

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DMITRI DA SILVA GOBBI ARAUJO
JÚLIA MARIA MENDONÇA MACHADO PINHEIRO

DOENÇA DE CROHN DUODENAL: DESAFIOS NO TRATAMENTO E
COMPLICAÇÕES DA DOENÇA - UM RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO

2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DMITRI DA SILVA GOBBI ARAUJO
JÚLIA MARIA MENDONÇA MACHADO PINHEIRO

DOENÇA DE CROHN DUODENAL: DESAFIOS NO TRATAMENTO E
COMPLICAÇÕES DA DOENÇA - UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico.

Orientadora: Professora Ma. Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira

RIO DE JANEIRO

2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DMITRI DA SILVA GOBBI ARAUJO
JÚLIA MARIA MENDONÇA MACHADO PINHEIRO

DOENÇA DE CROHN DUODENAL: DESAFIOS NO TRATAMENTO E
COMPLICAÇÕES DA DOENÇA - UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO

2025

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse Trabalho de Conclusão de Curso a quem mais fez parte da nossa trajetória. Aos pais: Márcia, César, Cristiane e Osório. A irmã: Luísa. Obrigado por sempre acreditarem nos nossos sonhos e terem batalhado muito para tornarem ele realidade, abdicando de muito para que ele se tornasse possível, sempre nos incentivando e apoiando em cada passo da nossa formação acadêmica. Não haveriam outras pessoas a quem pudéssemos dedicar esse trabalho, se não a vocês.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de começar este agradecimento expressando eterna gratidão a pessoas que não estão mais presentes neste plano, mas que com certeza deixaram suas marcas em nossas vidas e possuem muita participação na nossa formação como seres humanos e futuros médicos: **Geralda da Silva Gobbi e Maria de Lourdes Mendonça Machado** vocês fazem muita falta e serão eternamente lembradas. Agradecemos todo o amor que nos deram enquanto estivemos juntos.

Além disso, agradecemos imensamente a nossa orientadora, **Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira**, que, com paciência e dedicação, nos guiou com tanto carinho, brincadeiras e puxões de orelha sempre acreditando em nosso potencial e extraíndo o nosso melhor. Sua orientação foi essencial para a realização deste trabalho.

À nossa família, que sempre foi a nossa base em cada passo dessa jornada, é impossível agradecer em palavras tudo que nos foi feito e proporcionado por vocês, sabemos que houve abdicção de sonhos pessoais para que o nosso fosse realizado, nunca esqueceremos cada ensinamento que nos foram passados, antes de nos formarmos médicos vocês foram fundamentais para nossa evolução como seres humanos. Obrigado **Mãe Marcia, Pai César, Mãe Cristiane e Pai Osório**. Obrigado ao meu avô que sempre foi meu parceiro e sempre esteve comigo durante toda a minha vida, **Sylvio Moraes Gobbi**. Obrigada **Luísa Maria** pelas risadas, pelo jeito espontâneo, por ser não só irmã, cunhada e tia, mas também pelo apoio e suporte que nos dá.

Aos meus tios **Mariângela Blanco e Alexandre Messeder**, por não só terem acreditado no meu sonho mas também em conjunto com meus pais me auxiliaram muito para que ele fosse realizado, além da referência como seres humanos ainda são minhas referências como médicos. Às minhas primas **Milena Blanco e Carina Blanco**, obrigado por todo esse apoio, dicas e materiais que fui herdando durante toda a faculdade.

Aos nossos amigos de infância, que fazem parte da família que formamos durante a vida, que estiveram ao nosso lado nos momentos de dúvida e insegurança, quando não tínhamos mais forças para continuar tentando passar em medicina e os mesmo estiveram ao nosso lado nos apoiando e não deixando que abandonássemos o nosso sonho, sempre acreditando na gente e dando forças, oferecendo não só apoio, mas também palavras de motivação e encorajamento que fizeram toda a diferença. São eles: **João Pedro, Maria Eduarda, Maria Júlia, Milena B, Lukas**.

Aos amigos que encontramos na faculdade que chegaram mais tarde, mas não são menos importantes, vocês também já fazem parte da nossa família, pois graças a vocês a faculdade se tornou um lugar aconchegante, acolhedor e os trabalhos em grupo se tornaram mais fáceis porque sempre sabíamos que faríamos tudo juntos. E o nosso agradecimento aos seus respectivos companheiros que se tornaram presentes em nossas vidas e também são família. São eles: **Adriana Silveira, Bruno Campos, Carolina Genovez, Eduardo Gambetta, Juliana Umbelino, Luan Carlos, Maria Clara Petri, Rodrigo Silveira, Pamela Albuquerque, Íris Galvão, Victor Hassan e Pedro Henrique.**

Por fim, gostaria de agradecer ao curso Mini e seus professores que me deram a oportunidade de crescer academicamente depois que saí do ensino médio e ainda me encontrava sem rumo, aos professores **Alcides Alfonso, Gabriel Ritter e Leonardo Gomes**, obrigado. Nesse mesmo curso no dia 16 de abril de 2019 tive o prazer de conhecer a pessoa que mudaria minha vida e quem diria que te pedir uma carona seria a melhor escolha da vida, obrigado por tudo **Júlia Maria**, te amo incondicionalmente e que venham mais etapas da nossa vida lado a lado, obrigado.

Dmitri e Júlia

“Os enigmas do universo só lentamente se revelam à nossa investigação. Existem questões as quais o homem, atualmente, não pode nos dar respostas, mas, o trabalho científico constitui o único caminho que pode nos levar a um verdadeiro conhecimento da realidade externa a nós”

Sigmund Freud

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) corresponde a um grupo de condições crônicas autoimunes do trato gastrointestinal (TGI) de etiologia ainda não plenamente compreendida. No entanto, acredita-se que a interação de fatores ambientais, genéticos, alterações na microbiota e disfunções imunológicas desempenhe um papel significativo em seu desenvolvimento. Uma das principais representantes da DII inclui a Doença de Crohn (DC), cujo processo inflamatório crônico pode afetar qualquer região do sistema digestivo, mas acomete predominantemente o íleo terminal e o cólon, resultando em sintomas debilitantes e recidivantes. Os sintomas mais frequentes incluem diarreia, dor abdominal, hematoquezia, febre, perda de peso e fadiga. Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso de um paciente com DC duodenal, presente em apenas 4% dos casos, que evoluiu com complicações da doença e de seu tratamento, como abscesso glúteo, fístula perianal, anemia e distúrbio eletrolítico. Para a redação deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando artigos científicos indexados nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information* (PUBMED) na língua portuguesa e inglesa nos últimos cinco anos. Com base na gravidade da doença e o efeito que ela ocasiona na qualidade de vida dos pacientes, objetiva-se discutir seus principais aspectos clínicos, patogênicos e o melhor manejo terapêutico, com a finalidade de contribuir para o avanço do conhecimento nessa área e para melhorar o desfecho clínico dos pacientes com DII.

PALAVRAS-CHAVE: Avulsão cutânea; Diarreia; Doença de Crohn; Doenças Inflamatórias Intestinais; Fístula retal.

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) refers to a group of chronic autoimmune conditions of the gastrointestinal tract (GIT), with an etiology that is not yet fully understood. However, it is believed that the interaction of environmental and genetic factors, changes in the microbiota, and immune dysfunctions play a significant role in its development. One of the main forms of IBD is Crohn's Disease (CD), a chronic inflammatory process that can affect any region of the digestive system, but predominantly involves the terminal ileum and colon, resulting in debilitating and recurrent symptoms. The most common symptoms include diarrhea, abdominal pain, hematochezia, fever, weight loss, and fatigue. This is a descriptive case report study of a patient with duodenal CD, which accounts for only 4% of cases, and who developed complications of the disease and its treatment, such as gluteal abscess, perianal fistula, anemia, and electrolyte imbalance. For the preparation of this work, a bibliographic review was conducted using scientific articles indexed in the databases of the Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and the National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information (PUBMED), in Portuguese and English, from the past five years. Given the severity of the disease and its impact on patients' quality of life, the objective is to discuss its main clinical and pathogenic aspects and the best therapeutic management, aiming to contribute to the advancement of knowledge in this area and to improve clinical outcomes for patients with IBD.

KEYWORDS: Skin avulsion; Diarrhea; Crohn's Disease; Inflammatory Bowel Diseases; Rectal fistula.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não Esteroidais
ALT	Alanina Aminotransferase
anti-TNF	Anti-fator de Necrose Tumoral
AST	Aspartato Aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BI	Bilirrubina Indireta
BT	Bilirrubina Total
Ca	Cálcio
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
Cr	Creatinina
CTE	Enterografia por tomografia computadorizada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Doença de Crohn
DCD	Doença de Crohn Duodenal
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EA	Espondilite Anquilosante
ECCO	Organização Europeia de Crohn e Colite
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	Agência de Alimentos e Medicamentos
FUT2	Fucosiltransferase 2
g	Gramas
GEDIIB	Organização Brasileira para Doença de Crohn e Colite
GGT	Gama-Glutamil Transferase
Hb	Hemoglobina
HLA-DR7/DQ4	Antígeno leucocitário humano - DR7/DQ4
Ht	Hematócrito
IBDU	Doença Inflamatória Intestinal Não Classificada

IL-12/23	Interleucina - 12/23
JAK	Inibidores da Janus quinase
K	Potássio
kg	Quilogramas
MEIs	Manifestações Extraintestinais
Mg	Magnésio
mg	Miligramas
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MRE	Enterografia por Ressonância Magnética
MSE	Membro Superior Esquerdo
MUC2	Muco Oligomérico formador de gel
MV	Murmúrio Vesicular
Na	Sódio
NOD2	Domínio 2 de Oligomerização de Ligação a Nucleotídeos
PCR	Proteína C-Reativa
PUBMED	National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information
RM	Ressonância Magnética
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
STRIDE II	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
TC	Tomografia Computadorizada
TCD4	Linfócitos T Auxiliar
TCD8	Linfócitos T Citotóxicos
TGI	Trato Gastrointestinal
TH1	Linfócito T Helper 1
TH2	Linfócito T Helper 2
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UC	Colite Ulcerativa
Ur	Ureia

USG	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VNI	Ventilação não Invasiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese da DC.....	22
Figura 2 – Lesões pustulosas em região escrotal e perianal.....	39
Figura 3 - Lesões pustulosas em região abdominal e região púbica.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Pacientes com DII no Brasil por faixa etária na data do índice e sexo.	20
Gráfico 2 – Tendências temporais de DII, CD e UC no Brasil no sistema de saúde pública de 2012 a 2020. B: Prevalência com IBDU.....	21

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Exames laboratoriais.	41
---------------------------------------	----

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	17
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1 - DEFINIÇÃO.....	19
2.2 - EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3 - ETIOPATOGENIA.....	21
2.4 - FATORES DE RISCO.....	23
2.5 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	24
2.6 - DIAGNÓSTICO.....	24
2.7 - DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	26
2.8 - MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais.....	27
2.9 - TRATAMENTO.....	30
2.9.1 - TERAPIAS CONVENCIONAIS.....	31
2.9.2 - TERAPIAS IMUNOBiolÓgICAS.....	34
2.9.3 - TERAPIA CIRÚRGICA.....	36
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	38
3.1 – DESENHO.....	38
3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	38
4 – RELATO DE CASO.....	39
5 – DISCUSSÃO.....	44
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
8 – APÊNDICE.....	52
8.1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	52
9 – ANEXO.....	54
9.1 - PLATAFORMA BRASIL.....	54

