

Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn

From the Vienna Classification to the New Montreal Classification: Phenotype Characterization and Clinical Evolution of Crohn's Disease

Ana Rebelo, Bruno Rosa, Maria João Moreira, José Cotter

RESUMO | A Classificação de Montreal (CM) sucedeu à de Viena (CV) na caracterização dos doentes com Doença de Crohn (DC). Com o objectivo de avaliar as diferenças e potenciais vantagens da primeira em relação à última e validar a CM através da análise longitudinal da variação fenotípica desta população, analisaram-se retrospectivamente 122 doentes com DC classificados segundo as CV e CM. Avaliou-se a evolução dos subgrupos e a necessidade de cirurgia. Nos resultados verificou-se que a CM reclassificou 6 doentes no critério idade de diagnóstico (A), 4 no critério localização (L) e 18 no critério comportamento (B). A localização (L) da doença permaneceu estável. O comportamento (B) pela CV modificou-se aos 3 e 5 anos. Foram submetidos a cirurgia *major* 41,8% dos doentes. Identificou-se uma maior associação entre a necessidade de cirurgia e o grupo B3 da CM. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevivência e as variáveis sexo, tabaco e idade de diagnóstico.

CONCLUSÃO: A CM é mais sensível na avaliação fenotípica do comportamento da doença, principalmente após a exclusão da doença perianal da categoria doença penetrante. A classificação da DC por padrão fenotípico poderá eventualmente, no futuro, ser aplicada para prever a sua história natural. *GE - J Port Gastroenterol 2008;18:15-21*

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn, classificação de Viena, classificação de Montreal.

ABSTRACT | Montreal classification (MC) succeeded Vienna classification (VC) in the characterization of patients with Crohn's disease (CD).

In order to evaluate the differences and potential advantages of the first regarding the last one and validate the MC through the longitudinal analysis of the phenotypic variation of this population, 122 Crohn's patients were retrospectively analyzed and classified according to both classifications. The evolution of both subgroups and the need for surgery was analysed. Results showed that MC reclassified 6 patients in the criteria age at diagnosis (A), 4 in the criteria location (L) and 18 in the criteria behaviour (B). The disease location (L) remained stable. The behaviour (B) by the VC classification changed at 3 and 5 years. 41,8% of patients underwent major surgery. A higher association between the need for surgery and the group B3 of MC was identified. There were no statistically significant differences between the survival curves and sex, smoking and age at diagnosis.

Conclusion: The MC is more sensitive in the phenotypic evaluation of behaviour of CD, especially after exclusion of perianal disease from the category penetrating disease. The classification of CD by phenotypic pattern could possibly, in future, be applied to predict its natural history. *GE - J Port Gastroenterol 2008;18:15-21*

KEYWORDS: Crohn's Disease, Vienna classification, Montreal classification.

Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães; **Correspondência:** Ana Isabel Castro de Sampaio Rebelo; Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Alto Ave, E.P.E.; Rua dos Cutileiros, Creixomil - 4835 044 Guimarães - Portugal; **Telefone:** +351 253 540 330, Fax: +351 253 421 308; **E-mail:** airebelo_@hotmail.com; **Recebido para publicação:** 19/05/2010 e **Aceite para publicação:** 28/09/2010.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença heterogénea com diferentes apresentações e prognósticos. Nos últimos anos, têm sido feitos vários esforços no sentido de desenvolver e aperfeiçoar a sua classificação. Em simultâneo, várias estratégias têm sido discutidas de forma a ser possível definir subtipos específicos de doença/doentes.

