



## Diagnóstico tardio de Doença de Crohn Fibrostenosante-Fistulizante: relato de caso

Delayed diagnosis of Fibrostenotic-Fistulizing Crohn's Disease: case report

Diagnóstico tardio de Enfermedad de Crohn Fibrostenótico-Fistulizante: reporte de caso

Diego Seixas Gomes de Almeida<sup>1</sup>, Adriana Rodrigues Ferraz<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com atraso diagnóstico de 15 anos para Doença de Crohn (DC) Fibrostenosante-Fistulizante, diagnosticada em fase avançada com fístula entero-sigmoidea, descrevendo o curso clínico e as intervenções realizadas. **Detalhamento do caso:** Paciente masculino, 27 anos, tabagista, com relato de dor abdominal crônica associada a quadros diarreicos desde os 14 anos. Exames laboratoriais evidenciando elevação de provas inflamatórias e anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) positivo. Colonoscopia com alterações sugestivas de DC ativa e enterorressonância com regiões de estenose em íleo distal e fístula íleo-sigmoidea com indicação de abordagem cirúrgica. O paciente apresentou DC refratária à corticoterapia, demandando múltiplas otimizações terapêuticas e troca do imunobiológico de Infliximabe (IFX) para Adalimumabe (ADA) devido ao desenvolvimento de resistência imune ao IFX, com resolução cicatricial de fístula às custas de ampliação das áreas de estenose, mantendo padrões de exacerbação e remissão da doença. **Considerações finais:** O atraso diagnóstico de 15 anos devido aos sintomas inespecíficos, curso clínico intermitente e perda de seguimento do paciente, além do tabagismo, foram fundamentais para a progressão do processo inflamatório crônico e desenvolvimento de um perfil mais agressivo da doença.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Fístula.

### ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a patient with a diagnosis delay of 15 years for Fibrostenosing-Fistulizing Crohn's Disease (CD), diagnosed at an advanced stage with an entero-sigmoid fistula, describing the clinical course and the interventions performed. **Case detail:** Male patient, 27 years old, smoker, with report of chronic abdominal pain associated with diarrhea since he was 14 years old. Laboratory tests showing evidence of inflammation and positive anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) antibody. Colonoscopy showed alterations suggestive of active CD and enteroresonance showed regions of stenosis in the distal ileum and ileo-sigmoid fistula with indication of a surgical approach. The patient had CD refractory to corticosteroid therapy, requiring multiple optimizations and replacement of immunobiologicals from Infliximab (IFX) to Adalimumab (ADA), with resolution of the fistula at the expense of progression of stenosis in the terminal ileum, keeping patterns of exacerbation and remission of the disease. **Final considerations:** The 15-year diagnostic delay due to nonspecific symptoms, intermittent clinical course and loss of patient follow-up, in addition to smoking, were fundamental for the progression of the chronic inflammatory process and the development of a more aggressive profile of the disease.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Fistula.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Apresentar el caso de un paciente con un retraso diagnóstico de 15 años por Enfermedad de Crohn (EC) Fibroestenósante-Fistulante, diagnosticado en un estadio avanzado de fístula entero-sigmoidea, describiendo la evolución clínica y las intervenciones realizadas. **Detalle del Caso:** Paciente masculino, 27 años, fumador, con reporte de dolor abdominal crónico asociado a diarrea desde los 14 años. Pruebas de laboratorio que muestran niveles elevados de inflamación y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) positivos. Colonoscopia sugestiva de EC activa y enterorresonancia con regiones de estenosis en íleon distal y fístula íleo-sigmoidea con indicación de abordaje quirúrgico. El paciente presentaba EC refractaria al tratamiento con corticoides, requiriendo múltiples optimizaciones terapéuticas y cambio del inmunobiológico de Infliximab (IFX) a Adalimumab (ADA) por desarrollo de inmunorresistencia a IFX, con resolución de la cicatrización de la fístula a expensas de agrandar las áreas de estenosis, mantener los patrones de exacerbación y remisión de la enfermedad. **Consideraciones finales:** El retraso diagnóstico de 15 años por síntomas inespecíficos, curso clínico intermitente y pérdida de seguimiento del paciente, además del tabaquismo, fueron fundamentales para la progresión del proceso inflamatorio crónico y el desarrollo de un perfil más agresivo de la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Fístula.

## INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) corresponde a um processo inflamatório crônico imuno-mediado que acomete o trato gastrointestinal, englobando primariamente dois tipos de patologia: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), que juntas englobam de 80-90% dos casos (SIPAHI AM, et al., 2016). São doenças inflamatórias crônicas, de caráter recidivante e caracterizadas clinicamente por períodos de exacerbação e remissão. As causas específicas ainda são obscuras, mas sugere-se que ocorra por uma interação entre fatores genéticos, ambientais, imunológicos e microbiológicos, que levam a uma alteração do perfil imunológico digestivo, desencadeando uma resposta imune aberrante com inflamação (GLASSNER KL, et al., 2020).