1 – INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) caracteriza-se por ser uma doença intestinal inflamatória crônica, descrita pela primeira vez como ileíte regional pelo médico Bernard Crohn em uma série de casos apresentados na reunião anual da *American Medical Association* em 1932.¹ Esta patologia apresenta um caráter recidivante e remissor em razão do processo inflamatório transmural, podendo afetar todo o trato gastrointestinal (TGI), com o íleo e o cólon sendo mais comumente afetados.² São áreas descontínuas de inflamação, que podem se manifestar como ulceração, eritema, edema da mucosa ou estreitamento do lúmen intestinal. Esta condição pode afetar toda a espessura da parede intestinal, resultando em reações granulomatosas não caseosas.^{2,3}

A vasta literatura relatada sobre esta patologia é escassa sobre o envolvimento gastrointestinal superior. A Doença de Crohn duodenal (DCD), embora rara, pode levar a complicações significativas se não for identificada de forma oportuna. Sua prevalência estimada é entre 0,5% e 4% dos pacientes com DC, representando menos de 0,07% de todos os casos dessa condição. A incidência e a prevalência variam entre as regiões geográficas, com a maior carga epidemiológica na Europa, Oceania e América do Norte.^{2,3} Além disso, as análises de tendências temporais demonstram que os países recém-industrializados na Ásia, África e América do Sul estão enfrentando uma incidência crescente.⁴

A patogênese dessa enfermidade não está muito bem elucidada, no entanto, acredita-se que resulta da interação entre fatores ambientais, sistema imunológico, genes de suscetibilidade e alterações no microbioma do hospedeiro, culminando na ruptura da mucosa intestinal. O papel das células inflamatórias na manutenção da atividade da doença é amplamente reconhecido, e a maioria das intervenções terapêuticas busca interromper a cascata de citocinas inflamatórias.¹

Sua incidência máxima ocorre na faixa etária de 20 a 30 anos, manifestando-se por sintomas comuns, como diarreia, dor abdominal e sintomas sistêmicos, incluindo fadiga e perda de peso. Além das manifestações intestinais, a DC pode envolver manifestações extraintestinais (MEIs), como artropatia, condições dermatológicas, como pioderma gangrenoso e eritema nodoso, e alterações oculares. Em relação às doenças inflamatórias intestinais (DII) de maneira geral, a prevalência de pelo menos uma manifestação articular é

de 24%, a de manifestações oculares é de 27% e a de manifestações cutâneas extraintestinais atinge 35%.^{5,6,7}

Devido à sua etiologia e patogênese complexas e parcialmente desconhecidas, o tratamento da DC apresenta desafios não apenas do ponto de vista clínico, mas também em relação à otimização de recursos. O diagnóstico e o manejo das DII requerem a colaboração e sinergia de diversos especialistas, além de avaliações endoscópicas, histológicas, por imagem e bioquímicas, com a escolha do exame inicial dependente do quadro clínico do paciente.^{8,9,10}

O tratamento convencional tem como objetivo suprimir a hiperatividade do sistema imunológico, visando controlar a doença e alcançar a remissão. Para tanto, a terapia pode incluir o uso de corticosteroides, imunossupressores, terapias biológicas e modificadores do sistema imunológico. Os corticosteroides são geralmente utilizados em doses elevadas nas fases iniciais, com a finalidade de induzir a remissão da doença.^{11,12,13}

Os imunomoduladores, como metotrexato e tiopurinas, desempenham um papel importante na fase de manutenção do tratamento, apresentando um início de ação mais gradual, mas contribuindo significativamente para a redução das doses de corticosteroides. Os medicamentos biológicos, que incluem anticorpos contra fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL-12/23) e integrina, são recomendados para a manutenção da doença, demonstrando alta eficácia e boa tolerância.^{7,14}

Em casos de refratariedade ao tratamento medicamentoso, a intervenção cirúrgica é considerada uma opção de segunda linha. Com o avanço das técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, essa abordagem tem sido cada vez mais recomendada, especialmente quando realizada de forma precoce, após uma avaliação criteriosa das características e gravidade da doença.^{7,15}

A DC, portanto, representa uma condição crônica e recidivante que constitui um fardo crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo, além de prejudicar a qualidade de vida dos pacientes com essa enfermidade e seus familiares.¹⁵

Desse modo, o objetivo geral deste estudo é relatar o caso de um paciente de meia idade do sexo masculino com diagnóstico de DCD que evoluiu com diversas complicações da doença, e portanto, mostra-se fundamental abordar os aspectos clínicos, fisiopatológicos e evolutivos desta patologia. Busca-se não apenas compreender melhor essa condição, mas também discutir os desafios diagnósticos e terapêuticos associados.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 - DEFINIÇÃO

A DII engloba um conjunto de condições inflamatórias crônicas que acometem o TGI, incluindo a DC, a colite microscópica e a colite ulcerativa (UC), representando um desafio significativo para os indivíduos afetados. Entre essas condições, a DC e a UC destacam-se como preocupações globais de saúde, com uma prevalência estimada de 3,2 milhões de casos na Europa e 2 milhões na América do Norte.²

A DC é uma enfermidade inflamatória de natureza autoimune que pode comprometer qualquer segmento do TGI, de forma focal, assimétrica e transmural, estendendo-se da cavidade oral ao ânus, com maior incidência no íleo e no cólon, representando 35% dos casos. O acometimento apenas do cólon ocorre em 32% dos casos, enquanto o intestino delgado é afetado em 28%. A ocorrência gástrica e duodenal é rara.^{2,7}

Inicialmente descrita por Gottlieb et al. em 1937, a prevalência da DCD é estimada entre 0,5% e 4% dos pacientes com DC, representando menos de 0,07% do total de casos da doença. Entretanto, esses dados podem subestimar a real incidência da condição, uma vez que muitos permanecem assintomáticos e a endoscopia digestiva alta (EDA) não é rotineiramente empregada na avaliação inicial dos pacientes.²

2.2 - EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da DII tem sido amplamente analisada em revisões recentes, que destacam as tendências globais de incidência e prevalência ao longo das últimas décadas. A evolução da DC e da UC pode ser categorizada em quatro estágios epidemiológicos: surgimento de novos casos, aceleração da incidência, prevalência composta e equilíbrio da prevalência.¹⁶

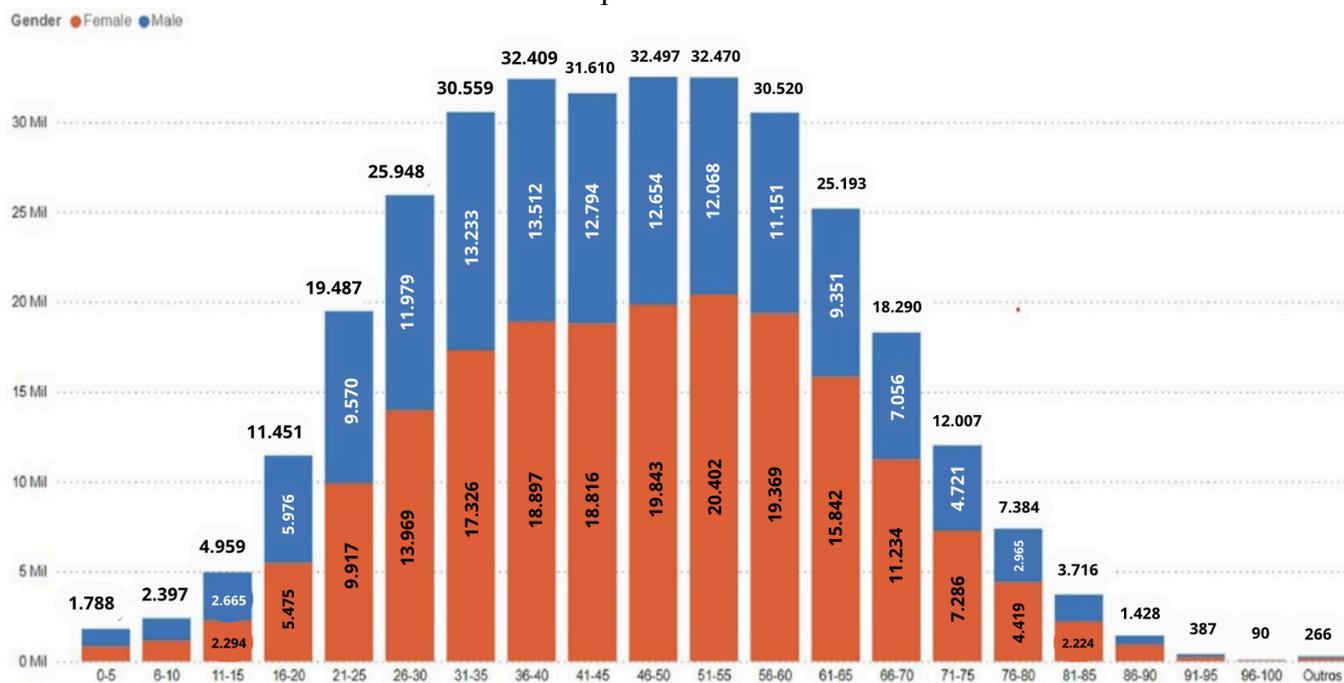
Atualmente, os países recentemente industrializados da América Latina encontram-se na fase de aceleração da incidência, caracterizada por um crescimento expressivo no número de novos casos, ainda que a prevalência geral da DII permaneça relativamente baixa. Em contrapartida, nações ocidentais, como as da América do Norte e do norte da Europa, atingiram a fase de prevalência composta, na qual a incidência se estabiliza, mas a prevalência

continua a aumentar. Nos últimos anos, tem-se observado uma redistribuição geográfica da DII, com elevação das taxas de incidência e prevalência em regiões anteriormente caracterizadas por baixa ocorrência, como a Ásia, a América do Sul e a Europa Oriental.¹⁶

Apesar da escassez de levantamentos populacionais abrangentes na América Latina, há evidências de um aumento progressivo da incidência e prevalência da DII na região, particularmente entre indivíduos jovens, inseridos em sociedades crescentemente urbanizadas e industrializadas. Esse cenário reforça o reconhecimento da DII como uma enfermidade de impacto global.¹⁶

No Brasil, um estudo observacional baseado em dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (2012-2020) identificou 212.026 pacientes diagnosticados com DII, sendo 119.700 casos de UC, 71.321 de DC e 21.005 de DII não classificada (IBDU) (Gráfico 1). Observou-se uma predominância de pacientes do sexo feminino (58,5%), enquanto a idade mais comum no momento do diagnóstico situou-se entre 36 e 55 anos.¹⁶

Gráfico 1. Pacientes com DII no Brasil por faixa etária na data do índice e sexo.

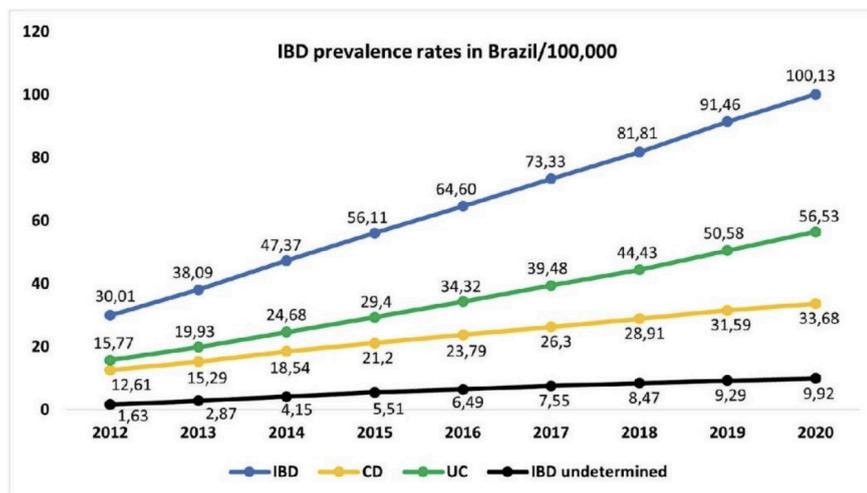


Fonte: Quaresma AB, *et al*, 2022.