Em 1998, em Viena, um grupo de trabalho internacional classificou a DC de acordo com a idade de diagnóstico (A - age), localização da doença no trato gastrointestinal (L - location) e o seu comportamento clínico (B - behaviour) como desenvolvimento de doença estenosante ou penetrante, denominada Classificação de Viena (CV, Quadro 1).¹ Posteriormente, em 2005, foi aprovada a Classificação de Montreal (CM, Quadro 2), uma revisão aperfeiçoada da anterior CV, permitindo uma classificação fenotípica mais precisa e uma menor variabilidade interobservador.²⁻⁴

Uma das mais importantes modificações entre os dois sistemas de classificação relaciona-se com o parâmetro comportamento (B).^{5,6} Na CM, a doença perianal (p) deixou de estar incluída no fenótipo B3 (comportamento penetrante), após o reconhecimento de que a DC perianal apresenta uma história natural diferente da doença intestinal penetrante, no que respeita à progressão da doença e à atitude terapêutica. Foi demonstrado ser a necessidade cirúrgica significativamente mais elevada nos doentes com progressão para doença penetrante, quando comparada com a doença perianal.⁷ Para além disso, a evidência da associação entre doença perianal e a fistulização interna foi encontrada de forma inconsistente em doentes

com doença ileal isolada.⁸ Assim, a doença perianal foi excluída, sendo um critério independente da categoria doença penetrante (B3) na CM, tornando-se agora um modificador de doença. Outra modificação foi a separação da DC pediátrica (idade de diagnóstico igual ou inferior a 16 anos) da DC do adulto e por último, a possibilidade de classificação concomitante da doença que apresenta envolvimento do trato gastrointestinal superior (L4) e de outros segmentos intestinais distais, em vez de ser mutuamente exclusivo.^{5,6}

Deste modo, o nosso objectivo foi caracterizar uma população de doentes com DC, segundo as escalas de classificação de Viena e Montreal, procurando avaliar as diferenças e potenciais vantagens da última em relação à primeira e validar a CM através da análise longitudinal da variação fenotípica desta população.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram recrutados doentes com Doença de Crohn observados consecutivamente na Consulta de Doença Inflammatory Intestinal, do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Alto Ave (Guimarães, Portugal) por um período de 12 meses (Junho de 2007 a Maio de 2008). O diagnóstico de Doença de Crohn foi estabelecido com base nos critérios de Lennard-Jones, que se baseiam em achados clínicos, endoscópicos, histopatológicos e imagiológicos.^{9,10} Todos os doentes foram submetidos a colonoscopia com biópsias e a estudo do intestino delgado (radiografia do intestino delgado, videoenteroscopia por cápsula ou enteroclise por tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear). A

Quadro 1. Classificação de Viena da Doença de Crohn.

Idade de diagnóstico (A)	A1	< 40 anos
	A2	≥ 40 anos
Localização (L)	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4	Trato gastrointestinal superior
Comportamento (B)	B1	Não estenosante, não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante

Quadro 2. Classificação de Montreal da Doença de Crohn.

Idade de diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos	
	A2	17 - 40 anos	
	A3	≥ 40 anos	
Localização (L)	L1	Íleon terminal	L1 + L4
	L2	Cólon	L2 + L4
	L3	Íleo-cólon	L3 + L4
	L4*	Trato gastrointestinal superior	—
Comportamento (B)	B1¶	Não estenosante / não penetrante	B1p §
	B2	Estenosante	B2p
	B3	Penetrante	B3p

* O modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3

¶ Modificador doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante

§ A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)

endoscopia digestiva alta foi apenas realizada a doentes com sintomatologia sugestiva de envolvimento do tubo digestivo. O período mínimo de evolução da doença foi de seis meses (tempo decorrido desde o diagnóstico).

Efectuou-se assim, um estudo longitudinal retrospectivo que incluiu 122 doentes consecutivos com DC. Todos os doentes foram classificados pelas Classificações de Viena e de Montreal²⁻⁴. Avaliou-se a evolução dos subgrupos (aos 0, 1, 3, 5 e 10 anos) e a necessidade de cirurgia *major*, definida como ressecção intestinal ou estenosoplastia (excluindo-se a drenagem de abscessos perianais ou fistulotomias).