O curso clínico é variável, dependendo do local e tipo de acometimento, do tempo de evolução e do perfil individual. No geral, observa-se dor abdominal, alteração do hábito intestinal, principalmente com diarréia, mas podendo haver constipação, com sangramento, muco ou pus nas fezes (RCU), inapetência, anorexia, emagrecimento, anemia e desnutrição (DC) (SANTOS LAA, et al., 2015). Sintomas adicionais podem estar presentes de acordo com as possíveis complicações, como estenoses, fístulas e abscessos (DC), ou sangramentos (RCU), assim como manifestações extra-intestinais (SIPAHI AM, et al., 2016). A DC pode se apresentar primariamente de três formas: inflamatória, fistulosa ou fibroestenósante. O leque de diagnósticos diferenciais é extenso, englobando desde infecções intestinais e parasitoses a doenças funcionais e tumores do trato digestivo, contribuindo para o erro ou atraso diagnóstico, gerando complicações graves.

O diagnóstico das DIIs se baseia em dados clínicos, laboratoriais, imagiológicos e histopatológicos coletados em biópsias endoscópicas, que nem sempre são concordantes entre si para diferenciar o tipo de DII como DC ou RCU (MARANHÃO DDA, et al., 2015). A análise histopatológica coletada via endoscópica é considerada o padrão-ouro para diagnóstico, ainda que os achados, algumas vezes, possam ser inespecíficos (SPICELAND CM e LODHIA N, 2018). Outros exames de imagem podem ser utilizados para avaliação adicional e investigação de complicações. Dentre os marcadores sorológicos mais estudados para o diagnóstico, encontram-se o p-ANCA (anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas de neutrófilo), com prevalência de 40 a 80% na RCU e de 0 a 20% na DC, e o ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*), com prevalência em até 64% dos pacientes com DC (QUINTON JF, et al., 1998; SANDBORN WJ, et al. 2001). A Calprotectina Fecal (CF) é um importante indicador de atividade inflamatória intestinal, contribuindo para acompanhamento e avaliação da doença (KOTZE LM, et al., 2015).

O tratamento é baseado no controle sustentado do processo inflamatório e na manutenção da remissão clínica e endoscópica, com cicatrização da mucosa e prevenção de lesões estruturais irreversíveis e complicações, que podem levar à hospitalização e cirurgia. Dentre as medicações utilizadas estão derivados

salicílicos (sulfassalazina), corticoesteroides, imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina), biológicos anti-TNF (infliximabe - IFX, adalimumabe - ADA, certolizumabe - CZP, dentre outros), anti-integrinas (vedolizumabe - VDZ) e anti-interleucinas (ustequinumabe – UTQ) (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, 2018). O relato de caso descrito aborda um paciente com DC com diagnóstico tardio de 15 anos, descoberta já em estágio complicado, com impacto direto da qualidade de vida. São detalhados o curso clínico, a abordagem diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento do caso, além de serem discutidos os fatores relevantes que contribuíram para o atraso diagnóstico e para evolução da doença para um curso clínico de difícil manejo.

## DETALHAMENTO DO CASO

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Parecer 5.936.053 e CAAE 64620222.9.0000.5290), tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Paciente masculino, branco, 27 anos, buscou atendimento ambulatorial em Fevereiro de 2016 referindo quadro de dor abdominal intermitente, principalmente em epigástrio e mesogástrio, associada a quadro diarreico crônico. Relata dor abdominal crônica desde os 14 anos e perda ponderal progressiva de 7 Kg (11 %) entre 18 e 19 anos. Com piora da dor abdominal, buscou atendimento aos 20 anos e, após exame físico, foi informado que poderia se tratar de um câncer gástrico.

Receoso após a abordagem realizada, não procurou mais atendimento, mesmo com persistência dos sintomas. Aos 24 anos, iniciou um quadro diarreico diário (3 a 4 vezes ao dia), associado a dor e distensão abdominal. O paciente nega história familiar de tumores ou acometimentos do trato digestivo, cirurgias prévias, traumas e hemotransfusão. É sedentário e tabagista desde os 16 anos (carga tabágica 2,2 maço-ano). Ao exame físico na consulta, apresentava-se apreensivo, com bom estado geral, emagrecido, com abdome distendido, tenso, sem sinais de inflamação, doloroso à palpação profunda, sem outras alterações. Foram solicitados exames laboratoriais e de imagem, que demonstraram elevação de proteína C reativa (PCR): 1,88 mg/dL (referência: < 0,5 mg/dL) e exame sugestivo de intolerância à lactose, com endoscopia digestiva alta (EDA) sem alterações, teste de urease negativo, pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa, ultrassom abdominal (USG) com parâmetros dentro da normalidade.