Os resultados indicaram que as taxas de incidência da DII permaneceram relativamente estáveis ao longo da última década, com uma discreta redução na DC e um aumento na UC. Em contraste, a prevalência apresentou um crescimento expressivo, passando

de 30,0/100.000 habitantes em 2012 para 100,1/100.000 em 2020. A prevalência específica da DC aumentou de 12,6/100.000 para 33,7/100.000 no mesmo período (Gráfico 2).¹⁶

Gráfico 2: Tendências temporais de DII, DC e UC no Brasil no sistema de saúde pública de 2012 a 2020.



Fonte: Quaresma AB, *et al*, 2022.

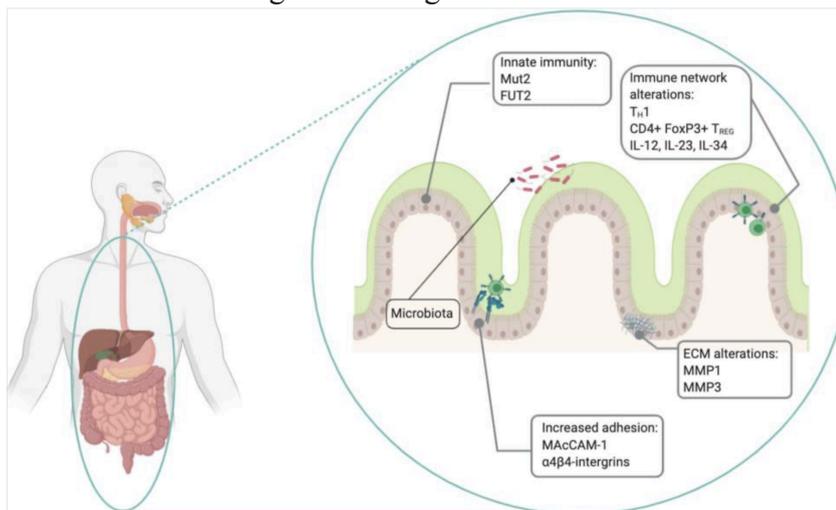
2.3 - ETIOPATOGENIA

A etiologia da DC é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, similar a outras doenças inflamatórias crônicas. A predisposição genética e o sistema imunológico desempenham papéis centrais na patogênese, criando no hospedeiro um microbioma intestinal suscetível à inflamação e comprometendo a integridade da barreira mucosa. Isso resulta em respostas imunes aberrantes contra antígenos bacterianos luminais. Células imunes, como os linfócitos T auxiliar (T CD4+), os linfócitos citotóxicos (T CD8+), células B, monócitos CD14+ e células assassinas naturais, estão implicadas nesse processo inflamatório, invadindo o intestino dos pacientes com DC.^{1,17}

Além disso, a doença demonstra um componente hereditário, existem teorias que sugerem que a origem genética da DC está associada aos genes antígeno leucocitário humano (HLA-DR7 e HLA-DQ4), os quais estariam envolvidos em aproximadamente 30% dos casos. Essa relação genética pode explicar uma maior prevalência da doença em indivíduos da mesma família, com cerca de 25% dos casos apresentando essa característica. Variantes genéticas, como aquelas nos genes Mucina 2, muco oligomérico/formador de gel (Muc2) fucosiltransferase 2 (FUT2) e Domínio 2 de Oligomerização de Ligação a Nucleotídeos

(NOD2) homozigoto, são conhecidas por desempenharem um papel significativo na manifestação da doença. Essas variantes resultam em uma diminuição na produção de muco e alteram as moléculas de adesão bacteriana e leucocitária. Indivíduos portadores de variantes FUT2, que diminuem a secreção de antígenos, apresentam uma interação alterada com bactérias e maior propensão ao desenvolvimento de DC (Figura 1).^{1,17}

Figura 1: Patogênese da DC.



Fonte: Petagna L, *et al*, 2020.

A partir da interação desses fatores, postula-se que a resposta inflamatória esteja intimamente associada a um desequilíbrio na homeostase intestinal, sendo predominantemente mediada pela exacerbação da atividade do sistema imunológico. Esse processo envolve a ativação dos linfócitos T CD4⁺ do subtipo linfócito T helper 1 (TH1), os quais são responsáveis pela produção de fatores de sinalização celular. Estes, por sua vez, estimulam os linfócitos TCD8⁺ e induzem a secreção das citocinas pró-inflamatórias. O aumento das concentrações desses mediadores na mucosa intestinal resulta em danos ao tecido local, culminando nas lesões características da doença. O processo inflamatório também pode ser exacerbado pela exposição contínua a antígenos provenientes da dieta, agentes infecciosos, toxinas e até mesmo pelas próprias bactérias da microbiota intestinal.^{1,17,18}

A resposta imune na DC é predominantemente de perfil adaptativo TH1, associada a linfócitos T reguladores, com um microambiente caracterizado pela presença das citocinas TNF- α e interleucinas, em contraste com a resposta do subtipo linfócito T helper 2 (TH2) observada em doenças como a UC.^{1,17}

2.4 - FATORES DE RISCO

Em relação aos fatores ambientais e aos hábitos de vida, diversos elementos, como o uso de antibióticos, tabagismo, dieta inadequada, ambiente urbano e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), são identificados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença. Fatores psicológicos e vacinas também têm sido investigados em relação ao desenvolvimento da doença, mas há controvérsias na literatura devido à heterogeneidade dos resultados encontrados. Entre esses fatores controversos, destacam-se a vacina contra a poliomielite e os transtornos de humor.^{1,17}

A disbiose intestinal é um fator importante nas DIIs, incluindo a DC. Além de vírus e fungos, patógenos como espécies de amebas, *Toxoplasma gondii*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* e diversas outras bactérias estão intimamente associados à etiologia da doença. Estudos sugerem que até um terço dos portadores apresentam supercolonização de *Escherichia coli* na microbiota intestinal, o que exacerba a integridade comprometida da barreira imunológica intestinal. Por outro lado, espécies de *Helicobacter*, como *H. pylori*, e parasitas, como *Schistosoma* e *Necator americanus*, demonstram uma associação negativa com a DII, com estudos indicando uma redução de até 57% nas chances de desenvolvimento da DC. Na fisiopatologia da disbiose, os patógenos desempenham um papel central na perpetuação da inflamação crônica, promovendo a secreção de padrões moleculares de citocinas associadas a micróbios.^{1,17}

Neste contexto, importantes componentes dietéticos têm sido identificados como influentes na modulação da inflamação. O impacto dos vegetais crucíferos, como repolhos e brócolis, permanece controverso. Embora estes apresentem efeitos antioxidantes em indivíduos saudáveis, podem exercer efeitos adversos em pacientes com DC que apresentam polimorfismos de nucleotídeo único, evidenciando a interação entre fatores dietéticos ambientais e predisposição genética individual.^{1,17}

Em contrapartida, fatores como a amamentação, ingestão de fibras, exposição a animais, vida rural e atividade física estão associados à proteção contra a DC. Esses achados podem ser explicados pela teoria da higiene, que sugere que indivíduos expostos, na infância, a microorganismos e infecções desenvolvem alterações na microbiota que resultam em um equilíbrio adequado entre as respostas imunes TH1 e TH2. Dessa forma, fatores como a presença de animais de estimação, o compartilhamento de cama e a exposição a ambientes

rurais são considerados fatores protetores. Além disso, a dieta mediterrânea, rica em peixes, oleaginosas, hortaliças e azeite de oliva, tem sido associada a um efeito protetor em pacientes com DC de início tardio.^{1,17}

2.5 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC está associada a um amplo espectro de manifestações sistêmicas e extraintestinais, exercendo um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A presença dos sintomas varia de acordo com a localização, extensão e gravidade da inflamação, sendo determinada pelo subtipo da doença. A diarreia é o sintoma mais frequentemente relatado, sendo observada na maioria dos casos, seguida por sangramento intestinal (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais clínicos mais comuns incluem febre, palidez, caquexia, presença de massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Para diferenciar a DC de quadros de diarreia infecciosa aguda, sugere-se um período mínimo de seis semanas de diarreia contínua como critério diagnóstico.^{2,17,18,19,20}

Além disso, a enfermidade ocasiona importantes alterações no estado nutricional, caracterizadas por déficits de micronutrientes e desnutrição proteico-calórica. Tais alterações, em conjunto com o quadro sintomatológico, contribuem para a redução da ingestão alimentar e o conseqüente comprometimento do estado nutricional. Na DCD, os principais sintomas incluem saciedade precoce, náuseas, vômitos, dor epigástrica e disfagia. Esses sintomas resultam, em grande parte, da dor pós-prandial e do retardo no esvaziamento gástrico.^{17,18}

2.6 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DC pode ser desafiador devido à heterogeneidade de suas manifestações clínicas e à sobreposição com a UC, além da possível ausência de sintomas gastrointestinais significativos. A inespecificidade dos sintomas e as dificuldades inerentes ao diagnóstico contribuem ainda mais para a demora na sua confirmação.²

Diante desse contexto, torna-se essencial a adoção de uma abordagem diagnóstica abrangente, baseada na integração de múltiplos métodos. A Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) recomenda a combinação da análise dos dados clínicos, endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos.^{2,20}

Os testes laboratoriais de rotina ajudam a monitorar a atividade da doença, avaliar efeitos adversos e a eficácia das medicações. Os resultados podem ser normais ou revelar anemia, leucocitose, anormalidades eletrolíticas, deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12 e/ou de vitamina D. Em pacientes com sintomas sugestivos, a dosagem da calprotectina fecal é utilizada para descartar o diagnóstico. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são marcadores inflamatórios inespecíficos usados para monitorar a atividade da doença que também podem estar aumentados.^{19,20}

Além disso, o diagnóstico pode ser estabelecido com base em achados de imagem que evidenciam inflamação segmentar e transmural do TGI luminal, em pacientes cuja apresentação clínica seja compatível. Os exames laboratoriais possuem caráter complementar, auxiliando na avaliação da gravidade e das possíveis complicações da doença, porém não são determinantes para a confirmação diagnóstica.²⁰

A ECCO destaca que, embora não haja um achado histopatológico patognomônico, o diagnóstico da DC baseia-se na presença de granulomas, distorção arquitetural críptica focal, infiltrado inflamatório focal composto por linfócitos e plasmócitos, além da preservação de mucina nas áreas inflamadas. Nos casos em que o diagnóstico é incerto, a EDA com biópsias gástricas pode ser útil, sobretudo quando evidencia granulomas ou gastrite focal. E nos casos em que os exames endoscópicos e de imagem não permitem a confirmação diagnóstica, e há forte suspeita de DC com acometimento do intestino delgado, a cápsula endoscópica pode ser uma estratégia útil, seguida da enteroscopia com balão para obtenção de biópsias, quando necessário.^{2,20}

