prevalência de manifestação hepática no sexo feminino;

6) As manifestações articulares, dermatológicas e vasculares tiveram uma maior correlação com a atividade da doença intestinal em ambos os grupos.

ABSTRACT: INTRODUCTION: There is great prevalence of extra-intestinal manifestations (EIM) in Crohn's disease(CD) and ulcerative rectocolitis (UR), varying from 24 to 65%. **AIM:** To determine the prevalence of EIM in UR and CD, establishing a correlation with the diagnosis of the kind of intestinal inflammatory disease, extension, evolution time and disease activity. **METHODS:** One thousand patients were evaluated at the Hospital das Clínicas da FMUSP, along the 1984 to 2004 period. Articular, dermatological, ophthalmologic, urologic, hepatic, pulmonary and vascular manifestations were studied. **RESULTS:** 468 patients were studied with CD (46.8%) were studied and 532 with UR (53.2%). 627 patients found (59.2% with UR and 66.7% with CD) with at least one form of EIM. The average disease time of the EIM patients was of 10 years. EIM were more frequent after the beginning of the intestinal symptoms. **CONCLUSIONS:** Both in UR as in CD, the greater the extension of the disease in the colon, the greater is the EIM incidence. Urologic manifestations were more frequent in CD. Articular and dermatological manifestations were more prevalent in the feminine sex in both groups. Hepatic manifestations were more prevalent in CD. Articular, dermatological and vascular manifestations were related with the activity of the intestinal disease in both groups.

Key words: 1.Inflammatory enteropathy 2.Crohn's disease 3.Proctocolitis 4.Prevalence.

7. REFERÊNCIAS

1- Baeten D, De Keyser F, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16:537-49.

2- Blackstone MO, Nemchausky BA. Cholangiographic abnormalities in ulcerative colitis associated pericholangitis which resemble sclerosing cholangitis. *Am J Dig Dis.* 1978 ; 23:579-85.

3- Chalvardjian A, Nethercott JR. Cutaneous granulomatous vasculitis associated with Crohn's disease. *Cutis.* 1982 ;30:645-55.

