

Doença de Crohn perianal: Abordagem multidisciplinar

A. Perspetiva do Gastroenterologista

Perianal Crohn`s disease: Muldisciplinar approach

A. Gastroenterologist`s perspective

RESUMO

A localização perianal acontece em 20-25% dos doentes com doença de Crohn e determina muitas vezes um curso de doença agressivo, com reflexos negativos na qualidade de vida dos doentes. No artigo revê-se a evidência para os diversos fármacos disponíveis para o tratamento e dá-se uma perspectiva clínica do algoritmo a utilizar.

ABSTRACT

Perianal location occurs in 20-25% of patients with Crohn`s disease and often determines an aggressive disease course, with negative effects on patients` quality of life. The article reviews the evidence for the various drugs available for treatment and gives a clinical perspective on the algorithm to be used.

INTRODUÇÃO

A doença perianal complica cerca de 20-25 % dos doentes com doença de Crohn, sendo mais frequente quando a localização da doença é cólica e ainda mais quando atinge o recto. Apenas uma pequena percentagem de doentes com doença perianal (inferior a 5%) apresenta esta localização isolada.¹

O tratamento da doença de Crohn perianal assenta na colaboração médico-cirúrgica a qual é importante na abordagem genérica da patologia e mandatária nesta localização em particular. Como princípios básicos norteadores da sua abordagem podemos considerar três aspectos: a doença perianal é um marcador prognóstico estando associada a uma doença mais agressiva com maior necessidade de imunossupressão, internamentos e cirurgias;^{2,3,4,5} medidas específicas para a doença perianal não devem ser instituídas sem que o objetivo de controlo da doença luminal seja incluído na

estratégia terapêutica; uma observação sob anestesia por um cirurgião com experiência em coloproctologia, com drenagem dos focos sépticos, deve anteceder a intensificação ou instituição da terapêutica imunomoduladora.⁶

O algoritmo terapêutico é modulado pela intensidade dos sintomas referidos pelo doente e pela complexidade das lesões fistulosas presentes. Existem diversas classificações para as fistulas perianais, sendo a mais consensual, até pela sua simplicidade a da American Gastroenterological Association.⁷ Nesta classificação as fistulas são agrupadas em simples e complexas tendo como parâmetros fundamentais o nível do canal anal em que a fistula se encontra, o número de tractos, a existência de abscesso, estenose ou fistula rectovaginal.

Na inexistência de qualquer sintoma associado à doença perianal a implementação de medidas específicas não é mandatária, devendo a doença ser tratada em função do componente luminal. Quando existem sintomas e estamos perante uma fístula simples a estratégia terapêutica poderá passar pela fistulotomia ou por um curso de antibióticos. A existência concomitante de um abscesso, o que eleva o grau de complexidade da fístula, obriga à sua drenagem cirúrgica com eventual colocação de *setons*.



Francisco Portela
Serviço de Gastroenterologia. Centro Hospitalar
Universitário de Coimbra



Quando a doença perianal é considerada complexa o tratamento deverá incluir antibióticos, drenagem cirúrgica e terapêutica biológica com ou sem associação de imunossuppressores. A combinação das diversas modalidades terapêuticas é recomendada pelas principais organizações^{6,8} e assenta na necessidade de resolver as complicações sépticas antes de intensificar a imunossupressão e em estudos que demonstram a superioridade da terapêutica combinada.^{9,10,11}

ANTIBIÓTICOS

A utilização de antibióticos, nomeadamente a ciprofloxacina e o metronidazol, apresenta um contraste marcado entre a difusão do seu uso e os trabalhos científicos que a sustentam. Assim a grande maioria dos dados disponíveis advêm de séries não controladas de que é exemplo um dos trabalhos mais frequentemente citados e no qual Bernstein e colaboradores trataram 21 doentes com metronidazol na dose de 20 mg por kg, por dia;¹² neste estudo verificou-se resposta clínica em todos os doentes que mantiveram a terapêutica e resposta completa em 10. O único estudo randomizado e controlado que avalia o uso de antibióticos inclui apenas 25 doentes distribuídos por 3 braços (metronidazol, ciprofloxacina e placebo) aproximando as conclusões da irrelevância.¹³ Existe um estudo adicional com metronidazol tópico que inclui um total de 74 doentes e no qual não se verificou diferença para o placebo.¹⁴

IMUNOSSUPRESSORES CLÁSSICOS

Não existem estudos randomizados e controlados avaliando o uso da azatioprina ou metotrexato na doença de Crohn perianal tendo a resposta deste componente da doença como objectivo primário. O uso da azatioprina é sustentado numa meta-análise de 5 estudos controlados nos quais o encerramento das fístulas perianais é considerado como objectivo secundário.¹⁵ Nesta meta-análise e para este fim terminam por ser considerados 70 doentes dos quais 22 de 41 tratados com azatioprina e 6 de 29 tratados com placebo apresentam resposta positiva (odds ratio 4.44).