A investigação inicial de pacientes com suspeita da patologia, portanto, inclui exames laboratoriais, como análises sanguíneas e testes de fezes em casos de diarreia, além de métodos de imagem do intestino delgado. A escolha do método de imagem mais adequado pode variar conforme o quadro clínico individual. Enquanto alguns especialistas priorizam a tomografia computadorizada do abdome (TC) como exame inicial, outros recorrem a radiografias contrastadas do TGI superior. Adicionalmente, a colonoscopia com intubação do íleo terminal, associada à realização de biópsias da mucosa, constitui um procedimento essencial para a análise histopatológica e confirmação do diagnóstico.^{2,20}

Técnicas mais avançadas, como a enterografia por tomografia computadorizada (CTE) e a enterografia por ressonância magnética (MRE), fornecem informações detalhadas sobre a inflamação intestinal, sendo que a MRE apresenta a vantagem de não expor o paciente à radiação ionizante. A EDA, por sua vez, continua a ser considerada um exame de referência

para a confirmação diagnóstica. A ressonância magnética (RM), a TC, a ultrassonografia (USG) e a radiografia contrastada com bário do abdome são exames complementares que apresentam precisão comparável no diagnóstico inicial, no monitoramento da atividade da doença e na detecção de complicações, como fístulas e abscessos.^{2,19,20}

A obtenção de um diagnóstico preciso e em tempo hábil é crucial para otimizar a condução terapêutica e favorecer melhores desfechos clínicos. No entanto, a identificação da DCD pode ser postergada por longos períodos, variando de semanas a anos, o que pode comprometer a evolução da doença e dificultar a instituição precoce de estratégias terapêuticas adequadas.²

2.7 - DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Para a adequada diferenciação diagnóstica, torna-se imprescindível a investigação de causas endócrinas, metabólicas e infecciosas. Em pacientes com quadro de diarreia aguda, recomenda-se a realização de exames microbiológicos de fezes para a identificação de patógenos entéricos, tais como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, além da pesquisa de parasitas e amebíase.¹⁷

Adicionalmente, o diagnóstico diferencial deve contemplar patologias como tuberculose intestinal, uso de AINEs, distúrbios vasculares, neoplasias e diverticulite, uma vez que tais condições podem apresentar ulcerações no cólon e no intestino delgado detectáveis por exames de imagem.¹⁷

A investigação da doença celíaca também se faz necessária, considerando sua semelhança sintomatológica com a DC. O diagnóstico pode ser estabelecido por meio da dosagem do anticorpo transglutaminase IgA tecidual.¹⁷

Por fim, a síndrome do intestino irritável deve ser considerada como diagnóstico diferencial, visto que pode manifestar sintomas similares, como diarreia e dor abdominal. No entanto, diferentemente da DC, os exames laboratoriais desses pacientes costumam apresentar resultados dentro da normalidade, e a ileocolonosopia não evidencia inflamação da mucosa intestinal.¹⁷

2.8 - MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS

Ademais, é fundamental ressaltar que a DC é uma afecção sistêmica que se estende além do TGI, podendo apresentar MEIs que ocorrem em aproximadamente 21% a 41% dos pacientes com DII. A maioria das manifestações acompanha o curso da DII subjacente, embora algumas possam ocorrer de forma independente da atividade da doença, surgindo antes ou após o diagnóstico.²¹

Diversos fatores de risco para o surgimento dessas manifestações têm sido identificados, incluindo um maior tempo de evolução da DII, maior prevalência na DC em comparação com a UC, histórico familiar de DII e a presença de outras MEIs. Adicionalmente, existem fatores de risco independentes e específicos para cada tipo de DII. Na DC, destacam-se o sexo feminino, a idade do paciente e a atividade da doença.²¹

As etiologias das MEIs podem ser explicadas por uma série de fatores, incluindo lesões extraintestinais preexistentes, a atividade do sistema imunológico, variações genéticas, além de condições de má-absorção e desnutrição associadas à doença. Entre os fatores ambientais, destaca-se o tabagismo, cuja interrupção parece reduzir a prevalência de complicações. A disbiose intestinal também tem sido considerada um possível fator predisponente, promovendo a ativação do sistema imunológico em sítios extraintestinais devido a reações cruzadas contra antígenos. No que se refere às manifestações autoimunes, a fisiopatologia está relacionada à presença de leucócitos, particularmente células T de memória circulantes na mucosa intestinal, que migram para além do epitélio intestinal com o auxílio de moléculas específicas de adesão, desencadeando reações inflamatórias em outros locais do organismo.^{21,22,23}

Adicionalmente, essas manifestações podem ser influenciadas pelo próprio tratamento. Em relação à terapêutica farmacológica, certos medicamentos podem induzir lesões dermatológicas, como reações na área de aplicação, infecções cutâneas e complicações imunomediadas. Dentre os fármacos associados a esses efeitos, destacam-se os salicilatos, agentes biológicos, antibióticos, esteróides, imunossupressores e terapias anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF).^{21,22,23}

As MEIs podem ser agrupadas conforme os sistemas orgânicos afetados, sendo os sistemas musculoesquelético, dermatológico, ocular e hepatobiliar os mais frequentemente envolvidos. As manifestações musculoesqueléticas são as mais comuns entre os pacientes

com DII, com prevalências variando entre 9% e 53%. Entre essas manifestações, destacam-se as espondiloartropatias soronegativas (por serem negativas ao fator reumatoide) relacionadas à DII, que incluem formas axiais e periféricas. As espondiloartropatias periféricas são as mais prevalentes, com uma taxa de acometimento entre 5% e 20%. Podem acometer a coluna vertebral, a articulação sacroilíaca, as articulações periféricas ou uma combinação dessas estruturas. A artrite inflamatória, que representa a principal causa das síndromes musculoesqueléticas associadas à DII, caracteriza-se por dor, inflamação com edema articular, redução da mobilidade das articulações e flutuação durante o exame físico.^{21,22,23}

As manifestações dermatológicas na DII apresentam uma prevalência que varia entre 2% e 34%. Dentre essas manifestações, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as mais prevalentes. O eritema nodoso, que é a manifestação dermatológica mais comum, afeta entre 4% e 7,5% dos pacientes, com menor prevalência entre indivíduos do sexo masculino, na faixa etária pediátrica e com maior incidência na DC.^{21,22,23}

O eritema nodoso manifesta-se clinicamente por lesões eritematosas em placas de 1 a 5 cm de diâmetro, simétricas, elevadas, quentes, dolorosas e de coloração avermelhada ou violácea. Essas lesões são, em geral, bilaterais e localizam-se predominantemente nas superfícies extensoras dos membros inferiores, podendo acometer múltiplos locais de forma simultânea. Os nódulos geralmente permanecem evidentes por um período de 3 a 6 semanas, sem deixar cicatrizes, embora possam surgir lesões residuais que perdurem por meses. A região tibial anterior é a mais comumente afetada. Além disso, podem ocorrer sintomas sistêmicos concomitantes. Dado que o eritema nodoso está associado a uma maior atividade inflamatória da DII, também podem ser observados sintomas gastrointestinais.^{21,22,23}

O pioderma gangrenoso é a segunda MEI mais frequente após o eritema nodoso, caracterizando-se como uma condição grave e debilitante, com maior prevalência no sexo feminino, especialmente na faixa etária entre 20 e 50 anos. Clinicamente, inicia-se com lesões eritematosas dolorosas, tipicamente pápulas ou pústulas, que rapidamente evoluem para úlceras com exsudato purulento estéril devido à necrose dérmica. Embora possa acometer qualquer região do corpo, as lesões são mais frequentes nos membros inferiores e na pele periestomal, frequentemente precedidas por trauma. As variantes clínicas descritas na literatura incluem formas ulcerativa, bolhosa, pustular, vegetativa, pós-cirúrgica e periestomal, sendo as formas ulcerativa e pustular as mais comumente associadas à DII. Além dos sintomas locais, podem coexistir manifestações sistêmicas.^{21,22,23}

A prevalência das manifestações oculares na DII varia entre 2% e 29%, sendo inicialmente descritas por Crohn em 1925. Os sintomas oculares, frequentemente relacionados ao segmento anterior e à superfície ocular, incluem lacrimejamento, dor, ardor, prurido, fotofobia, perda de acuidade visual e hiperemia conjuntival e escleral. A episclerite, a manifestação oftalmológica mais prevalente, caracteriza-se como uma inflamação benigna e autolimitada da episclera, com maior incidência em mulheres jovens.^{21,22,23}

No que diz respeito às manifestações hepatobiliares, estas podem atingir até 50% dos pacientes, constituindo uma das complicações mais comuns associadas à DII. A colangite esclerosante primária (CEP), manifestação hepatobiliar extraintestinal mais prevalente e específica da DII, afeta entre 4% e 5% dos pacientes com DII. Esta manifestação extraintestinal reveste-se de grande importância, uma vez que a inflamação progressiva associada à doença leva à destruição dos ductos biliares, com evolução para cirrose e insuficiência hepática terminal, associadas a uma elevada taxa de mortalidade. Adicionalmente, foi observada que uma maior prevalência de colangiocarcinoma é um risco quatro vezes superior de desenvolvimento de carcinoma colorretal em pacientes com DII.^{21,22,23}

Algumas MEIs estão diretamente relacionadas à atividade inflamatória intestinal, como artrite periférica, estomatite aftosa, esclerite e eritema nodoso, e tendem a apresentar melhora com a terapia padrão para DC. Outras, contudo, ocorrem independentemente do grau de inflamação intestinal, como uveíte anterior, espondilite anquilosante (EA) e CEP exigindo abordagens terapêuticas específicas.²¹

Fístulas e abscessos perianais também são manifestações frequentes, com uma incidência estimada entre 18% e 43%. Essas condições resultam em significativa morbidade, incluindo cicatrizes, drenagem persistente, formação de abscessos, incontinência fecal e dor. Os pacientes com envolvimento distal do cólon ou doença retal apresentam maior risco de desenvolver doenças perineais em comparação àqueles com doença ileal isolada. Adicionalmente, pacientes com fístula perianal são mais propensos a apresentar MEIs da DII, incluindo artrite, ulcerações orais e manifestações cutâneas. O tratamento ideal da DC perianal requer uma compreensão aprofundada da fisiopatologia da doença, diagnósticos precisos do processo perineal e uma abordagem multidisciplinar.⁵

A anemia é considerada a complicação metabólica mais comum da DII e está associada a um comprometimento da qualidade de vida e da função cognitiva. As diretrizes da ECCO classificam a anemia em pacientes com DII em três categorias: anemia por deficiência

de ferro, anemia de doença crônica e anemia associada à deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico.⁶

Entretanto, é importante destacar que a etiologia da anemia em pacientes com DII pode ser complexa, uma vez que esses indivíduos frequentemente apresentam sangramento intestinal crônico, inflamação, ulcerações, absorção prejudicada, desnutrição, efeitos adversos de medicamentos e a realização de procedimentos cirúrgicos. Assim, a patogênese da anemia é geralmente multifatorial.⁸

Em síntese, pode-se afirmar que as MEIs têm o potencial de causar um quadro clínico mais debilitante do que a própria doença intestinal, uma vez que impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e contribuem para o aumento da morbimortalidade. Dessa forma, torna-se imprescindível o diagnóstico precoce dessas manifestações, assim como a implementação de um tratamento específico e adequado.^{21,22,23}

2.9 - TRATAMENTO

A abordagem terapêutica farmacológica da DC é estabelecida com base na gravidade, extensão e localização da enfermidade, bem como na presença ou ausência de MEIs. Para além da remissão clínica, a estratégia terapêutica visa à cicatrização da mucosa intestinal, ao controle do processo inflamatório e à prevenção de complicações. As diretrizes para o tratamento fundamentam-se nos critérios definidos pelo consenso *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE II), que estabelece metas terapêuticas de médio e longo prazo, considerando a resposta clínica e biomarcadores laboratoriais.⁸