Diante dos achados, o paciente foi orientado a iniciar medidas de mudança de estilo de vida como cessar tabagismo, iniciar atividade física, manter alimentação balanceada, sendo prescrito o uso de Lactase antes da ingestão de produtos lácteos e Mesalazina 4 g/dia. Com persistência da dor abdominal e quadro diarreico, o paciente retornou em Novembro de 2016, após 9 meses, bastante apreensivo e relatando não ter apresentado melhora com o uso das medicações. Em nova investigação foram solicitados: velocidade de hemossedimentação (VHS), PCR, anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas de neutrófilo (p-ANCA), anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e calprotectina fecal (CF), com os resultados especificados na **Tabela 1**.

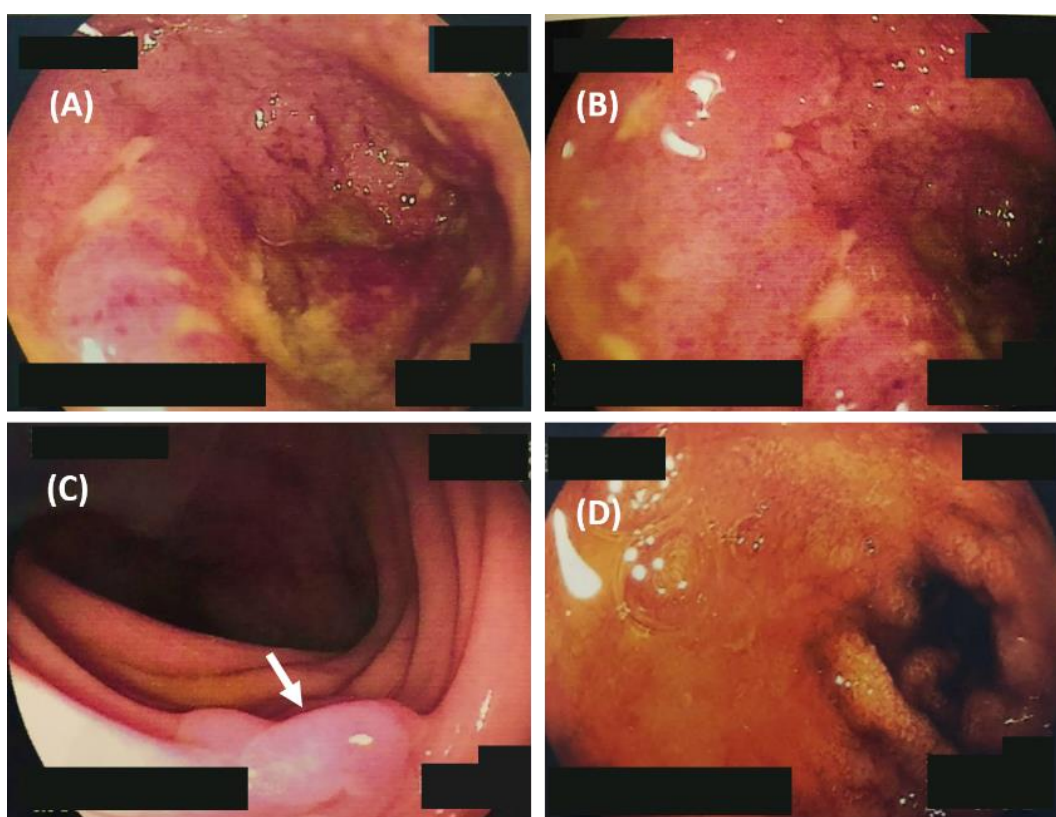
**Tabela 1** - Resultados laboratoriais do paciente em 2016, indicando Doença de Crohn (DC) em atividade.

Exame	Resultado	Valor de Referência
VHS	10 mm/h	< 15 mm/h
PCR	0,56 mg/dL	< 0,50 mg/dL
p-ANCA	Não Reativo	Não Reativo
ASCA	IgG: 48,9 IgA: 55,8	Não Reativo: < 20,0 Indeterminado: 20,1 – 24,9 Reativo: > 24,9
CF	> 600,0 mcg/g	< 50 mcg/g

**Legenda:** VHS: Velocidade de Hemossedimentação, PCR: Proteína C-Reativa, p-ANCA: Anticorpo Perinuclear contra estruturas Citoplasmáticas de Neutrófilo, ASCA: Anticorpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae*, CF: Calprotectina Fecal. **Fonte:** Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

Com resultados positivos para DII sugestivos de Doença de Crohn (DC) em atividade foi solicitada colonoscopia com biópsia, sendo identificado processo inflamatório em íleo terminal (ileíte crônica inespecífica) (**Figuras 1-A,B**), e presença de lesão friável e heterogênea de 18 mm de crescimento lateral no sigmoide (biopsiado), sugestivo de possível fístula (**Figura 1-C**). Exame de enterorressonância magnética (EnteroRM) identificou áreas descontínuas de espessamento parietal e estenose com áreas de distensão em íleo terminal, com impregnação de contraste confirmando trajeto fistuloso íleo-sigmoide.