O único imunossupressor avaliado em estudos randomizados e tendo como objectivo primário a resposta

das fístulas perianais foi o tacrolimus. Neste estudo¹⁶ os autores constataram uma taxa de resposta (definida como encerramento de pelo menos 50% dos orifícios externos) de 43% nos doentes tratados com tacrolimus (0.2 mg por Kg durante 10 semanas) e de 8% no grupo placebo ($p = 0.004$). A taxa de encerramento completo foi da ordem dos 10% e não diferiu do grupo placebo.

INIBIDORES DO TNF

O infliximab é o fármaco mais estudado na doença de Crohn perianal, incluindo 2 ensaios randomizados e controlados com placebo tendo como objectivo primário a resposta da doença fistulizante, definida como encerramento de $\geq 50\%$ dos orifícios. No primeiro ensaio clínico¹⁷ foram incluídos 94 doentes, 90% dos quais com fístulas perianais e distribuídos por 3 braços (placebo, 5 mg por kg e 10 mg por kg, administrados às 0, 2 e 6 semanas). O objectivo primário foi alcançado respetivamente em 26%, 68% ($p = 0.002$) e 56% ($p = 0.02$) dos doentes. Os resultados positivos deste estudo de indução levaram à implementação de um segundo ensaio clínico no qual os doentes com resposta à fase inicial foram randomizados para manutenção com infliximab (5 mg por kg de 8 em 8 semanas) ou placebo até à semana 54.¹⁸ No final do estudo o tempo para a perda de resposta e a taxa de resposta completa (encerramento de todos os orifícios) foi superior no grupo tratado (> 40 semanas versus 14 semanas, $p < 0.001$ e 36 versus 19%, $p = 0.009$).

O exemplo de promoção de estudos tendo a doença fistulizante como objectivo primário não foi seguido nos programas de desenvolvimento do adalimumab e do certolizumab. Em relação ao primeiro, aprovado na Europa, os dados disponíveis advêm de análises post-hoc dos estudos de indução e manutenção que levaram à aprovação do fármaco na doença luminal. Enquanto nos estudos de indução não foi possível obter diferenças estatisticamente significativas para o placebo, no estudo CHARM,¹⁹ no qual a subpopulação com fístulas era mais significativa, foi possível demonstrar uma taxa de resposta superior. Neste estudo 33% dos 70 doentes tratados com adalimumab apresentaram encerramento dos orifícios fistulosos contrastando com 12% dos 47 tratados com placebo ($p = 0.016$).



O infliximab e adalimumab tem sido usados na doença perianal na dose e intervalos recomendados para a doença luminal: infliximab – 5mg por kg às 0, 2 e 6 semanas e depois de 8 em 8 semanas; adalimumab – 160 e 80 mg às 0 e 2 semanas e 40 mg de 2 em 2 semanas. Mesmo no caso do infliximab apenas o estudo inicial de Present¹⁷ inclui comparação prospetiva, em doentes incluídos por doença perianal, de diferentes doses, pelo que muitos dos ajustes terapêuticos que são efetuados na prática clínica carecem de dados de suporte. Ainda nesta linha será de acentuar a ausência de dados definitivos acerca dos níveis séricos considerados adequados para a doença perianal, onde os poucos dados que existem (muito limitados ao infliximab) parecem apontar para a possibilidade de serem precisos níveis séricos mais elevados do que na doença luminal.^{20,21,22}

O uso local de anti-TNF e nomeadamente do infliximab e adalimumab foi explorado em pelo menos 6 ensaios clínicos recentemente revistos.²³ Ainda que sejam registadas taxas de resposta positiva entre os 40 e 75% a heterogeneidade encontrada na caracterização dos doentes e na avaliação dos resultados não permite tirar conclusões definitivas e transponíveis para a prática clínica.

Vedolizumab e Ustecinumab

Até ao momento não existem sinais de que as novas terapêuticas biológicas e nomeadamente o vedolizumab e ustecinumab se venham a revelar superiores aos anti-TNF neste aspecto particular da doença.^{24,25} Embora ambos os fármacos se tenham revelado eficazes na indução e manutenção da remissão da doença de Crohn os resultados disponíveis para a doença perianal são limitados. Assim numa análise post-hoc do ensaio GEMINI II verificou-se que os doentes tratados com vedolizumab apresentavam uma taxa de encerramento das fístulas à semana 52 superior ao grupo placebo (31 versus 11%). Em relação ao ustecinumab os dados são igualmente escassos provindo da análise de pequenos subgrupos de doentes incluídos em séries abertas e da análise post-hoc dos estudos UNITI. Wills et al²⁶ referem resposta positiva em 8 dos 12 doentes nos quais o tratamento foi considerado por

doença perianal e Korrami S et al²⁷ na apresentação da experiência espanhola com o fármaco apresentam uma resposta favorável em 11 de 18 doentes. Finalmente nos estudos UNITI verifica-se uma resposta em 24.7% do global de doentes tratados com ustecinumab versus 14.1% no grupo placebo.²⁸