- 4- Darnell A, Brullet E, Campo R, Donoso L. Liver abscesses as initial presentation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995 ;90:1363-4.
- 5- Domschke W, Klein R, Terracciano LM, Jung P, Kirchner T, Berg PA, Bianchi L. Sequential occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis type III in a patient with ulcerative colitis: a follow up study over 14 years. *Liver* 2000;20:340-5.
- 6- Ernst BB, Lowder CY, Meisler DM, Gutman FA. Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology.* 1991 ;98:1272-80.
- 7- Rankin G B. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Medical Clinics of North America* 1990; 74: 39-50.
- 8- Reis Neto JA, Reis Jr JA. Formas clínicas de apresentação da doença de Crohn. In:Habr-Gama A , Barone B. *Atualização em coloproctologia.* São Paulo: 1995.
- 9- Bonardi RA, Oliveira JR. Doença de Crohn anoretoperineal. In:Habr-Gama A, Barone B, editores. *Atualização em Coloproctologia.* São Paulo: 1995. p. 189-96.
- 10- Costa,A.C.T ; Bettarello,A. Editorial:Doença Inflamatória Crônica do Intestino e Risco de Câncer. *Revista do Hospital das Clínicas de São Paulo,* 1981;36:189-93.
- 11- Fiss E , Steinwaurz F , Vannucci AB , Succi CM. Derrame pleural: uma complicação extra-intestinal da doença de Crohn. *J. Pneumologia.* 2002; 28: 285-7.
- 12- Godoy,A.C. ; Habr-Gama,A. ; Mauro,E. Moléstia de Crohn primária do intestino grosso. *Revista Paulista de Medicina* 1965;66:273-80.
- 13- Habr-Gama A, Teixeira MG. Doença de Crohn do intestino delgado e do intestino grosso. In:Raia AA, Zerbini EJ. *Clínica Cirúrgica – Alípio Correia Netto.* 4a ed. São Paulo: Sarvier; 1988. p419-32.
- 14- Habr-Gama A. Doença de Crohn. In:Moreira H. *Atualização em Coloproctologia.* 1ª ed. Goiânia: Escaleno Ltda; 1992. p-145-56.
- 15- Jorge JMN, Habr-Gama A. Proctocolectomia total no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. In:Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia.* São Paulo: 1995. p-111-20.
- 16- Kotze,L.M.S. Doença de Crohn – Experiência pessoal. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1991; 11: 9-14.
- 17- Laudanna AA. Importância das doenças inflamatórias intestinais na gastroenterologia atual. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia.* São Paulo: 1995. p-1-7.
- 18- Lázaro da Silva,A. ; Melanazo,H.V ; Queiroz,E. ; Andrade,D.O. Doença de Crohn. *Revista Brasileira de Medicina* 1990; 47: 319-34.
- 19- Magalhães AFN. Doença de Crohn. In:*Gastroenterologia Clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A; 1988. p-653-63.
- 20- Moura-Filho GL, Ribeiro S. Manifestações articulares da doença inflamatória intestinal. *Arq Gastroenterol.* 1985; 22: 186-91.
- 21- Teixeira MG, Fergusson A. Uses and limitations of the Crohn's disease activity Index. *Arquivos de Gastroenterologia* 1979; 16: 67-72.
- 22- Teixeira MG, Habr-Gama A. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn intestinal. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia.* São Paulo: 1995. p-173-87.
- 23- Teixeira MG, Habr-Gama A, Netto CB. Estudo das características da doença de Crohn incidindo em pacientes com mais de 50 anos. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1995; 15: 72-4.
- 24- Teixeira MG, Habr-Gama A, Pinotti HW. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn do intestino delgado. *A.B.C.D. Arquivo Brasileiro Cirurgia Digestiva* 1987; 3: 113-6.
- 25- Teixeira MG, Habr-Gama A, Brunetti C, Kiss DR. Resultado do tratamento cirúrgico da enterite de Crohn. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1995; 15: 5-9.
- 26- Teixeira MG, Habr-Gama A, Pinotti HW. Doença de Crohn: manifestações ano-reto-perineais. *A.B.C.D. Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva* 1991; 6: 61-3.
- 27- Teixeira MG, Habr-Gama A, Rocha MES, Santos HAL, Oliveira ALP. Qualidade de vida dos doentes com doença inflamatória intestinal antes e após o tratamento cirúrgico. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1996; 16: 186-91.
- 28- Teixeira MG, Habr-Gama A, Takiguti C, Calache JE, Almeida MG, Teixeira WGI, Pinotti HW. Doença de Crohn exclusiva no intestino grosso: resultados do tratamento. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1998; 53: 61-7.
- 29- Teixeira MG, Netto CB, Gonçalves SR, Habr-Gama A, Pinotti HW. Manifestações extra-intestinais em 103 pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 1989; 16: 126-32.
- 30- Teixeira MG. *Tratamento cirúrgico da doença de Crohn.* São Paulo, 2000; Tese de Livre Docência USP.
- 31- Teixeira MG , Ponte ACA , Sousa M. Resultado precoce e tardio da anastomose ileoanal com reservatório ileal na retocolite ulcerativa. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 2003; 58: 193-8.
- 32- Allan RN. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol.* 1983;12:617-32.
- 33- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-22.
- 34- Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med.* 1988 ;148:297-302.
- 35- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore).* 1976 ;55:401-12.
- 36- Kozarek RA. Extracolonic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am Fam Physician.* 1987; 35: 205-11.
- 37- Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations

