

AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA ABORDAGEM INTEGRADA E PERSONALIZADA

ADVANCEMENTS IN CROHN'S DISEASE TREATMENT: AN INTEGRATED AND PERSONALIZED APPROACH

Luísa Miranda Braga Lopes¹
Camila Trotta Lourenço de Lemos²
Luiza Rezende Manna³
Maria Eduarda Marini Amante Gomide⁴
Norival Garcia da Silva Neto⁵
Milena Silva e Sousa⁶
Ulisses Gonçalves Teixeira⁷
Bruno Arêas Reis de Almeida⁸
Adriana Rodrigues Ferraz⁹

RESUMO: A Doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória intestinal crônica que afeta o trato gastrointestinal. O tratamento da DC evoluiu com a introdução de terapias biológicas, como os inibidores de TNF-alfa, que proporcionam remissão e melhoram a qualidade de vida dos pacientes. Alternativas, como vedolizumabe, ustecinumabe e tofacitinibe, têm surgido para aqueles que não respondem adequadamente às terapias convencionais. A cirurgia continua a ser crucial em casos de complicações, e a combinação de intervenções farmacológicas e cirúrgicas tem mostrado benefícios significativos. Abordagens dietéticas e mudanças no estilo de vida também são importantes para o manejo da doença. A análise de custo-efetividade das terapias é essencial para garantir acesso a tratamentos eficazes. O futuro do manejo da DC está na personalização do tratamento, considerando as características individuais dos pacientes e suas respostas a diferentes intervenções.

228

Palavras-chave: Crohn. Inflamação. Tratamento.

ABSTRACT: Crohn's Disease (CD) is a chronic inflammatory bowel condition affecting the gastrointestinal tract. The treatment of CD has evolved with the introduction of biological therapies, such as TNF-alpha inhibitors, which provide remission and improve patients' quality of life. Alternatives like vedolizumab, ustekinumab, and tofacitinib have emerged for those who do not adequately respond to conventional therapies. Surgery remains crucial in cases of complications, and the combination of pharmacological and surgical interventions has shown significant benefits. Dietary approaches and lifestyle changes are also important for disease management. The cost-effectiveness analysis of therapies is essential to ensure access to effective treatments. The future of CD management lies in the personalization of treatment, considering individual patient characteristics and their responses to different interventions.

Keywords: Crohn. Inflammation. treatment.

¹Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

²Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

³Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁴Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁵Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁶Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁷Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁸Discente de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁹Docente orientador, Universidade de Vassouras.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória intestinal crônica, caracterizada pela inflamação que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. É classificada como uma das principais formas de doença inflamatória intestinal (DII), junto com a colite ulcerativa. O entendimento da DC evoluiu ao longo das últimas décadas, revelando uma patogênese complexa que envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Essa condição não apenas compromete a saúde física dos pacientes, mas também afeta significativamente sua qualidade de vida, exigindo uma abordagem multidisciplinar para o tratamento e manejo eficaz da doença (GHOSH et al., 2020).

A epidemiologia da Doença de Crohn demonstra um aumento significativo em sua prevalência, especialmente em países ocidentais. Estudos indicam que a DC afeta cerca de 1,6 a 3,1 milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos, com uma taxa de incidência que varia de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes por ano. Este aumento pode ser atribuído a uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como dieta, tabagismo e estresse (BURISCH et al., 2020). A prevalência também está em ascensão em regiões anteriormente consideradas de baixo risco, sugerindo uma necessidade de investigação contínua das razões subjacentes a essa mudança (ANANTHAKRISHNAN, 2015).

Os sintomas da Doença de Crohn variam amplamente, podendo incluir dor abdominal, diarreia, fadiga, perda de peso e febre. O diagnóstico é frequentemente desafiador e envolve uma combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais e técnicas de imagem, como endoscopia e ressonância magnética. A detecção precoce e a identificação dos padrões da doença são essenciais para o manejo eficaz e para minimizar complicações, como a necessidade de intervenções cirúrgicas (BRESCIA et al., 2019).

O tratamento farmacológico da Doença de Crohn é multifacetado e pode incluir diversas classes de medicamentos. Os corticosteroides e os imunossupressores, como a azatioprina e a mercaptopurina, são frequentemente utilizados para controlar a inflamação durante as exacerbações da doença. Entretanto, esses tratamentos podem estar associados a efeitos colaterais significativos, o que leva à consideração de terapias mais direcionadas, como as terapias biológicas, que têm revolucionado o manejo da DC (SCHREIBER et al., 2020).