Terapêutica com células estaminais

O uso de injeção local de células estaminais com capacidade de suprimir a ativação e proliferação de células T, diferenciação de células dendríticas (Nauta AJ, 2007) e de células natural Killer parece fazer sentido numa patologia na qual estas alterações poderão fazer parte dos mecanismos fisiopatológicos que estão na origem e perpetuam a presença das fístulas.

Este pressuposto teórico foi apoiado pelos resultados promissores dos estudos iniciais^{29,30} nos quais um grupo inicial de 4 doentes com 9 fístulas perianais foi tratado com injeção de células estaminais autólogas tendo sido obtido o encerramento de 6. No Segundo estudo,³⁰ 35 doentes com fístulas perianais foram randomizados para tratamento com cola de fibrina versus cola de fibrina e injeção de células estaminais, tendo havido resposta positiva em respetivamente 16 e 71% dos casos. Após os estudos iniciais foi implementado um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo no qual foi testada a injeção de uma dose total de 120 milhões de células estaminais alogénicas no trajeto fistuloso.³¹ O objetivo primário foi avaliado à semana 24 e consistia numa combinação de encerramento de todos os trajetos fistulosos e ausência de coleções superiores a 2 cm na avaliação por RM, tendo sido alcançado em 50% dos doentes tratados com células estaminais contra 34% no grupo placebo (P=0.024). É importante realçar que neste estudo o grupo placebo apenas não recebia as células estaminais, sendo submetido a abordagem cirúrgica com drenagem, curetagem do trajeto e encerramento do orifício interno. Para determinar o efeito a longo prazo desta terapêutica 131 destes doentes foram seguidos até à semana 52,³² tendo-se verificado persistência nos benefícios encontradas à semana 24, com 56.3% dos doentes tratados versus 38.6% do grupo placebo a



apresentarem encerramento das fístulas e ausência de coleções superiores a 2 cm na RM. Estes dados levaram a EMA (European Medicines Agency) a aprovar esta terapêutica para o tratamento de fistulas perianais complexas que não apresentaram resposta à terapêutica convencional ou biológica.

Resultados igualmente positivos tem sido encontrados por outros grupos usando igualmente células estaminais autólogas derivadas do tecido adiposo^{33,34} bem como células autólogas com origem medular³⁵ e células alogénicas de origem medular.³⁶

Abordagem clínica

A abordagem do doente com doença perianal deve ser, como se referiu inicialmente, multidisciplinar e orientada pelo pressuposto de que o controlo da sépsis é mandatória para o sucesso do tratamento. Assim num primeiro tempo deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa do doente, identificando a existência ou não de doença luminal ativa e rectal em particular, complexidade da doença e terapêuticas previamente ensaiadas. A avaliação da doença perianal deve incluir um exame proctológico e técnicas imagiológicas. O exame proctológico, sobretudo quando se suspeita de doença complexa, deverá ser efetuído sobre anestesia por um cirurgião experiente e poderá complementar ou, dependendo da disponibilidade destas, anteceder a avaliação imagiológica. As técnicas de imagem recomendadas são a ressonância magnética (RM) e a ecografia endoanal e perineal. A RM apresenta a vantagem de uma avaliação completa e menor carácter invasivo, nomeadamente quando comparada com a possibilidade de causar dor como acontece por vezes com a ecografia endoanal.

Nos doentes com fístula simples e sintomatologia ligeira um curso limitado de antibióticos ou a hipótese de uma fistulotomia devem ser discutidas com o doente. O curso de antibióticos proposto deve envolver tratamento durante cerca de 6 semanas e poderá ser efetuído com ciprofloxacina 500 mg de 12 em 12 horas. O metronidazol constitui uma alternativa.

A existência de doença perianal é um marcador de mau prognóstico e deve, sobretudo quando complexa, constituir um argumento para o uso de terapêutica

imunomoduladora e nomeadamente de terapêutica anti-TNF. Esta escalada deve ser efetuada após controlo da sépsis perianal e pode igualmente ser associada a um curso de antibioterapia com ciprofloxacina.

O uso de células estaminais e nomeadamente o darvadstrocel deve ser considerado nos doentes que mantêm doença activa apesar de terapêutica imunomoduladora, nomeadamente com anti-TNF.

Necessidades não preenchidas e a integração de novas terapêuticas.