**Figura 1** - Estudos de colonoscopia realizados em 2016 na fase ativa da doença de Crohn, evidenciando (**A**) enantema, edema e (**B**) erosões aftoides recobertas por fibrina em íleo terminal, com presença de (**C** - seta) lesão friável e heterogênea de 18 mm de crescimento em região lateral do sigmoide, sugestiva de trajeto fistuloso. Comparativamente, colonoscopia realizada em 2019 em remissão clínica da doença, evidenciando (**D**) integridade da mucosa em íleo terminal, com cicatrização das lesões.

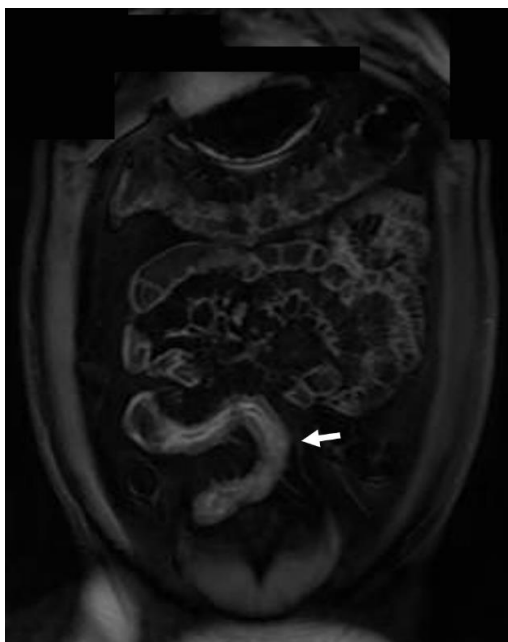


**Fonte:** Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

Neste contexto, paciente iniciou indução terapêutica com prednisona via oral (60 mg/dia), mantido pelo período de 3 meses, com pouca melhora dos sintomas e ganho de 20 Kg no período (90 Kg), sendo realizado desmame gradual conforme protocolo. Na ineficácia da resposta à indução com corticoide, foi iniciado protocolo de tratamento com azatioprina (AZA) inicialmente a 50 mg/dia evoluindo até a dose de 200 mg/dia (2 mg/kg/dia) associada à terapia imunobiológica com Infliximabe (IFX). Com o início da terapia combinada de AZA + IFX em Julho 2017, aos 29 anos, o paciente relatou melhora da dor e distensão abdominal e redução da frequência evacuatória para 2 vezes ao dia, mantendo fezes pastosas ou líquidas.

Em nova avaliação em 2018, aos 30 anos, foi evidenciada por enteroRM resolução cicatricial de fístula entero-sigmoidea, com aumento de espessamento parietal e progressão da extensão da estenose em íleo distal, com sinais de atividade inflamatória (**Figura 2**). Exames laboratoriais de acompanhamento também indicaram remissão do estado inflamatório (PCR, VHS e CF dentro dos valores de normalidade). O paciente manteve remissão no período, mas necessitando de aumento da dose de IFX para otimização da resposta clínica (10 mg/Kg, infusão a cada 8 semanas segundo protocolo).

**Figura 2** – Ressonância Magnética realizada em 2018 evidenciando espessamento parietal em íleo distal (extensão de 23 cm e espessura máxima de 0,9 cm, a cerca de 9,0 cm da válvula íleo-cecal), com áreas de depósito de gordura parietal, sugestivo de inflamação crônica com sinais de atividade inflamatória.



**Fonte:** Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

Durante acompanhamento imagiológico, nova colonoscopia foi realizada em 2019, aos 31 anos, indicando remissão colonoscópica, com mucosa íntegra em íleo distal (**Figura 1-D**). No entanto, estudo por enteroRM realizado no mesmo ano evidenciou nova progressão do padrão fibro-estenose crônica, com sinais de agudização no íleo. Nesse contexto foi solicitada nova dosagem de CF com valor de 1.174 mcg/g (referência: < 50 mcg/g), evidenciando processo inflamatório ativo associado ao contexto imagiológico.

Na presença de processo inflamatório ativo e diante do aumento da extensão da área de estenose em íleo distal, com maior aproximação da válvula íleo-cecal (VIC) entre os anos de 2018 e 2019 (estenose de 23 cm a 9 cm da VIC, progredindo para 28 cm a 5 cm da VIC), suspeitou-se de DC ativa com progressão do caráter estenosante, indicando possível refratariedade ao tratamento biológico com IFX em dose e frequência já otimizados. Foi solicitado exame laboratorial dos níveis séricos de IFX e anticorpos Anti-IFX, para avaliação de desenvolvimento de resistência ao medicamento (**Tabela 2**), sendo identificados níveis séricos baixos de IFX e presença de anticorpos anti-IFX, indicando desenvolvimento de resistência imune ao IFX.