O tratamento farmacológico pode ser categorizado em três classes principais: (I) terapias convencionais, que incluem AINES, corticosteroides, imunossuppressores orais e aminossalicilatos, tanto orais quanto tópicos; (II) terapias biológicas, abrangendo agentes anti-TNF, anti-integrinas e anti-interleucinas; e (III) pequenas moléculas de administração oral, como os inibidores da Janus quinase (JAK). Dada a natureza crônica e progressiva da DC, a terapêutica objetiva tanto a indução da remissão em curto prazo quanto sua manutenção em longo prazo.⁸

A constatação de que a inflamação crônica não tratada, ainda que assintomática, pode culminar em desfechos clínicos desfavoráveis, impulsionou uma mudança no manejo da doença. Atualmente, reconhece-se que a intervenção precoce, associada a um monitoramento

rigoroso, pode reduzir a incidência de complicações. Assim, a estratificação dos pacientes com base em fatores prognósticos e a individualização da abordagem terapêutica são fundamentais para otimizar o manejo clínico, ainda que sejam necessárias evidências adicionais de alta qualidade para consolidar essa estratégia.⁸

Dado que a sintomatologia clínica nem sempre reflete com precisão a inflamação subjacente, o monitoramento da evolução da doença e da resposta terapêutica deve ser realizado em intervalos regulares, com base em parâmetros objetivos e mensuráveis, tais como exames endoscópicos, PCR, calprotectina fecal e exames de imagem. Essa abordagem possibilita a adequação oportuna da terapêutica, aumentando a probabilidade de alcançar um controle estrito da inflamação, considerado essencial para a prevenção da progressão da doença.⁸

Para além do tratamento medicamentoso, o manejo da DC deve abranger medidas gerais de promoção da saúde. A interrupção do tabagismo deve ser fortemente incentivada, déficits nutricionais devem ser corrigidos e possíveis efeitos adversos da terapêutica, como o risco aumentado de neoplasias e infecções, devem ser monitorados de forma sistemática. Ademais, deve-se incluir a imunização adequada, a vigilância para osteoporose e a implementação de medidas de fotoproteção, conforme preconizado pelas diretrizes da ECCO e demais recomendações especializadas.⁸

Nesse sentido, o "Segundo Consenso Brasileiro sobre o Manejo da Doença de Crohn em Adultos", desenvolvido pela Organização Brasileira para Doença de Crohn e Colite (GEDIIB), oferece diretrizes abrangentes para o tratamento farmacológico da DC em adultos.⁸

2.9.1 - TERAPIAS CONVENCIONAIS

Nesse contexto, o tratamento primário da DC baseia-se na administração de diferentes classes de fármacos, incluindo aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores. Os aminossalicilatos, também denominados ácido 5-aminossalicílico, atuam por meio da inibição das vias da ciclooxigenase e lipoxigenase no metabolismo do ácido araquidônico, além de suprimirem a síntese de citocinas inflamatórias e a proliferação de linfócitos T. Embora amplamente utilizados, os aminossalicilatos têm eficácia limitada na indução e manutenção da remissão em pacientes com DC. Seu uso é mais indicado em casos de doença leve a moderada, especialmente com envolvimento colônico. Dentre os principais fármacos dessa classe, destacam-se a sulfassalazina, mesalazina, olsalazina e balsalazina, que

são frequentemente utilizados em associação com corticosteroides para intensificar a resposta anti-inflamatória.⁸

Diante do perfil desfavorável de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se que o tratamento inicial da DC de leve a moderada intensidade, com acometimento colônico ou ileocolônico, seja realizado com sulfassalazina na dose de 3 a 6 gramas(g)/dia. A administração deve ser iniciada com 500 miligramas (mg)/dia por via oral, com ajuste gradual da dose conforme a tolerabilidade do paciente.⁸

Nos casos em que não houver resposta clínica significativa após seis semanas de tratamento, bem como na presença de intolerância ou contraindicação ao uso dos fármacos prescritos, a estratégia terapêutica deve ser ajustada para seguir as diretrizes recomendadas para a DC de moderada a grave, conforme a gravidade do quadro clínico.^{22,23}

Pacientes com acometimento colônico ou ileocolônico que desenvolvam intolerância à sulfassalazina devido a reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal intensa ou outros efeitos adversos graves podem ser tratados com mesalazina como alternativa, na dose de 4 g/dia por via oral.⁸

Em pacientes com DC de leve atividade, restrita ao intestino delgado e/ou ao cólon ascendente, a indução do tratamento deve ser iniciada com corticosteroides, preferencialmente aqueles de ação local, como a budesonida de liberação ileal, na dose de 9 mg/dia. A budesonida representa uma alternativa terapêutica eficaz. Em comparação aos corticosteroides convencionais, como a prednisolona, frequentemente associados a efeitos adversos sistêmicos, a budesonida distingue-se por sua elevada atividade anti-inflamatória local, baixa absorção sistêmica e reduzida biodisponibilidade. Na hipótese de ausência de resposta terapêutica adequada, deve-se considerar a prescrição de prednisona por via oral, conforme a necessidade clínica do paciente.⁸

A manutenção da remissão na DC leve a moderada é realizada com imunossuppressores, como tiopurinas ou metotrexato. As tiopurinas são indicadas para pacientes corticodependentes ou corticorefratários, sendo necessárias doses a longo prazo para prevenir recaídas, com vigilância para efeitos adversos como náuseas, hepatotoxicidade e leucopenia. A dose usual varia de 1,5 a 2,5 mg/quilo(kg)/dia, e deve ser ajustada em caso de baixa ou intermediária atividade da tiopurina metiltransferase. Em pacientes com efeitos adversos, como hepatotoxicidade, recomenda-se doses reduzidas de tiopurinas associadas ao alopurinol. Para o metotrexato, a dose de manutenção mínima é de 15 mg/semana por via parenteral, embora a eficácia diminua com o tempo.⁸

Diversos estudos investigaram a eficácia do tratamento antibiótico na DC luminal, incluindo regimes com metronidazol, ciprofloxacina e antimicobacterianos. Contudo, de maneira geral, nenhum desses tratamentos demonstrou eficácia consistente na indução da remissão clínica ou cicatrização da mucosa quando comparado ao placebo. Além disso, os efeitos colaterais associados a esses medicamentos limitam sua utilização. Recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos impôs restrições ao uso de ciprofloxacina devido à ocorrência de eventos adversos incapacitantes ou potencialmente permanentes (EMA/668915/2018). Assim, não foi feita uma recomendação específica para o uso de antibióticos no tratamento da DC luminal, embora continuem indicados para o manejo de complicações sépticas, como em pacientes sintomáticos com fistula perianal simples, sendo recomendado o uso de metronidazol ou ciprofloxacino por 4 a 12 semanas.⁸

Por sua vez, os corticosteroides são indicados para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave. Nestes casos, a budesonida demonstrou ser menos eficaz em comparação aos corticosteroides sistêmicos. Para pacientes hospitalizados, recomenda-se a administração intravenosa de metilprednisolona, nas doses de 40 a 60 mg/dia, ou hidrocortisona, na dose de 100 mg a cada 6 ou 8 horas. É importante destacar que tais corticosteroides não apresentam eficácia na cicatrização da mucosa intestinal e devem ser utilizados por um período limitado, conforme a gravidade da condição e a resposta terapêutica observada, com duração entre 8 e 12 semanas. Devido aos efeitos adversos associados ao uso prolongado, não são recomendados para manutenção da remissão.⁸

Foi relatado que essa classe farmacológica demonstrou ser duas vezes mais eficaz na indução da remissão clínica em comparação ao placebo, conforme evidenciado em dois estudos que envolveram 267 pacientes. No entanto, a frequência de efeitos adversos foi cinco vezes maior nos pacientes que receberam corticosteroides em relação aos que utilizaram placebo. Entre esses efeitos, destacam-se a síndrome de Cushing, acne, infecções (com aumento do risco de abscessos abdominais e pélvicos em pacientes com DC), equimoses, hipertensão, Diabetes Mellitus, osteoporose, catarata, glaucoma e insuficiência de crescimento em crianças.⁸

Fármacos como azatioprina e metotrexato são utilizados para manutenção da remissão, especialmente em pacientes que necessitam de corticosteroides para indução. Esses agentes ajudam a reduzir a dependência de corticosteroides e a manter a remissão a longo prazo.¹⁹

O uso de tiopurinas como monoterapia para indução da remissão em pacientes com DC luminal moderada a grave não é recomendada. A análise agrupada, realizada com base na

intenção de tratar, não revelou diferenças significativas na indução de remissão entre tiopurinas e placebo. Com base nas evidências atuais, não foi possível estabelecer uma recomendação clara quanto ao uso de metotrexato para induzir a remissão clínica em pacientes com DC. Contudo, o metotrexato pode ser considerado como uma opção terapêutica para pacientes dependentes de corticosteroides com doença moderada a grave, quando outras alternativas, incluindo a cirurgia, não podem ser utilizadas. A necessidade de interromper a terapia em pacientes que planejam uma gravidez também deve ser cuidadosamente considerada.⁸

2.9.2 - TERAPIAS IMUNOBOLÓGICAS

Os inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) para induzir a remissão em pacientes com DC moderada a grave que não responderam à terapia convencional são recomendados. Os anticorpos monoclonais direcionados contra o TNF- α são potentes agentes anti-inflamatórios de ação rápida. As terapias anti-TNF aprovadas para o tratamento da DC incluem infliximab, adalimumab e certolizumab pegol (este último não é aprovado para uso na União Europeia, mas está disponível comercialmente na Suíça e na Rússia).⁸

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo-imunoglobulina humana (Ig) G1 administrado por via intravenosa na dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 durante a indução, seguido de aplicações a cada 8 semanas. Adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado, administrado por via subcutânea na dose de 160 mg, seguido de 80 mg duas semanas após a indução e 40 mg a cada duas semanas. Certolizumab pegol é um fragmento de Fab PEGilado contra TNF- α , administrado por via subcutânea (autoadministrado) nas doses de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de 400 mg a cada 4 semanas.⁸

O momento de introdução dos agentes biológicos ainda é objeto de debate. Sugeriu-se que pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis, como doença perianal fistulizante, doença extensa, ulcerações profundas e fenótipo complicado, podem se beneficiar da introdução precoce de anti-TNF, o que poderia reduzir o risco de cirurgias, hospitalizações ou complicações relacionadas à doença. Além disso, estudos sugerem que os agentes anti-TNF podem ser mais eficazes se introduzidos nos primeiros dois anos do curso da doença.⁸

Os medicamentos da classe Anti-TNF são indicados para pacientes com DC moderada a grave que não responderam às terapias convencionais. Esses agentes demonstraram eficácia na indução e manutenção da remissão, além de promover a cicatrização da mucosa.⁸

Anti-integrinas, como o Vedolizumab é recomendado para pacientes com DC moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância às terapias convencionais ou aos anti-TNF. Atua bloqueando a migração de linfócitos para o trato gastrointestinal, reduzindo a inflamação.⁸

Anti-interleucinas, como o Ustequinumabe, é indicado para pacientes com DC moderada a grave que não responderam ou são intolerantes às terapias convencionais ou aos anti-TNF. Age inibindo a IL 12 e 23, que estão envolvidas na resposta inflamatória. Tofacitinibe (JAK) é um exemplo dessa classe, utilizado em alguns casos de DC. Esses agentes modulam a resposta imunológica, interferindo na via de sinalização das citocinas envolvidas na inflamação.⁸