A análise estatística foi efectuada com o suporte informático SPSS 16.0 para Mac, utilizando-se o teste *Wilcoxon* para descrever as alterações na localização e comportamento da DC, o método de *Kaplan-Meier* foi aplicado para obter a curva de sobrevivência (tempo livre de cirurgia) e através do teste *Log Rank* compararam-se as curvas de sobrevivência para as variáveis: sexo, tabaco e idade de diagnóstico ($p = 0,05$).

RESULTADOS

Foram recrutados 122 doentes, sendo a amostra constituída por 68 mulheres (56%) e 54 homens (44%), com idade média de 38 anos (± 12) e com um período médio de evolução da

doença de 6,7 anos (6 meses - 29 anos). Cinco doentes (4%) apresentavam história familiar de DC, 4 deles numa relação de primeiro grau e 1 de segundo grau. Em relação aos hábitos tabágicos, 34 (27,9%) doentes eram fumadores (19 activos e 15 ex-fumadores) e 88 (72,1%) não fumadores.

A CM comparativamente à CV, permitiu a reclassificação de 6 (4,9%) doentes no critério idade de diagnóstico (A), 4 (3,3%) doentes no critério localização (L) e 18 (14,8%) doentes no critério comportamento (B), (Quadro 3).

O número de doentes para classificação aos 1, 3, 5 e 10 anos do decorrer da doença foi 92, 82, 62 e 30 doentes, respectivamente. Nos seguintes quadros, mostram-se o número de doentes (e as proporções) classificados para as categorias L (localização) e B (comportamento), ao longo do tempo de curso da doença, de acordo com as Classificações de Viena (Quadro 4) e Montreal (Quadro 5).

No que respeita à localização (L) da doença, esta não sofreu alterações significativas, permanecendo estável ao longo do tempo, em ambas as classificações ($p = 0,15$). A proporção de doentes classificados no momento do diagnóstico como L1, L2, L3 e L4 pela CV foram: 35,2%, 16,4%, 45% e 3,3%, respectivamente. Foram apenas reclassificados 4 doentes pela CM: 2

Quadro 3. Doentes com Doença de Crohn classificados, nos diferentes parâmetros pelas Classificações de Viena e Montreal.

	Viena	Montreal		Viena	Montreal		Viena	Montreal
A1	96	6	L1	39	41 (2L4)	B1	42	56 (13p)
A2	26	90	L2	24	24 (0L4)	B2	35	40 (5p)
A3		26	L3	55	57 (2L4)	B3	45	26 (12p)
			L4	4				

Quadro 4. Doentes classificados para as categorias L (localização) e B (comportamento) ao longo do tempo, de acordo com a classificação de Viena.

	Duração da doença (anos)				
	0 n= 122	1 n= 92	3 n= 82	5 n= 62	10 n= 30
L1	39 (31,9%)	32 (34%)	25 (30,5%)	14 (22,5%)	4 (13,3%)
L2	24 (19,7%)	10 (10,9%)	10 (12,1%)	10 (16,1%)	8 (26,6%)
L3	55 (45%)	46 (50%)	44 (53,6%)	36 (58,1%)	18 (60%)
L4	4 (3,3%)	4 (4,3%)	3 (3,6%)	2 (3,2%)	0 (0%)
B1	42 (34,4%)	30 (32,6%)	27 (32,9%)	12 (19,4%)	6 (20%)
B2	35 (28,7%)	30 (32,6%)	26 (31,7%)	18 (29%)	8 (26,6%)
B3	45 (36,9%)	32 (34,8%)	29 (35,4%)	32 (51,6%)	16 (53,3%)

Quadro 5. Doentes classificados para as categorias L (localização) e B (comportamento) ao longo do tempo, de acordo com a classificação de Montreal.