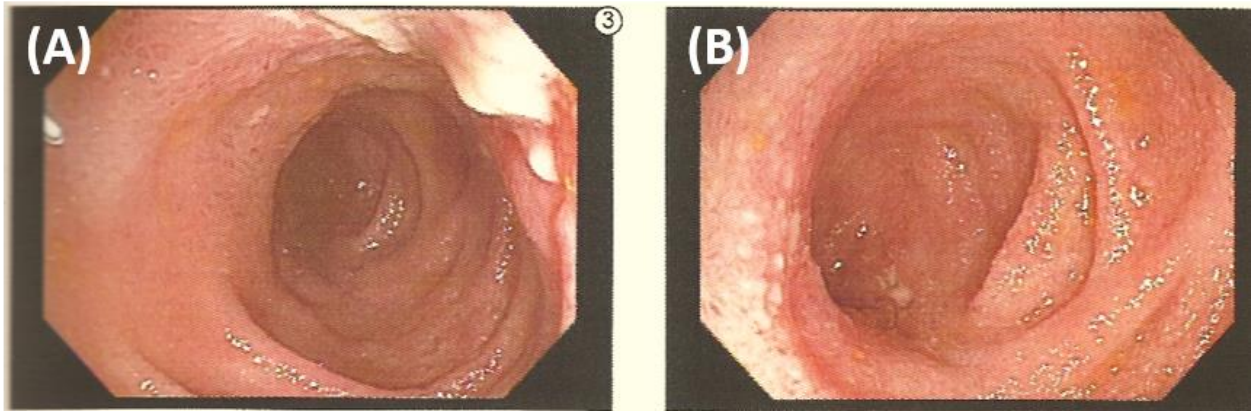
**Tabela 2** - Resultados laboratoriais do paciente em 2021, indicando resistência imune ao biológico Infliximabe (IFX), no contexto de Doença de Crohn (DC) em atividade.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Nível Sérico IFX	0,9 mcg/mL	Indução (2ª semana): ≥ 20,0 - 25,0 Indução (6ª semana): ≥ 10,0 - 15,0 Pós-indução (14ª semana): ≥ 3,0 - 7,0 Manutenção: ≥ 3,0 - 7,0
Anticorpo Anti-IFX	16,1 ng/mL	-

**Legenda:** IFX: Infliximabe.

**Fonte:** Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

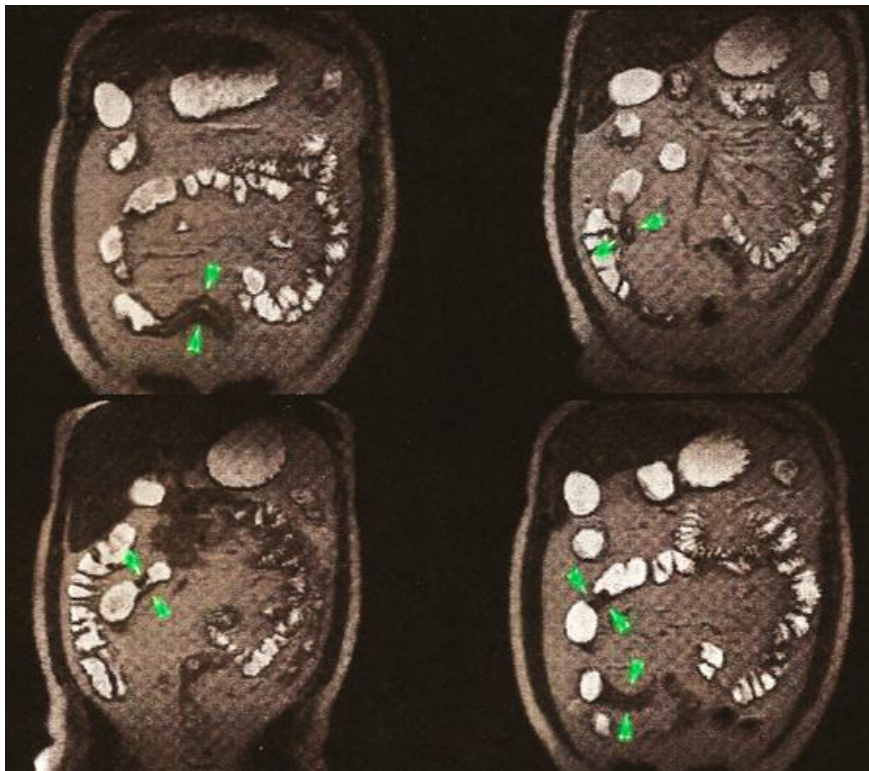
**Figura 3** - Colonoscopia realizada em 2022 evidenciando (A) úlceras rasas e fibrinosas, medindo até 10 mm, (B) não coalescentes, bem delimitadas, envoltas por halo enantematoso (ileíte ulcerada), compatível com doença de Crohn em fase ativa.



Fonte: Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

Nova ileocolonosopia e enteroRM solicitadas neste contexto evidenciam ileíte ulcerada, compatível com DC em atividade (**Figura 3**), e persistência das áreas de espessamento parietal, com alternância de regiões de dilatação e estenose, com padrão de DC em atividade inflamatória, além de aderência entre íleo espesso e o sigmoide, sem evidência de trajeto fistuloso (**Figura 4**).