O tratamento da DC ativa moderada a grave tem avançado com novas opções terapêuticas. O Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou recentemente o ustequinumabe para pacientes que apresentaram resposta inadequada, perda de eficácia ou intolerância às terapias já disponíveis, como corticosteroides, imunomoduladores e agentes biológicos. O medicamento, que já era utilizado para tratar a psoríase, atua inibindo as IL 12 e 23, contribuindo para a redução da inflamação intestinal e melhora dos sintomas da doença.⁸

Nos Estados Unidos, a Agência de Alimentos e Medicamentos (FDA) aprovou em janeiro de 2025 o Omvoh™ (mirikizumab-mrkz), um antagonista da interleucina-23p19, para o tratamento da DC moderada a grave em adultos que não responderam às terapias convencionais ou biológicas. A aprovação amplia o uso do medicamento, que já havia sido autorizado em outubro de 2023 para o tratamento da UC moderada a grave. Nos estudos clínicos, o mirikizumab demonstrou eficácia significativa na redução da inflamação intestinal e melhora dos sintomas, como dor abdominal e diarreia, já nas primeiras semanas de tratamento. Além disso, 53% dos pacientes tratados atingiram remissão clínica após um ano, comparado a 36% do grupo placebo, e 46% apresentaram cicatrização visível do revestimento intestinal, contra 23% no grupo placebo.²⁴

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ainda não aprovou o mirikizumab para uso clínico. O processo de avaliação de novos medicamentos pode levar meses ou anos, dependendo da submissão de dados clínicos e da análise das autoridades

regulatórias. Enquanto isso, os pacientes devem seguir as recomendações médicas e acompanhar as atualizações sobre novas terapias disponíveis no país.²⁴

A incorporação de novas terapias no tratamento da DC reflete um avanço significativo na busca por opções mais eficazes para pacientes que enfrentam essa condição crônica, proporcionando melhor controle dos sintomas e qualidade de vida.²⁴

2.9.3 - TERAPIA CIRÚRGICA

Os objetivos do tratamento cirúrgico na DC são, primordialmente, aliviar os sintomas enquanto se preserva o comprimento intestinal e sua capacidade de absorção. Esses objetivos se baseiam na natureza incurável da doença, que afeta principalmente pacientes jovens, sendo que mais de 70% deles necessitarão de intervenção cirúrgica ao longo do curso da doença. Assim, é fundamental adotar uma abordagem de longo prazo, evitando procedimentos que comprometam a função intestinal.^{25,26}

Embora o tratamento clínico seja a primeira linha terapêutica, a cirurgia é indicada em casos refratários ou graves, nos quais as terapias de primeira e segunda linha não são eficazes. Além disso, deve ser considerada em pacientes com doença grave ou córtico-dependente, especialmente aqueles com estenoses ou MEIs, ou com histórico de DC superior a 5 anos. Fatores de risco para o desenvolvimento de formas mais graves da doença incluem o início precoce (antes dos 40 anos), acometimento perianal, doença estenosante e perfurante, lesões no TGI superior, necessidade de corticosteroides no primeiro surto e sexo feminino.^{25,26}

As indicações cirúrgicas variam conforme o tipo de lesão e as complicações clínicas. As principais indicações incluem obstrução intestinal e estenose (54%), fístulas (28%), abscessos (7%), perfurações (4,5%), casos refratários ao tratamento clínico (3,5%), hemorragia significativa (2%) e câncer colorretal (1%). Outras indicações incluem megacólon tóxico, estenose fibrótica sintomática, fístulas enterocutâneas de alto débito ou estenose, etc. Além disso, o risco relativo de desenvolvimento de câncer colorretal e de intestino delgado é significativamente elevado em pacientes com DC.^{25,26}

Diversos procedimentos cirúrgicos podem ser indicados conforme a gravidade e a extensão das complicações clínicas apresentadas. A ressecção intestinal é um dos procedimentos mais frequentemente realizados, consistindo na remoção de segmentos do intestino afetados pela inflamação, com o objetivo de tratar complicações como obstrução, fístulas ou perfurações. Este procedimento é especialmente indicado quando as opções de

tratamento clínico não são suficientes para controlar a doença, sendo necessário remover parte do intestino para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente.^{25,26}

Em situações em que ocorrem estenoses causadas por cicatrizes no intestino, pode ser realizada uma estenoplastia. Este procedimento visa alargar as áreas estreitadas do trato intestinal, facilitando a passagem do conteúdo intestinal e restaurando a função do órgão. Para o tratamento de fistulas complexas, que não respondem ao tratamento clínico, pode ser necessária a intervenção cirúrgica para drenar ou até remover a fistula. As fistulas podem envolver o intestino e outras estruturas adjacentes, como a bexiga ou a pele, o que torna a cirurgia essencial para prevenir complicações graves.^{25,26}

Em casos mais avançados ou graves, quando a DC afeta uma grande extensão do intestino, procedimentos como a ileostomia ou colostomia podem ser indicados. Estes procedimentos envolvem a criação de uma abertura no abdômen para desviar temporariamente as fezes, aliviando a pressão sobre o intestino comprometido e permitindo que o trato gastrointestinal se recupere ou seja tratado adequadamente. Nos casos mais críticos, a colectomia total, que consiste na remoção completa do cólon, pode ser necessária. Este procedimento é frequentemente indicado quando outras opções de tratamento falham e a função do cólon se encontra irreversivelmente comprometida, sendo a única alternativa viável para o controle dos sintomas e para prevenir complicações adicionais.^{25,26}

Esses procedimentos cirúrgicos desempenham um papel crucial no tratamento da DC, especialmente em formas complicadas que não respondem ao tratamento clínico. A escolha da abordagem cirúrgica mais apropriada depende de uma avaliação clínica detalhada do paciente, levando em consideração a extensão das lesões, o estado geral de saúde e as necessidades terapêuticas específicas de cada caso.^{25,26}

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, do tipo relato de caso, que foi complementado por uma revisão bibliográfica sobre a relação entre Doença de Crohn duodenal (DCD) e suas complicações. O estudo relata a história clínica de um paciente acompanhado no Setor de Clínica Médica de um Hospital no município do Rio de Janeiro, diagnosticado com DCD. Para redigir o relato, foram utilizadas informações contidas no prontuário relacionadas à anamnese, exame físico, exames complementares e condutas terapêuticas adotadas durante o acompanhamento do paciente. O presente trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), garantindo a conformidade ética e legal das práticas de pesquisa.

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando artigos científicos indexados nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information* (PUBMED), além de consensos da Organização Brasileira para Doença de Crohn (DC). Para a seleção dos artigos, foram utilizadas as palavras-chave de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que incluíram "Doença de Crohn", "Doenças Inflamatórias Intestinais" e "fístula retal", na língua portuguesa e inglesa. O intervalo de publicação utilizado foi de 2019 a 2025. Foram incluídos trabalhos que abordam principalmente a DC e suas complicações, além de estarem disponíveis na íntegra e serem considerados relevantes de acordo com os critérios de pesquisa das bases de dados. Foram excluídos estudos que não estão diretamente relacionados à DC, são duplicados, não estavam integralmente disponíveis ou não atendiam aos objetivos específicos do trabalho.

4 – RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 43 anos, com diagnóstico prévio de DCD desde os 19 anos, era acompanhado pelo setor de Gastroenterologia de um Hospital do Rio de Janeiro quando foi encaminhado e admitido no serviço de clínica médica neste mesmo nosocômio no dia 02/08/2024 para manejo de quadro de exacerbação da DCD. O indivíduo apresentava episódios frequentes de diarreia líquida (três vezes ao dia), náuseas, emagrecimento e evacuações com despertar noturno, além de dor abdominal do tipo cólica. Relatava também o surgimento de lesões pustulosas em abdome, membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), região peniana e perianal há cerca de três meses (Figura 2), que foram interpretadas como MEI da condição.

Figura 2: Lesões pustulosas em região escrotal e perianal.



Fonte: Próprio autor.

O histórico do paciente incluía múltiplas internações para controle da patologia, tendo sido submetido à drenagem de abscesso glúteo em junho de 2024 e abordagem de fístula perianal pelo serviço de proctologia anteriormente sendo utilizada técnica de Seton. Negava outras enfermidades associadas e apresentava histórico familiar negativo para DII. Fazia uso contínuo de infliximabe (sem mais informações no prontuário) e prednisona (20 mg/dia), além de ter recebido antibioticoterapia recente com cefepime, vancomicina e amoxicilina-clavulanato para tratamento de infecções secundárias.

O exame físico inicial revelou indivíduo em bom estado geral, hidratado, anictérico, hipocorado +/4+, afebril e hemodinamicamente estável. Relatava hipersensibilidade em membro superior esquerdo (MSE), com suspeita de hipocalcemia associada. Apresentava lesões papulosas e pustulosas (Figura 3), mais evidentes na região abdominal e membros, além de áreas ulceradas dolorosas. O abdome era flácido, indolor, timpânico e com peristaltismo presente.

Figura 3: Lesões pustulosas em região abdominal e região púbica.



Fonte: Próprio autor.

Durante os cinco meses de internação, os exames laboratoriais evidenciaram distúrbios eletrolíticos, com alteração dos níveis de potássio, magnésio e cálcio (Tabela 1). A histopatologia das lesões cutâneas revelou infiltrado inflamatório granulomatoso, com presença de células gigantes, sem definição clara de sítio. As colorações para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e fungos foram negativas. A TC de abdome demonstrou espessamento parietal de alças intestinais delgadas, com sinais de inflamação transmural e ulcerações, achados compatíveis com DC em atividade inflamatória. A enterotomografia evidenciou áreas de estenose e dilatação de alças intestinais, além de coleções líquidas sugestivas de abscessos.

Tabela 1: Exames laboratoriais.

Exame	08/08	28/08	16/09	19/09	13/11	14/11
Hb	10,3	9,5	9,0	8,8	10,5	10,7
Ht	27,2	24,1	23,8	23,1	30,6	27,8
Leucócitos	10.5600	14.540	9.740	11.260	12720	15460
Plaquetas	264.000	300.000	168.000	217.000	490000	488000
Ur	16	13	-	-	62	64
Cr	0,5	0,6	-	-	0,7	0,8
Na	141	143	137	137	140	134
K	2,3	2,6	2,2	2,0	3,3	3,4
Mg	1,0	1,2	0,7	1,6	-	-
Ca	-	5,0	5,7	-	6,0	6,0
TAP	-	-	-	-	70 / INR 1,2	72 / INR 1,1
BT / BI	-	-	-	-	2,5 / 1,6	2,3 / 1,5
AST / ALT	-	-	-	-	40 / 32	32 / 48
FA / GGT	-	-	-	-	168 / 203	172 / 240
PCR	-	-	-	-	1,2	1,5
Albumina	-	2,5	2,6	2,3	2	2,1
Proteínas	-	4,6	4,8	4,2	6,2	6,1

Fonte: Prontuário do paciente.

Durante a hospitalização, a equipe médica ajustou o esquema terapêutico, reduzindo a dose de hidrocortisona e iniciando reposição eletrolítica via oral. Mantiveram-se os antimicrobianos para controle infeccioso, e foi solicitada RM de abdome com MRE para melhor avaliação de trajetos fistulosos e possíveis coleções. O paciente permaneceu sob monitorização clínica e laboratorial, apresentando melhora parcial dos parâmetros inflamatórios e exames complementares ao longo da internação.