	Duração da doença (anos)				
	0 n= 122	1 n= 92	3 n= 82	5 n= 62	10 n= 30
L1	45 (36,9%) 2/45 +L4	34 (36,9%) 2/34 +L4	26 (31,7%) 1/26 +L4	15 (24,2%) 1/15 +L4	4 (13,3%) Ø L4
L2	20 (16,4%) Ø L4	10 (10,9%) Ø L4	10 (12,2%) Ø L4	10 (16,1%) Ø L4	8 (26,6%) Ø L4
L3	57 (47,7%) 2/57 +L4	48 (52,2%) 2/48 +L4	46 (56%) 2/46 +L4	37 (59,7%) 1/37 +L4	18 (60%) Ø L4
B1	56 (45,9%) [13p]	41 (44,6%) [13p]	36 (43,9%) [14p]	23 (37,1%) [12p]	10 (33,3%) [6p]
B2	41 (33,6%) [5p]	33 (35,9%) [5p]	29 (35,4%) [6p]	26 (41,9%) [3p]	13 (43,3%) [2p]
B3	25 (20,5%) [4p]	18 (19,6%) [4p]	17 (20,7%) [5p]	13 (20,9%) [4p]	7 (23,3%) [3p]

passaram a L1 + L4 e 2 a L3 + L4.

Pelo contrário, no *follow-up*, o comportamento (B) da DC modificou-se aos 3 (p = 0,015) e 5 anos (p = 0,025) pela CV (Fig. 1) e permaneceu relativamente estável pela CM (Fig. 2).

A proporção de doentes classificados no momento do diagnóstico como B1, B2 e B3 pela CV foi 34,4%, 28,7% e 36,9%,

Quadro 6. Doentes classificados para o parâmetro B (comportamento), pelas Classificações de Viena e Montreal, submetidos a cirurgia major.

Terapêutica cirúrgica		
	Classificação de Viena	Classificação de Montreal
B1	3/43 (7%)	4/56 (7%)
B2	20/35 (57%)	25/40 (63%)
B3	28/44 (64%)	22/26 (85%)

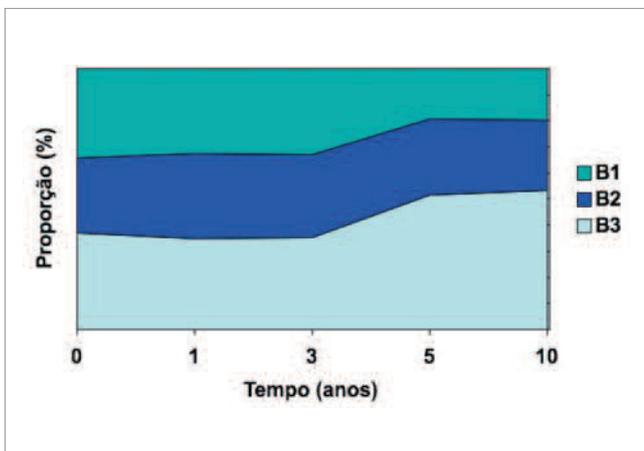


Fig. 1. Evolução do comportamento (B) da Doença de Crohn, ao longo de 10 anos, através da Classificação de Viena.

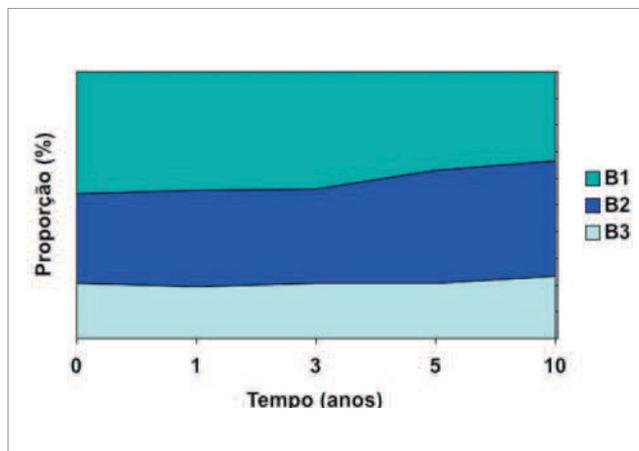


Fig. 2. Evolução do comportamento (B) da Doença de Crohn, ao longo de 10 anos, através da Classificação de Montreal.