**Figura 4** - Enterorressonância magnética (enteroRM) realizada em 2022 evidenciando áreas de saculações e áreas de espessamento com estenose/estreitamento luminal sequenciais (setas verdes na figura), a maior delas, mais distal, medindo cerca de 20 cm de extensão, compatível com doença de Crohn com estenose e sinais de atividade inflamatória.



Fonte: Almeida DSG e Ferraz AR, 2023.

Uma vez identificada a resistência imune ao IFX e confirmada DC em atividade, o tratamento biológico foi alterado para Adalimumabe (ADA), segundo protocolo (indução: 80 mg subcutâneo, duas doses com intervalo de 14 dias; manutenção: 40 mg subcutâneo, a cada 14 dias). Após 6 meses de tratamento com AZA+ADA, uma nova avaliação laboratorial e imagiológica foi solicitada, demonstrando CF positiva de 513 mcg/g, PCR 0,12 mg/dL, manutenção de úlceras em ileo terminal e sinais de DC ativa na colonoscopia, com padrão inalterado em relação às áreas de estenose e ausência de trajetos fistulosos na enteroRM comparativa. Apesar de não haver sintomas de exacerbação clínica no paciente, além da manutenção do padrão diarreico das fezes e abdômen distendido ao exame físico, paciente se encontra em momento de exacerbação da DC necessitando de reavaliação médica para otimização do protocolo terapêutico com ADA. Mesmo sob orientação de mudanças de estilo de vida, o paciente manteve-se sedentário e tabagista até 2021 (33 anos).

## DISCUSSÃO

Estudos indicam que o atraso diagnóstico médio em pacientes com Doença de Crohn (DC) varia entre 9 meses (estudo suíço) (VAVRICKA SR, et al., 2012), sendo 75% dos pacientes diagnosticados em até 2 anos desde o início dos sintomas, 5 meses (estudo francês) (NAHON S, et al., 2014), 6 meses (estudo coreano) (LEE DW, et al., 2017) e 2 anos (estudo baiano, Brasil) (NOBREGA VG, et al., 2018).

O atraso diagnóstico de 15 anos no caso relatado perpetuou o processo inflamatório crônico e está associado a um maior risco de surgimento de complicações, como fístulas, estenoses e abscessos, e um curso mais grave da doença (HONG Z, et al., 2017). Indivíduos com mais de 2 anos desde o surgimento dos sintomas gastrointestinais ao diagnóstico de DC apresentam maior risco de serem submetidos a cirurgia de emergência (BLACKWELL J, et al., 2021).

A dor abdominal crônica foi o sintoma guia do paciente, iniciada aos 14 anos, e costuma ser o sintoma guia nos pacientes com DC sendo, no entanto, comum em outras patologias do trato digestivo, contribuindo para o atraso diagnóstico. Além disso, o padrão clínico caracterizado por períodos de exacerbação e remissão pode desorientar a investigação (LEE DW, et al., 2017). Neste contexto, um olhar clínico apurado, com avaliação da história do quadro de dor abdominal recorrente associado a quadro diarreico e ao contexto epidemiológico deve orientar o raciocínio clínico para incluir a doença inflamatória intestinal (DII) como diagnóstico diferencial.

A relação entre o aspecto emocional do paciente com a exacerbação da atividade da DII ainda é controverso na literatura (MIKOCKA-WALUS AA, et al., 2007). No entanto, alguns estudos indicam que fatores psicológicos, notadamente depressão e ansiedade, estão associados a um recidiva precoce (PERSOONS P, et al., 2005), demonstrando a importância do manejo adequado dos fatores emocionais como parte do tratamento para maximização do período de remissão.

A introdução da terapia biológica com anticorpos anti-fator de necrose tumoral- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) representou um grande marco na mudança da história natural das DIIs graves e não responsivas às terapias convencionais (imunossupressores e corticoides), principalmente na DC penetrante / fistulizante (MALHEIROS APR, et al. 2009). Apesar da remissão clínica sustentada com o tratamento, cerca de 75% dos pacientes com DC ainda assim necessitarão de intervenção cirúrgica em até 20 anos do início dos sintomas, sendo a recorrência pós-operatória bastante comum (BECHARA CS, et al., 2015; YAMAMOTO T, 2005).

O uso da terapia biológica deve ser indicado avaliando-se critérios de risco-benefício individuais, sendo comumente indicada para pacientes com grande comprometimento do estado geral, que apresentem perda ponderal relevante, dor abdominal acentuada, fezes diarreicas frequentes e índice de Harvey-Bradshaw maior ou igual a 8 (SANDBORN WJ, et al., 2007).