O paciente após 1 mês de internação, evoluiu com episódios de turvação visual e parestesia em MSE, sendo levantada a hipótese de hipocalcemia como causa. Foi solicitada coleta de exames laboratoriais de urgência e avaliação neurológica, com possibilidade de reposição cálcica intravenosa, se necessário. A conduta foi discutida com a equipe multidisciplinar, que reforçou a necessidade de seguimento com dermatologia para avaliação das lesões cutâneas, além do ajuste terapêutico contínuo da patologia inflamatória intestinal.

Com a continuidade do seguimento clínico, novas manifestações foram registradas, incluindo episódios de fraqueza do jato urinário, acompanhado de diarreia persistente, náuseas

e vômitos. O exame físico revelou sinais de trauma na coluna toracolombar, dor à movimentação e presença de crepitações. A ausculta cardíaca demonstrou sopro sistólico em foco mitral e a ausculta respiratória indicou murmúrio vesicular (MV) reduzido bilateralmente. O abdome encontrava-se doloroso à palpação no hipocôndrio direito e região mesogástrica, sem sinais claros de peritonite.

A TC de tórax evidenciou nódulos pulmonares bilaterais, sugerindo possível disseminação infecciosa ou MEIs da DC. Houve também relato de elevação de enzimas hepáticas e persistência de distúrbios eletrolíticos. O paciente apresentou infecção urinária com retenção miccional e alteração de exames laboratoriais, com destaque para leucocitose, anemia normocítica, hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Frente à persistência dos sintomas e achados de imagem, novas medidas foram implementadas, como ajuste na antibioticoterapia, suplementação vitamínica e suspensão de tramadol devido à piora das náuseas. Foi iniciado tratamento antifúngico empírico e solicitadas sorologias para agentes oportunistas (*Aspergillus*, *Criptococo* e *Histoplasma*). O paciente encontrava-se sob investigação de foco infeccioso pulmonar e possibilidade de acometimento ósseo. Segue em avaliação por equipe de infectologia e clínica médica, com suporte clínico intensivo e exames complementares em andamento.

No final do mês de setembro houve progressão do quadro, apresentando episódios recorrentes de hipotensão, náuseas e vômitos de aspecto "borra de café", com piora do estado nutricional e presença de úlceras dolorosas perianais e em extremidades. O exame físico passou a evidenciar sinais de desidratação, emagrecimento acentuado, hipocratismo digital e abdome flácido e doloroso. A ausculta pulmonar revelou MV reduzido bilateralmente com crepitações. No exame neurológico, havia sinais de Trousseau e Chvostek, além de impossibilidade de movimentação dos MMII.

Os exames complementares revelaram inflamação intestinal ativa com sinais de sepse secundária de foco abdominal e urinário. A TC de abdome demonstrou espessamento transmural de alças delgadas com ulcerações, estenoses, fistulas e coleções líquidas. A TC de tórax revelou nódulos pulmonares, pequeno derrame pleural bilateral e derrame pericárdico discreto. As Hemoculturas evidenciaram crescimento de microrganismos como *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus* (posteriormente tratados). Os exames laboratoriais indicaram leucocitose, anemia normocítica, aumento de PCR e VHS, distúrbios hidroelectrolíticos persistentes e hipoalbuminemia. Sorologias para agentes fúngicos e bacterianos foram solicitadas.

No dia 20/11/24 o paciente foi transferido para unidade de terapia intensiva para monitorização contínua, com necessidade de suporte hemodinâmico e nutricional. A conduta terapêutica incluiu manutenção de antimicrobianos de amplo espectro, reposição de eletrólitos, suporte vitamínico (incluindo B12) e prescrição de antifúngico empírico. Sob acompanhamento conjunto com infectologia, cirurgia e clínica médica, com prognóstico reservado.

Após transferência para a unidade de terapia intensiva, paciente evoluiu com piora respiratória e hemodinâmica, apresentando MV com crepitações difusas bilateralmente e queda da saturação de O₂, foi realizado corticoide venoso e uso de ventilação não invasiva (VNI), sem apresentar melhora dos padrões ventilatórios. A equipe médica, portanto, optou por realizar uma intubação orotraqueal, necessitando de sedação com midazolam e fentanil em *dripping* e noradrenalina para retomar a estabilidade hemodinâmica. Foi realizada a troca da antibioticoterapia para Daptomicina e Meropenem e colhida novas culturas.

Ademais, o paciente continuou com a piora do quadro respiratório, mal adaptado a ventilação mecânica. Apesar das intervenções clínicas realizadas, o paciente evoluiu para óbito no dia 30/11/2024, em decorrência de um choque séptico de foco pulmonar, conforme documentado em prontuário médico.

5 – DISCUSSÃO

A partir do caso clínico descrito, é possível observar a complexidade da DC em sua forma grave e refratária, caracterizada por manifestações sistêmicas intensas, complicações infecciosas, desnutrição, distúrbios hidroeletrólíticos e acometimentos extraintestinais. O paciente em questão apresentou múltiplas internações, uso prolongado de corticosteroides e imunobiológicos, manifestações cutâneas, alterações neurológicas, além de evidências de acometimento pulmonar, ressaltando o caráter multifatorial da doença em fases avançadas.^{17,18}

Apesar da doença não apresentar cura definitiva, sua evolução clínica pode ser significativamente modificada por meio de diagnóstico precoce, estratificação adequada de risco e estabelecimento de um plano terapêutico individualizado. Nas últimas décadas, observou-se um avanço substancial no arsenal terapêutico para o controle da doença, com a introdução de novas classes de agentes imunobiológicos e moléculas-alvo, como os inibidores de JAK (tofacitinibe, upadacitinibe), antagonistas de integrinas (vedolizumabe) e o novo anticorpo monoclonal que age diretamente na subunidade p40 da IL-12 e da IL-23 (ustecinumab), os quais vêm demonstrando eficácia na indução e manutenção de remissão clínica e endoscópica, especialmente em pacientes com formas refratárias ou com intolerância às terapias convencionais.^{8,27}

Recentemente, os pacientes acometidos pela DC obtiveram um avanço significativo no âmbito terapêutico. O Ministério da Saúde aprovou a incorporação do vedolizumabe no SUS para o tratamento da forma moderada a grave da doença em atividade, nos casos em que houver falha terapêutica, intolerância ou contraindicação ao uso de medicamentos anti-TNF, conforme estabelecido em protocolo clínico. Dessa forma, a previsão é de que o vedolizumabe esteja disponível na rede pública de saúde em até 180 dias, contados a partir de maio de 2025.²⁸

No caso apresentado, destaca-se a utilização prolongada de infliximabe, anticorpo monoclonal anti-TNF- α , que revolucionou o tratamento das DII ao inibir uma das principais citocinas envolvidas na cascata inflamatória intestinal. Entretanto, em pacientes que desenvolvem resposta subótima ou refratariedade ao anti-TNF, seja por imunogenicidade ou por perda secundária de resposta, recomenda-se a mudança de classe terapêutica baseada em medicina personalizada, com suporte em exames como dosagem sérica de fármaco, detecção de anticorpos neutralizantes e avaliação de biomarcadores inflamatórios.^{8,27}

Outro ponto de destaque no caso é a presença de infecções oportunistas graves, como aquelas causadas por *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* e possível acometimento fúngico pulmonar. Tais infecções são frequentemente associadas ao uso crônico de imunossupressores, que reduzem a resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. A ocorrência dessas infecções reforça a importância de uma abordagem preventiva, com triagem infecciosa criteriosa antes da introdução de agentes imunobiológicos, histórico de vacinação prévia, monitoramento laboratorial frequente e suporte de equipe infectológica durante a vigência do tratamento.^{8,27}

Além disso, a hipocalcemia grave, que pode ser evidenciada pelos sinais de Trousseau e Chvostek, indica importante comprometimento da absorção intestinal de eletrólitos, com necessidade de correção imediata e contínua. Esse achado ilustra a relevância do monitoramento nutricional e eletrolítico rigoroso em pacientes com doença ativa grave, sobretudo aqueles com envolvimento extenso do intestino delgado.^{8,27}

A progressão para um quadro sistêmico de alta gravidade, com sepse de origem abdominal e urinária, comprometimento neurológico e respiratório e necessidade de suporte intensivo, demonstra a urgência no reconhecimento precoce de sinais de descompensação inflamatória. A estratificação de risco baseada em marcadores clínicos, laboratoriais e de imagem, bem como a avaliação periódica da resposta terapêutica por meio de biomarcadores como calprotectina fecal, PCR e níveis séricos de infliximabe, são estratégias atualmente recomendadas pelas diretrizes internacionais para o manejo de pacientes com DC grave.^{18,27}

Dessa forma, o caso clínico em questão ilustra com clareza a importância de um diagnóstico precoce, do acompanhamento contínuo e da intervenção terapêutica adequada e baseada em evidências, a fim de evitar a progressão da DC para formas complicadas e potencialmente fatais. O manejo deve ser necessariamente multidisciplinar, envolvendo gastroenterologistas, infectologistas, dermatologistas, nutricionistas e equipe de terapia intensiva, com foco na remissão clínica, prevenção de complicações infecciosas, suporte nutricional adequado e avaliação contínua da eficácia terapêutica. A experiência aqui relatada reforça a necessidade da existência e fortalecimento de centros de referência especializados no manejo de doenças inflamatórias intestinais complexas, que permitam um cuidado integral, eficiente e de qualidade aos pacientes acometidos por essas condições crônicas e debilitantes.^{17,8,27}

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC em sua forma grave representa uma enfermidade de curso clínico desafiador, cuja abordagem exige mais do que o tratamento isolado das manifestações intestinais. A análise aprofundada do caso clínico permite destacar a natureza sistêmica da doença e a amplitude de suas repercussões fisiopatológicas, exigindo um manejo que vá além das condutas convencionais. A variedade de MEIs, o risco aumentado de infecções oportunistas, os distúrbios metabólicos e o comprometimento progressivo do estado nutricional configuram um cenário de alta complexidade clínica.

Nesse contexto, torna-se imprescindível a implementação de estratégias terapêuticas precoces e individualizadas, sustentadas por uma abordagem centrada no paciente e no uso racional dos recursos disponíveis. O avanço no conhecimento sobre a DII, impulsionado por estudos multicêntricos e consensos internacionais, têm promovido a integração de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas ao cuidado clínico. A personalização do tratamento, aliada à vigilância contínua dos efeitos adversos e à identificação precoce da perda de resposta terapêutica, constitui um dos pilares da medicina de precisão aplicada à DC.

Ademais, a realidade epidemiológica brasileira, com aumento consistente da prevalência da doença e predominância em pacientes jovens e economicamente ativos, impõe a necessidade de reorganização dos serviços de saúde e ampliação do acesso a terapias especializadas. O fortalecimento de políticas públicas voltadas à DII, incluindo a formação de redes de atenção coordenada, a qualificação profissional e a criação de registros nacionais, deve ser encarado como prioridade estratégica.

Também se destaca a importância do trabalho conjunto entre diferentes especialidades médicas, que se revela essencial para garantir a integralidade do cuidado e a melhoria dos desfechos clínicos. A interdisciplinaridade permite não apenas um olhar ampliado sobre a condição do paciente, mas também a implementação de condutas terapêuticas mais eficazes e seguras.