As terapias biológicas, incluindo agentes anti-TNF, como o infliximabe e o adalimumabe, têm demonstrado eficácia significativa no tratamento da Doença de Crohn, especialmente em

pacientes com doença moderada a grave. Estas terapias atuam através da modulação do sistema imunológico, reduzindo a inflamação e promovendo a cicatrização da mucosa intestinal. No entanto, a necessidade de monitoramento contínuo e os custos associados a essas terapias são preocupações que os médicos e pacientes devem considerar (GULATI et al., 2018).

Além das terapias biológicas, os imunossupressores têm um papel crucial no manejo da DC. O uso de medicamentos como a ciclosporina e o metotrexato pode ajudar a induzir e manter remissões, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Esses agentes, no entanto, requerem vigilância cuidadosa devido ao risco aumentado de infecções e outras complicações (MOWAT et al., 2011).

Recentemente, as terapias de pequenas moléculas, como tofacitinibe e ibrutinibe, têm emergido como opções promissoras no tratamento da Doença de Crohn. Esses medicamentos orais oferecem a conveniência do uso em casa e têm demonstrado eficácia em pacientes que falharam em outras terapias. A pesquisa continua a explorar o potencial dessas terapias para melhorar os resultados dos pacientes (DANESE et al., 2020).

Abordagens dietéticas e mudanças no estilo de vida também são componentes essenciais no tratamento da Doença de Crohn. Estudos sugerem que intervenções dietéticas, como a dieta específica de carboidratos e o uso de suplementos nutricionais, podem ajudar a controlar os sintomas e promover a remissão. Além disso, a cessação do tabagismo é fortemente recomendada, uma vez que o tabaco está associado a uma piora dos sintomas e maior necessidade de cirurgia (MIYOSHI et al., 2020).

Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias em casos de complicações, como obstruções intestinais ou fístulas. Embora a cirurgia não cure a Doença de Crohn, pode oferecer alívio significativo dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A decisão de proceder com a cirurgia deve ser cuidadosamente ponderada, considerando a gravidade da doença e a resposta ao tratamento conservador (FRIEDMAN et al., 2021).

O impacto da Doença de Crohn na qualidade de vida é profundo, afetando não apenas a saúde física, mas também a saúde mental e emocional dos pacientes. Estudos demonstraram que a DC está associada a altas taxas de ansiedade e depressão, o que enfatiza a importância de uma abordagem holística que inclua suporte psicológico e psiquiátrico (MIKOCKA-WALUS et al., 2016).

Avanços recentes na pesquisa da Doença de Crohn têm focado na identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento e a progressão da doença. A personalização do tratamento, baseada nas características individuais dos pacientes, está se tornando

uma prioridade na pesquisa clínica. Isso inclui a consideração de fatores genéticos, microbioma intestinal e características clínicas específicas na tomada de decisões terapêuticas (LÓPEZ et al., 2020).

A análise de custo-efetividade das terapias para a Doença de Crohn é um aspecto crucial na formulação de políticas de saúde. Com os altos custos associados ao tratamento da DC, incluindo medicamentos biológicos e cuidados contínuos, é essencial avaliar a eficácia das intervenções em relação aos custos. Estudos mostram que, apesar dos altos gastos, as terapias biológicas podem proporcionar um valor significativo em termos de melhora na qualidade de vida e redução das hospitalizações (SHAH et al., 2020).

Em conclusão, a Doença de Crohn representa um desafio complexo que exige uma abordagem multifacetada no seu manejo. Desde a definição e epidemiologia até as intervenções terapêuticas e o impacto na qualidade de vida, a pesquisa continua a evoluir, trazendo novas esperanças e estratégias para pacientes e profissionais de saúde. A personalização do tratamento, aliada à consideração dos custos e benefícios, será fundamental para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição crônica (GHOSH et al., 2020; SHAH et al., 2020).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão abrangente sobre a Doença de Crohn, explorando sua definição, epidemiologia, sintomatologia, opções de tratamento e impacto na qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa teve como foco principal a análise das terapias farmacológicas, incluindo medicamentos biológicos e imunossupressores, assim como intervenções cirúrgicas e abordagens dietéticas, visando identificar as estratégias mais eficazes para o manejo da doença