Pacientes que se encontram nas fases iniciais da doença e que ainda não apresentam complicações, como estenose ou fístula, ou que foram submetidos recentemente à abordagem cirúrgica, apresentam melhores respostas ao uso da terapia biológica, principalmente o Infliximabe (IFX) (MALHEIROS APR, et al., 2009). Apesar disso, até 40% dos pacientes não respondem inicialmente ao tratamento (HANAUER SB, et al., 2002; HANAUER SB, et al., 2006). No geral, 60% dos pacientes com DC são responsivos primários ao

tratamento com IFX, e somente 30% destes atinge remissão completa sustentada até 54 semanas. Existem perfis de DC refratários ao tratamento com IFX, de modo que até 60% dos pacientes com DC pioram clinicamente devido à perda do efeito da droga, principalmente pelo desenvolvimento de anticorpos anti-TNF- $\alpha$ , que diminuem a concentração de IFX pós-infusão, gerando respostas terapêuticas mais curtas e elevando o risco de reações infusionais (SANDBORN WJ, et al., 2007).

Estudos demonstram que a associação de tiopurinas, como a azatioprina (AZA), ao IFX no tratamento da DC moderada a grave em pacientes “virgens” de tratamento, otimiza a remissão não-dependente de corticoides e cicatrização endoscópica das lesões, comparativamente ao uso isolado de IFX ou AZA (COLOMBEL J-F, et al., 2019). O uso de tiopurinas permite uma melhora na farmacocinética dos anti-TNF e outros biológicos, com aumento de sua biodisponibilidade por mecanismos ainda incertos, mas sugestivos de inibição da formação de anticorpos anti-TNF (BOER NKH, et al., 2018). Pacientes com DC em uso de AZA apresentam maior risco de desenvolvimento de linfoma de células B devido à infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV) (N’GUYEN Y, et al., 2009).

No relato de caso, devido ao diagnóstico tardio com perpetuação do processo inflamatório por 15 anos, a DC já foi diagnosticada em fase grave com amplo comprometimento clínico e desenvolvimento de fístula íleo-sigmoidea. O uso de IFX+AZA foi capaz de fechar o trajeto fistuloso e cicatrizar a mucosa do íleo às custas de espessamento parietal e amplificação da região de estenose em íleo distal, sem necessidade de abordagem cirúrgica. De fato, há indícios de que a cicatrização rápida da mucosa induzida pelo IFX ou a perda do efeito a longo prazo da droga pode gerar abscessos ou estenose, neste último caso com necessidade de intervenção cirúrgica devido a quadros obstrutivos intestinais (PORITZ LS, et al., 2002). Cerca de 20% dos pacientes com DC serão submetidos a intervenções cirúrgicas nos primeiros 3 anos após o diagnóstico, chegando a 70% dos pacientes após 15 anos do diagnóstico (WOLTERS FL, et al., 2004).

Para pacientes com DC com perda de eficácia do IFX é preferível a troca para Adalimumabe (ADA) ou Risanquizumabe (não disponível no Brasil) como terapia de segunda linha, com maiores chances de indução de remissão (SINGH S, et al., 2021). Além disso, hipotetiza-se que uma vez que o IFX é um anticorpo híbrido humano-murino, os anticorpos anti-IFX induzidos previamente não afetariam o ADA, que é um anticorpo completamente humano, sendo menos imunogênico (SANDBORN WJ, et al., 2007).

Marcadores sorológicos e fecais são frequentemente utilizados para a avaliação e acompanhamento da doença e, apesar de não serem substitutos à capacidade diagnóstica dos exames de imagem, fornecem informações importantes acerca da atividade da doença, reduzindo a frequência de exames invasivos e dispendiosos. A Proteína C Reativa (PCR) é um marcador amplamente utilizado para avaliação da DC, uma vez que apresenta correlação com atividade clínica, endoscópica e histológica da doença (KISS LS, et al., 2012). Foi demonstrada uma forte associação entre níveis elevados de PCR ao diagnóstico e risco de cirurgia e fenótipos mais agressivos da DC (HENRIKSEN M, et al., 2008). Valores normais de PCR e velocidade de hemossedimentação (VHS) em pacientes com DC permitem praticamente excluir a possibilidade de recaída / ativação da doença nas 6 semanas seguintes, com valor preditivo negativo de 97% (CONSIGNY Y, et al., 2006). Em pacientes com doença clinicamente ativa e PCR normal, 63% apresentam inflamação à ileocolonoscopia, enquanto que esse percentual se eleva a 86% nos pacientes com doença clinicamente ativa e PCR elevada (SOLEM CA, et al., 2005).

Os biomarcadores fecais apresentam maior correlação com a atividade inflamatória em comparação a outros biomarcadores ou índices clínicos, sendo os mais utilizados para seguimento a Lactoferrina e a Calprotectina Fecal (CF), que apresentam boa correlação com inflamação da DC ativa (D’INCÀ R, et al., 2007), permitindo o monitoramento da atividade endoscópica da DC com boa acurácia, evitando investigações mais invasivas. Os biomarcadores fecais tem sido amplamente utilizado como avaliadores de atividade da doença, principalmente por sua correlação com inflamação a nível histológico, permitindo uma detecção precoce da atividade da DC quiescente em relação aos índices clínicos ou endoscópicos, sendo ainda sugeridos como potenciais marcadores para avaliação da resposta terapêutica. Pacientes com DC apresentam maior risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de intestino delgado (VALERIO F, et al. 2006) e câncer colorretal (CCR), caso haja acometimento colônico, sendo este último mais comum na



retocolite ulcerativa (RCU) (BYE WA, et al., 2018). Além de estar associado ao aumento no risco de eventos cardiovasculares, o tabagismo representa um fator de risco associado ao desenvolvimento de DC, exacerbação da doença e a uma maior taxa de recorrência, sendo, portanto, um importante fator de risco a ser manejado nos pacientes com DC (YAMAMOTO T, 2005).