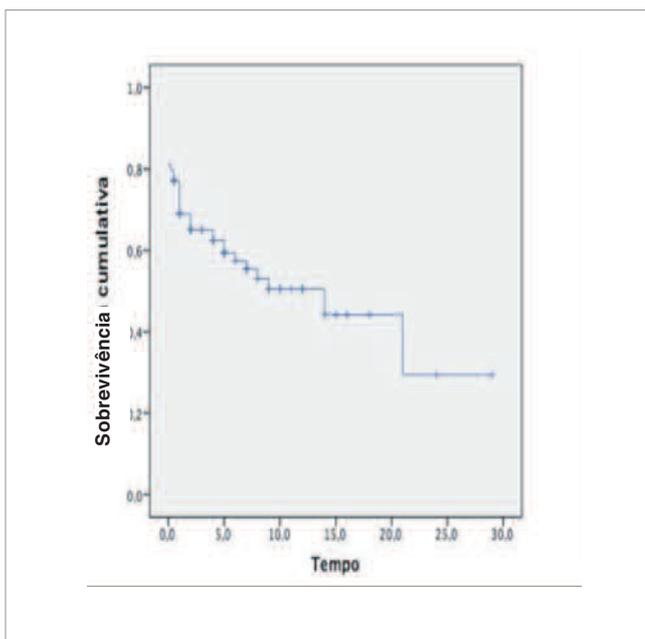


Fig. 3. Curva de sobrevivência (tempo livre de cirurgia) dos doentes com Doença de Crohn.

respectivamente. Ao longo de 10 anos, a proporção de doença penetrante (B3) aumentou (de 20,5% para 33,3%), a doença estenosante (B2) permaneceu estável (de 28,7% para 26,6%) e a doença não-estenosante/não-penetrante (B1) sofreu redução (de 34,4% para 20%).

A proporção de doentes classificados no momento do diagnóstico como B1, B2 e B3 pela CM foi 45,9%, 33,6% e 20,5%, res-

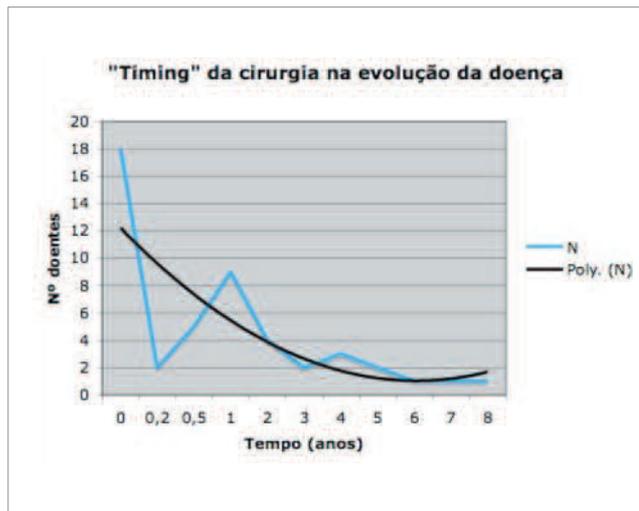


Fig. 4. Timing da cirurgia major, nos doentes com Doença de Crohn, ao longo do tempo (anos).

pectivamente. Ao longo de 10 anos, a proporção de doença penetrante (B3) aumentou muito discretamente (de 20,5% para 23,3%), a doença estenosante (B2) aumentou (de 33,6% para 43,3%) e a doença não-estenosante/não-penetrante (B1) sofreu redução (de 45,9% para 33,3%). Estes grupos evoluíram de forma estável, sem modificações estatisticamente significativas.