- of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2300-7.
- 38- Salvarani C, Vlachonikolis IG, van Der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, Olivieri I, Di Gennaro F, Politi P, Stockbrügger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1307-13.
- 39- Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A, Lubrano E, Oriente P. The arthritis of ulcerative colitis: clinical e genetic aspects. *The Journal of Rheumatology* 1992; 19:373-7.
- 40- Münch H, Purrmann J, Reis HE, Bertrams J, Zeidler H, Stolze T, Miller B, Korsten S, Cremers J, Strohmeyer. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology* 1986; 33:123-7.
- 41- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996; 23: 29-34.
- 42- Daum F, Gould HB, Gold D, Dinari G, Friedman AH, Zucker P, Cohen MI. Asymptomatic transient uveitis in children with inflammatory bowel disease. *Am J Dis Child.* 1979 ;133:170-1.
- 43- Geerards AJ, Beekhuis WH, Remeyer L, Rijneveld AJ, Vreugdenhil W. Crohn's colitis and the cornea. *Cornea.* 1997;16:227-31.
- 44- Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2003 ;48:663-76.
- 45- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10: 135-9.
- 46- Moura-Filho GL , Ribeiro S. Manifestações articulares da doença inflamatória intestinal. *Arq. Gastroenterol.* 1985; 22: 186-91.
- 47- Aitola P, Karvonen AL, Matikainen M. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Ann Chir Gynaecol* 1994;83:275-8.
- 48- Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut.* 1994 ;35:84-9.
- 49- Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Porro GB. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 2003 ;36:417-20.
- 50- Broome U, Glaumann H, Hultcrantz R. Liver histology and follow up of 68 patients with ulcerative colitis and normal liver function tests. *Gut.* 1990 ;31:468-72.
- 51- Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar DM, Fischer D, Edoute Y, Lavy A. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn's disease: an experience over 15 years. *Can J Gastroenterol.* 2002 ;16:225-9.
- 52- Herrlinger K R, Noftz M K, Fellermann K, Schimidt K, Steinhoff J, Stange E F. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:363-9.
- 53- Kruglik GD, Neiman HL, Sparberg M, Nudelman E, Mintzer RA, Rogers LF. Urological complications of regional enteritis. *Gastrointest Radiol.* 1977; 1: 375-8.
- 54- McManamon P, Reddy R, MacLaughlin E. Urological complications in Crohn's disease. *J Can Assoc Radiol.* 1985; 36:230-3.
- 55- Yamamoto T, Keighley M R B. Enterovesical fistulas complicating Crohn's disease: clinicopathological features and management. *Int. J Colorectal Dis.* 2000;15: 211-5.
- 56- Hatoum AO, Spinelli KS, Abu-Hajir M, Attila T, Franco J, Otterson MF, Telford GL, Binion DG. Mesenteric venous Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:27-31.
- 57- Oldenburg B, Van Tuyl BAC, Van Der Griend R, Fijnheer R, Van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Digestive Diseases of Sciences* 2005; 50:235-40.
- 58- Quera R, Shanahan F. Thromboembolism – an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1971-3.
- 59- Twig G, Zimlichman E, Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G. Recurrent and bilateral deep vein trombosis in a Crohn's patient. *Imaj* 2005; 7: 612-3.
- 60- Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1326-8.
- 61- Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 1993 ;72:151-83.
- 62- Forrest JA, Shearman DJ. Pulmonary vasculitis and ulcerative colitis. *Am J Dig Dis.* 1975 ;20:482-6.
- 63- Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97:377-81.
- 64- Hilling GAL, Robertson DAF, Chalmers AH, Rigby HS. Unusual pulmonary complication of ulcerative colitis with a rapid response to corticosteroids: case report. *Gut* 1994; 35: 847-8.
- 65- Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest* 1998; 113:1723-6.
- 66- Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, Panagou P, Mouzas J, Manousos O, Siafakas N. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respiratory Medicine* 1998; 92: 516-22.

- 67- Wilcox P, Miller R, Miller G, Heath J, Nelems B, Muller N, Ostrow D. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1987; 92:18-22.
- 68- Heatley RV, Thomas P, Prokipchuk EJ, Gaudie J, Sieniewicz DJ, Bienenstock J. Pulmonary function abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Q J Med.* 1982;51:241-50.

Endereço para correspondência:

ERODILHO SANDE MOTA
E-mail : erodilho@terra.com.br
Rua Hilton Rodrigues, 265, Apto. 801-A, Pituba - Salvador/Bahia
CEP: 41830-630
Tel: (71) 8876-1975