O relato de caso evidencia um perfil de doença de Crohn (DC) fibroestenotante-fistulizante agressivo, refratário à terapia com corticoide e demandando otimização e troca do biológico anti-TNF que, apesar de ter sido capaz de gerar resolução cicatricial de fístula entero-sigmoide, amplificou áreas de estenose. O padrão recidivante da DC demanda vigilância e seguimento clínico próximos, de modo a identificar precocemente a fase aguda da doença e intervir para otimizar o período de remissão. O atraso diagnóstico de 15 anos associado ao tabagismo foi fundamental para a progressão do processo inflamatório crônico e desenvolvimento de um perfil mais agressivo da doença, contribuindo para a refratariedade às terapias instituídas.

## REFERÊNCIAS

1. BECHARA CS, et al. Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2015; 42(2): 97–104.
2. BLACKWELL J, et al. Prevalence and Duration of Gastrointestinal Symptoms Before Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Predictors of Timely Specialist Review: A Population-Based Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021; 15(2): 203–211.
3. BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Diretrizes de Doença de Crohn *Int J Inflamm Bowel Dis.*, 2018; 4(1): 10–41.
4. BYE WA, et al. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.*, 2018; 113(12): 1801-1809.
5. COLOMBEL J-F, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 17: 1525–1532.
6. CONSIGNY Y, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2006; 12: 551–557.
7. D'INCÀ R, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis.*, 2007; 22(4): 429-37.
8. GLASSNER KL, et al. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.*, 2020; 145(1): 16-27.
9. HANAUER SB, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006; 130: 323-33.
10. HANAUER SB, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1541-9 .
11. HENRIKSEN M, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 2008; 57: 1518–1523.
12. HONG Z, et al. Delayed Diagnosis is Associated with Early and Emergency Need for First Crohn's Disease-Related Intestinal Surgery. *Med Sci Monit.*, 2017; 23: 4841-4846.
13. KISS LS, et al. High-sensitivity C-reactive Protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's Disease: A marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis.*, 2012; 18: 1647–1654.
14. KOTZE LM, et al. Fecal Calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol.*, 2015; 52(1): 50-4.
15. LEE DW, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol.*, 2017; 23(35): 6474-6481.
16. MALHEIROS APR, et al. Tratamento da doença de Crohn com infliximabe: primeira opção? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 2009; 22(2): 101–104.

17. MARANHÃO DDA, et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM*, 2015; 103(1): 9-15.
18. MIKOCCA-WALUS AA, et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007; 13(2) :225–234.
19. N'GUYEN Y, et al. Fatal Epstein-Barr Virus Primo Infection in a 25-Year-Old Man Treated with Azathioprine for Crohn's Disease. *J Clin Microbiol.*, 2009; 47(4): 1252-4.
20. NAHON S, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*, 2014; 8(9): 964-9.
21. NOBREGA VG, et al. The Onset of Clinical Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Arq. Gastroenterol.*, 2018; 55(3): 290-295.
22. BOER NKH, et al. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018; 12(5): 610–20.
23. PERSOONS P, et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2005; 22(2): 101–110.
24. PORITZ LS, et al. Remicade® Does Not Abolish the Need for Surgery in Fistulizing Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*, 2002; 45(6): 771-5.
25. QUINTON FJ, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*, 1998; 42: 788-791.
26. SANDBORN WJ, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.*, 2007; 146(12): 829–38.
27. SANDBORN WJ, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2001; 7(3): 192-201.
28. SANTOS LAA, et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. *Nutrire* 2015; 40(3): 383-396.
29. SINGH S, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2021; 6(12): 1002-1014.
30. SIPAHI AM, et al. In: MARTINS MA, et al. *Clínica Médica, Volume 4: Doenças do Aparelho Digestivo, Nutrição e Doenças Nutricionais*. 2 ed. Editora Manole; 2016; 178-99 p.
31. SOLEM CA, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2005; 11(8):707–12.
32. SPICELAND CM, LODHIA N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.*, 2018; 24(35): 4014-4020.
33. VALERIO F, et al. Cancer in Crohn's disease: case report. *Câncer em Doença de Crohn: Relato de Caso*. *Rev bras Coloproct.*, 2006; 26(4): 443-6.
34. VAVRICKA SR, et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2012; 18(3): 496-505.
35. WOLTERS FL, et al. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004; 20(5): 483-96.
36. YAMAMOTO T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2005; 11(26): 3971.