Relativamente ao *endpoint* terapêutica cirúrgica, foram submetidos a cirurgia major 41,8% dos doentes e a curva de Kaplan-Meier (tempo livre de cirurgia) está demonstrada na Fig. 3.

Ao analisar a necessidade de terapêutica cirúrgica, no que respeita ao comportamento (B) dos doentes com DC classificados pelas Classificações de Viena e de Montreal, verificou-se uma proporção significativamente maior (85%) de doentes

B3 (doença penetrante), pela Classificação de Montreal, que foram submetidos a cirurgia *major*, em oposição a 64% de doentes B3, pela Classificação de Viena. Assim, identificou-se uma maior associação entre a necessidade de cirurgia *major* e o grupo B3 da CM (*odds ratio* [OR] = 12), comparativamente ao grupo B3 da CV (OR = 4).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevivência para cirurgia e as variáveis sexo ($p = 0,27$), tabaco ($p = 0,64$) e idade de diagnóstico ($p = 0,82$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A classificação da DC usando características fenotípicas tem sido proposta no sentido de permitir um adequado recrutamento de doentes para ensaios clínicos, prever a sua história natural, definir uma eventual correlação genotípica e avaliar as complicações da doença. Por estas razões se criou a classificação de Viena, tendo sido mais recentemente adoptada a classificação de Montreal. Concretamente nos nossos resultados, analisando as alterações nos sistemas de classificação da Doença de Crohn, podemos afirmar que em relação ao parâmetro idade de diagnóstico (A), na nossa amostra, a existência de um grupo pediátrico (A1) não tem um impacto significativo, uma vez que só seis doentes o compõem.

Em relação à localização da doença (L), os doentes reclassificados que apresentavam, portanto, doença no trato digestivo superior e concomitantemente doença mais distal, foram apenas 4. Neste parâmetro podemos discutir o facto de os métodos de avaliação do intestino delgado terem evoluído e actualmente, no nosso Centro, os métodos de eleição usados serem a videoenteroscopia por cápsula (VEC) e o enteroclise (em casos de contra-indicação para VEC) quer por tomografia computadorizada (TC), quer por ressonância magnética nuclear (RMN), em detrimento dos estudos radiográficos contrastados, menos sensíveis e que no passado eram a prática comum. De facto, a enterografia ou o enteroclise por TC e RM são as técnicas imagiológicas com maior acuidade diagnóstica na detecção de envolvimento do intestino delgado e lesões penetrantes na DC, pelo que devem ser as técnicas preferidas, se disponíveis, dada a baixa sensibilidade dos estudos baritados.¹⁰ Está descrito, em relação à localização da DC, que aproximadamente 80% dos doentes apresentam envolvimento do intestino delgado (sendo que um terço apresenta exclusivamente íleíte), 50% íleo-colite e 20% têm doença limitada ao cólon. Na nossa amostra a distribuição foi semelhante em todos os grupos: doentes com doença ileal, L1 (33,6%), doentes com doença do cólon, L2 (19,6%) e doentes com atingimento ileo-cólico, L3 (46,8%).^{10,11}

Já em relação ao parâmetro comportamento (B), as alterações foram mais evidentes nos nossos resultados. A reclassificação de 18 doentes no grupo B3 (pela exclusão dos doentes com doença perianal deste grupo), tornou-o um grupo mais

homogéneo, verificando-se uma maior percentagem de doentes que necessitaram de intervenção cirúrgica. No entanto, no que respeita ao perfil evolutivo do comportamento da DC^{12,13}, tal foi demonstrado pela CV (com modificações na evolução da doença aos 3 e 5 anos), mas pela CM esse perfil não foi marcante para a nossa amostra. Ao longo do tempo de evolução da doença foi constatado em vários estudos que a mudança mais evidente, no que respeita à história natural da Doença de Crohn, é comportamental, mais concretamente a doença não-estenosante/não-penetrante (B1) passar a doença estenosante (B2) ou penetrante (B3).^{14,15}