Portanto, a experiência relatada neste trabalho contribui para a compreensão da complexidade envolvida no manejo da DC grave, e reforça a urgência de ações integradas no campo da assistência, pesquisa e formulação de políticas de saúde. A construção de um modelo de atenção voltado às especificidades da DII, amparado por evidências científicas robustas e por uma visão humanizada do cuidado, representa o caminho mais promissor para

oferecer qualidade de vida e prognóstico favorável aos pacientes acometidos por essa condição.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Fisiopatologia da inflamação e recorrência da doença de Crohn. *Biol Direto* [internet]. 2020 [cited 2025 Feb 4];15(1):23. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5. PMID: 33160400; PMCID: PMC7648997. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160400/>.
2. Amadu M, Solda J. Doença de Crohn duodenal: Relatório de caso e revisão sistemática. *World J Methodol* [internet]. 2024 [cited 2025 Feb 4];14(1):88619. doi: 10.5662/wjm.v14.i1.88619. PMID: 38577197; PMCID: PMC10989410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38577197/>.
3. Schwartzberg DM, Brandstetter S, Grucela AL. Doença de Crohn do esôfago, duodeno e estômago. *Clin Colon Rectal Surg* [internet]. 2019 [cited 2025 Feb 4];32(4):231-42. doi: 10.1055/s-0039-1683850. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/31275069/>
4. Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY, et al. Doença de Crohn: uma atualização. *Clin Med (Londres)* [internet]. 2023 [cited 2025 Feb 4];23(6):549-57. doi: 10.7861/clinmed.2023-0493. PMID: 38065612; PMCID: PMC11298500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38065612/>.
5. Pogacnik JS, Salgado G. Doença de Crohn perianal. *Clin Colon Rectal Surg* [internet]. 2019 [cited 2025 Feb 4];32(5):377-85. doi: 10.1055/s-0039-1687834. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507348/>.
6. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, et al. Anemia por deficiência de ferro em doenças inflamatórias do intestino - uma revisão narrativa. *Nutrients* [internet]. 2021 [cited 2025 Feb 4];13(11):4008. doi: 10.3390/nu13114008. PMID: 34836263; PMCID: PMC8624004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836263/>.
7. Baêta OM, Alves AK, Moreno JM, Silva JRF, et al. Doença de Crohn - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta. *Brazilian J Health Rev* [internet]. 2023 [cited 2025 Feb 4];6(4):17438-54. doi: 10.34119/bjhrv6n4-265. Available from:
8. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC de, Andrade AR, Queiroz NSF, Chebli JMF, et al. Segundo Consenso Brasileiro Sobre O Manejo Da Doença De Crohn em Adultos: Um Consenso Da Organização Brasileira para a Doença de Crohn e Colite (GEDIIB). *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 4];59:20–50. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.2022005S1-02>.

9. Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, Gabbiadini R, Dal Buono A, Busacca A, et al. Inteligência artificial e doença inflamatória intestinal: Para onde estamos indo? *Mundo J Gastroenterol* [internet]. 2023 Jan 21[cited 2025 Feb 4];29(3):508-20. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.508. PMID: 36688019; PMCID: PMC9850939. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36688019/>.
10. Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes* [internet]. 2021[cited 2025 Feb 4];13(1):1949096. doi: 10.1080/19490976.2021.1949096. PMID: 34313550; PMCID: PMC8320851. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313550/>.
11. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* [internet]. 2022 Dec [cited 2025 Feb 10];10(10):1047-53. doi: 10.1002/ueg2.12319. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36262056; PMCID: PMC9752273. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36262056/>
12. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut* [internet]. 2022 Dec [cited 2025 Feb 10];71(12):2587-97. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326562. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35927032; PMCID: PMC9664122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927032/>.
13. Gonzalez CG, Mills RH, Zhu Q, Saucedo C, Knight R, Dulai PS, et al. Location-specific signatures of Crohn's disease at a multi-omics scale. *Microbiome* [internet]. 2022 Aug 24 [cited 2025 Feb 10];10(1):133. doi: 10.1186/s40168-022-01331-x. PMID: 35999575; PMCID: PMC9400277. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999575/>.
14. Srinivasan AR. Treat to target in Crohn's disease: A practical guide for clinicians. *World J Gastroenterol* [internet]. 2024 Jan 7 [cited 2025 Feb 10];30(1):50-69. doi: 10.3748/wjg.v30.i1.50. PMID: 38293329; PMCID: PMC10823901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293329/>.
15. Quaresma AB, Guedes LR, Barros JR de, Baima JP, Imbrizi M, Zerôncio MA, et al. Structural evaluation of inflammatory bowel disease comprehensive care units in Brazil. *Arq Gastroenterol* [internet]. 2024 [cited 2025 Feb 10];61:e23166. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.24612023-166>.
16. Quaresma AB, Damião AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the Brazilian public health system: A large population-based study. *Lancet Reg Health Am* [internet]. 2022 [cited 2025 Feb 10];11:100298. doi:10.1016/j.lana.2022.100298. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36777324/>.

17. Pinheiro RB, Nasser AKS, Silva CRN, Pena LVP, Macedo LAR. Doença de Crohn: uma revisão abrangente sobre etiologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento farmacológico e tratamento cirúrgico. *Braz J Hea Rev* [Internet]. 2024 May 3 [cited 2025 Mar 4];7(3):e69402. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69402>.
18. Santolin L, Vidigal MCG, Silva JF. Doença de Crohn: uma revisão. *Cuadernos de Educación y Desarrollo* [internet]. 2023 [cited 2025 Mar 4];15(12):15973-15994. doi:10.55905/cuadv15n12-047. Available from: <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/1976>.
19. Franco CAS, Marques SFP, Gomes EV. Doença de Crohn: uma revisão da literatura. *Brazilian J Health Rev* [internet]. 2023 Jan [cited 2025 Mar 4];9(1):3797-3805. doi:10.34117/bjdv9n1-261. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/56476>.
20. Lunardi JFD, Rolim FBB, Dartora KN, Silva LZT. Manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico da doença de Crohn em adultos. *Braz J Implantol Health Sci* [internet]. 2024 [cited 2025 Mar 4];6(10):1777-92. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p1777-1792. Available from: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3898>.
21. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* [internet]. 2021 Oct [cited 2025 Mar 4];161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358489/>.
22. Ferraz FI, Avelino LNA, Marchesi BV, Ferreira MFS, Pimenta de MGB, Rolim MCI, et al. Manifestações cutâneas na doença de Crohn: diagnóstico e prognóstico. *Rev Eletrônica Acervo Científico* [internet]. 2020 [cited 2025 Mar 4];13:e4690. doi: 10.25248/reac.e4690.20. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/4690>.
23. Gantzias JA. Doença Inflamatória Intestinal: Manifestações Extraintestinais. Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2022. 31p.
24. FDA approves Lilly's Omvoh® (mirikizumab-mrkz) for Crohn's disease, expanding its use to the second major type of inflammatory bowel disease [internet]. Indianapolis, USA: Investor.lilly.com. 15 jan. 2025 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-lillys-omvoh-mirikizumab-mrkz-crohns-disease>.

25. Basuino L, Coelho CBO, Iaremchuc K, Costa MAP da, Nogueira RP, Rocha MFN de AL, et al. Síndrome de Crohn e intervenções cirúrgicas: enfoque integrado em anestesia e cirurgia geral. *Braz J Implantol Health Sci* [Internet]. 2024 Feb 20 [cited 2025 Mar 5];6(2):1765-84. Available from: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1525>.
26. KRCC, Rodrigues LRP, Melo IM de, Vamszer MVAM, et al. Manejo cirúrgico da doença de Crohn: uma revisão das indicações, técnicas de abordagem e cuidados pós-operatórios. *REASE* [Internet]. 2024 Mar 8 [cited 2025 Mar 5];10(3):894-905. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/13111>.
27. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60. doi:10.1056/NEJMoa1602773.
28. Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (AGRJ). Publicada portaria que incorpora vedolizumabe para o tratamento da Doença de Crohn no âmbito do SUS. 13 maio 2025 [cited 2025 Maio 14]. Available from: <https://socgastro.org.br/novo/2025/05/publicada-portaria-que-incorpora-vedolizumabe-para-o-tratamento-da-doenca-de-crohn-no-ambito-do-sus/>.

8 – APÊNDICE

8.1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Doença de Crohn Duodenal: desafios no tratamento da doença: um relato de caso”. Você foi selecionado por possuir um diagnóstico prévio de Doença de Crohn Duodenal, temática que será abordada na pesquisa em questão e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Os objetivos deste estudo **será a revisão do seu prontuário e dos exames (laboratoriais e de imagem) já realizados na instituição durante o período prévio de internação.** Do seu prontuário serão coletadas informações relacionadas à sua idade, sexo, diagnóstico, evolução clínica tratamento e desfecho. Sem ser necessário a realização de entrevistas ou quaisquer outros procedimentos, por parte do participante/responsável, para o desenvolvimento da pesquisa. Apenas os pesquisadores, que se comprometeram com o dever de sigilo e de confidencialidade terão acesso a seus dados e não farão uso dessas informações para outras finalidades. Além disso, qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa.

O principal risco associado à sua participação é a possibilidade de quebra de confidencialidade mediante a divulgação dos seus dados e possível identificação, o que poderia lhe resultar em danos psicológicos, morais e materiais. No entanto, todos os cuidados serão tomados para que a sua identidade não seja revelada, ou seja, os dados serão manejados e analisados de forma anônima. Em nenhum momento você será identificado neste estudo.

Você não terá nenhum benefício direto ao consentir participar do estudo. O benefício relacionado com a sua participação nesta pesquisa é o de aprimorar o conhecimento científico sobre a temática, uma vez que será descrito um caso clínico complexo que poderá contribuir de forma consistente para a ampliação de discussões e o desenvolvimento de conhecimento na área da medicina.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde e com o fim deste prazo, será descartado. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar ao pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo. Você não receberá nenhum tipo de remuneração/pagamento para participar desta pesquisa, como é previsto em lei pelo Brasil. Se houver algum dano, comprovadamente decorrente da presente pesquisa, você terá direito à indenização, através das vias judiciais, como dispõem

o Código Civil, o Código de Processo Civil, na Resolução nº 466/2012 e na Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira, médica e professora da Universidade Unigranrio Afya, Dmitri da Silva Gobbi Araujo, Julia Maria Mendonça Machado Pinheiro (acadêmicos de Medicina da Universidade Unigranrio Afya) no e-mail dmitriaraujo@unigranrio.br ou julia_pinheiro@unigranrio.br ou no telefone (21) 997224944 ou (21) 980850421

Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizado na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, ____ de ____ de 20__.

Participante da pesquisa

9 – ANEXO

9.1 - PLATAFORMA BRASIL

UNIVERSIDADE DO GRANDE
RIO PROFESSOR JOSÉ DE
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA DE CROHN DUODENAL: DESAFIOS NO TRATAMENTO E COMPLICAÇÕES DA DOENÇA - UM RELATO DE CASO

Pesquisador: Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira

Versão: 1

CAAE: 89204724.8.0000.5283

Instituição Proponente: "Universidade do Grande Rio ""Professor José de Souza Herdy"" - UNIGRANRIO"

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 063914/2025

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto DOENÇA DE CROHN DUODENAL: DESAFIOS NO TRATAMENTO E COMPLICAÇÕES DA DOENÇA - UM RELATO DE CASO que tem como pesquisador responsável Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira, foi recebido para análise ética no CEP Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy - UNIGRANRIO em 02/06/2025 às 10:20.

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 BL. C 2º Andar
Bairro: 25 de Agosto **CEP:** 25.071-202
UF: RJ **Município:** DUQUE DE CAXIAS
Telefone: (21)2672-7733 **Fax:** (21)2672-7733 **E-mail:** cep@unigranrio.com.br