A existência de necessidades não preenchidas no tratamento da doença perianal é facilmente percecionada quando se analisam as taxas de resposta com as terapêuticas consideradas mais eficazes e quando se considera a percentagem de doentes que tem ainda necessidade de ser submetido a proctomia e ostomia definitiva. Nos ensaios com infliximab, considerada um dos fármacos mais eficazes, senão mesmo o mais eficaz e dos poucos testado em RCT com objetivo primário no encerramento das fistulas, as taxas de resposta completa não alcançam os 50%¹⁸ e as taxas de proctomia referenciadas na literatura mantem-se entre os 10 – 20%.³⁷

Se bem que na prática clínica a combinação das diversas modalidades terapêuticas e a colaboração estreita entre a gastroenterologia e a cirurgia possa conduzir a taxas de resposta superiores às referenciadas nos ensaios clínicos³⁸ existe claramente uma percentagem significativa de doentes que mantêm uma qualidade de vida deficiente causada pela sua doença perianal.³⁹

A integração atual de novas terapêuticas e nomeadamente daquelas que venham a ter uma ação local como o darvadstrocel iniciar-se-á pelos doentes que apresentam doença luminal inativa e doença perianal resistente à abordagem convencional, incluindo drenagem e uso combinado de antibióticos e imunomoduladores, mas o seu posicionamento final e a possibilidades de associação com outros fármacos necessitam ainda de ser exploradas em novos ensaios clínicos. ●●●

Correspondência

Nome: Francisco Portela

e-mail: fasportela@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525-527. doi:10.1136/GUT.21.6.525
2. Dias CC, Rodrigues PP, Coelho R, et al. Development and validation of risk matrices for Crohn's disease outcomes in patients who underwent early therapeutic interventions. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4). doi:10.1093/ecco-jcc/jjw171
3. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650-656. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.019
4. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):948-954. doi:10.1080/00365520801957149
5. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3866-3871. doi:10.3748/wjg.v19.i24.3866
6. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2). doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
7. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. American gastroenterological association technical review on Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-1530. doi:10.1053/S0016-5085(03)01367-2
8. Geese KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(9):1381-1392. doi:10.1136/gutjnl-2013-306709
9. West RL, Van Der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: A double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1329-1336. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02247.x
10. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014;63(2):292-299. doi:10.1136/gutjnl-2013-304488
11. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Color Dis*. 2012;14(10):1217-1223. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.02944.x
12. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ BS. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*. 1980;79:357.
13. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):17-24. doi:10.1002/ibd.20608
14. Maeda Y, Ng SC, Durdey P, et al. Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2010;97(9):1340-1347. doi:10.1002/bjs.7121
15. DC P, GR M, GH F, LR S. Azathioprine and 6-mercaptopurine in crohn disease: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123(2):132-142. http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00009.
16. Randomized DA, Trial P, Sandborn WJ, et al. Tacrolimus for the Treatment of Fistulas in Patients With Crohn's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2003:380-388. doi:10.1016/S0016-5085(03)00877-1
17. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van DS. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398.
18. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-885. doi:10.1056/NEJMoa030815
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.041
20. Yarus AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):933-940. doi:10.1111/apt.13970
21. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis*. June 2018. doi:10.1093/ibd/izy217
22. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, et al. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):549-555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw182
23. Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, et al. Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(11):1539-1544. doi:10.1007/s00384-017-2899-0
24. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-1528. doi:10.1056/NEJMoa1203572
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
26. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, Allez M, Duclos B, Grimaud JC, Buisson A, Amiot A, Fumery M, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Bouguen G, Abitbol V, Coffin B, Simon M, Laharie D, Pariente B; Groupe d'Etude Thérapeutique PBG d'Etude T des AI du TD. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):242.
27. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jiménez I, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662-1669. http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842.
28. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S185. doi:10.1016/S0016-5085(17)30930-7
29. García-Olmo D, García-Arraz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(7):1416-1423. doi:10.1007/s10350-005-0052-6
30. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: A phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79-86. doi:10.1007/DCR.0b013e3181973487
31. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-1290. doi:10.1016/S0140-6736(16)31203-X
32. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1334-1342.e4. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.020
33. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells*. 2013;31(11):2575-2581. doi:10.1002/stem.1357
34. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):532-537. doi:10.5966/sctm.2014-0199
35. Ciccioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(6):788-798. doi:10.1136/gut.2010.214841
36. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):918-27.e6. doi:10.1053/j.gastro.2015.06.014
37. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum*. 2007;50(11):1754-1760. doi:10.1007/s10350-007-9077-3
38. Schnitzler F, Fiddler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: Results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492-500. doi:10.1136/gut.2008.155812
39. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum*. 2011;54(5):579-585. doi:10.1007/DCR.0b013e3182099d9e