De notar que os doentes que foram submetidos a cirurgia (maioritariamente do grupo B3) foram intervencionados na data do diagnóstico numa percentagem significativa (72%), (Fig. 4). Tratava-se de doentes sem diagnóstico prévio de DC, que apresentaram quadro agudo com necessidade de cirurgia e que se classificaram desde o início da doença como B3. Está descrito que apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos na Doença de Crohn, a necessidade de intervenções cirúrgicas específicas no curso da DC pode atingir os 75%, sendo mais de 50% no primeiro ano após o diagnóstico.^{16,17} Na população avaliada a taxa de doentes submetidos a cirurgia no primeiro ano após o diagnóstico foi de 56,8%.

Em face da nossa amostra, e com os resultados apresentados, podemos concluir que a Classificação de Montreal é mais sensível na avaliação fenotípica do comportamento (B) da Doença de Crohn, principalmente após a exclusão da doença perianal da categoria de doença penetrante (B3), tornando este grupo mais homogéneo, com maior percentagem de doentes submetidos a terapêutica cirúrgica. Ressalva-se, contudo, a limitação da nossa série na avaliação do curso da doença pelo facto de a maioria das intervenções cirúrgicas coincidir com o diagnóstico. Por outro lado, numa análise económica da DC, foi constatado que os custos de saúde derivavam particularmente do fenótipo comportamento, tendo a localização um impacto restrito e ainda que a Classificação de Montreal, ao separar a entidade doença perianal da doença penetrante, é vantajosa na detecção de diferenças nos custos de saúde dos doentes com ou sem esta complicação¹⁸. Na nossa casuística, contudo, tal não foi avaliado.

Um outro estudo, também referente a uma população portuguesa, concluiu que há diferenças prognósticas claras nos subgrupos de doentes definidos pela Classificação de Montreal. A estratificação dos doentes com DC quanto à idade de diagnóstico da doença, assim como à sua localização, pode ser útil na predição do curso em termos de necessidade de corticoterapia, imunossupressão e/ou cirurgias.¹⁹

Assim, no futuro, a classificação da Doença de Crohn por padrão fenotípico poderá eventualmente vir a ser aplicada após mais estudos, nomeadamente observacionais, na predição da história natural da doença.

REFERÊNCIAS

1. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, *et al*. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party of the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al*. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al*. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
4. Peyrin-Biroule L. Is ileocecal Crohn's disease L1 or L3 according to the Montreal classification? *Gut* 2008;57:427.
5. Gasche C, Grundtner P. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: Do they help in clinical management? *Gut* 2005;54:162-167.
6. Fraser Cummings JR, Jewell DP. Clinical implications of inflammatory bowel disease genetics and phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:56-61.
7. Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, *et al*. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behaviour in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:521-528.
8. Sachar DB, Bodian CA, Goldstein ES, *et al*. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1547-1549.
9. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of Inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353-359.
10. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 165 cases. *Gastroenterol* 1975;68:627-635.
11. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, *et al*. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterol* 1979;77:898-906.
12. Van Assche G, Dignass A, Panes J, *et al*. The second European-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *ECCO. J Crohn's Colitis* 2010;4:7-27.
13. Chow D, Leong R, Lai L, *et al*. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:536-541.
14. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1315-1318.
15. Louis E, Collard A, Oger AF, *et al*. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
16. Fernández-Blanco JI, Monturiol JM. When is it too early or too late for surgery in Crohn's disease? *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:35-44.
17. Shen B. Managing medical complications and recurrence after surgery for Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:606-611.
18. Odes S, Vardi H, Friger M, *et al*. Effect of phenotype on health care costs in Crohn's disease: A European study using the Montreal classification. *J Crohn's Colitis* 2007;1:87-96.
19. Magro F, Portela F, Lago P, *et al*. Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1343-1350.