MÉTODOS

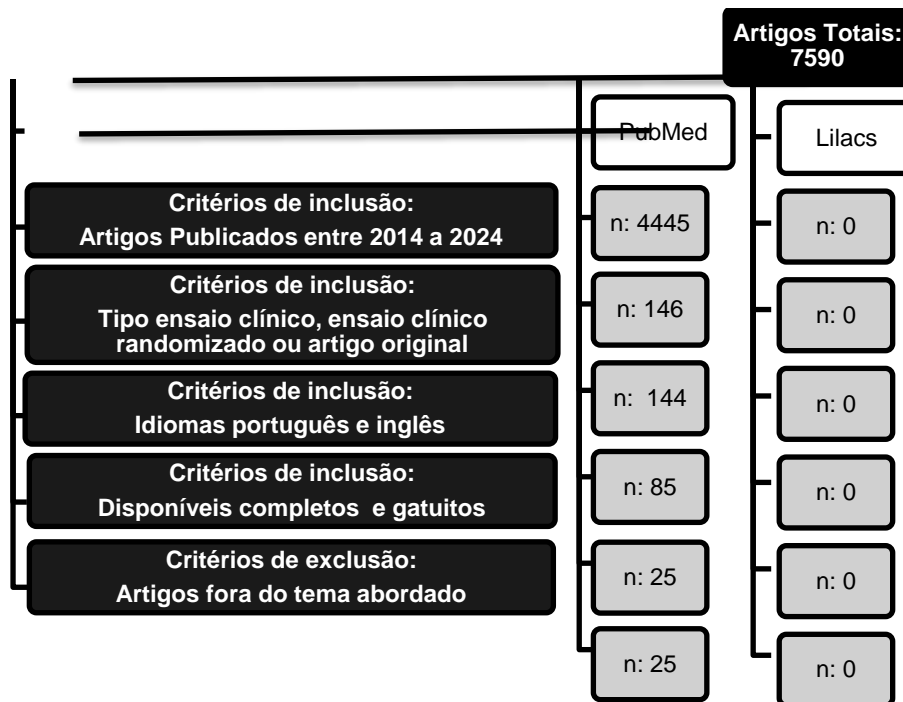
A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “crohn”; “inflammation”; “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2014 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios

de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

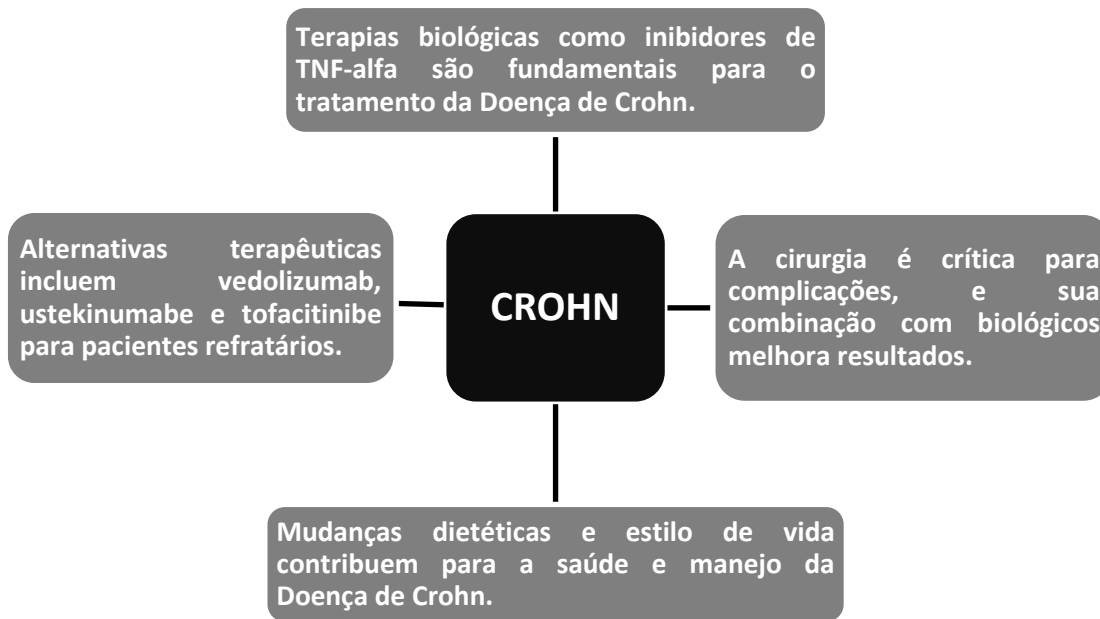
Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 7590 trabalhos analisados e selecionados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), resultou em um total de 4445 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 146 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 144 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 85 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 25 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.



Fonte: Autores (2024)

Figura 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.



Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A Doença de Crohn é uma condição inflamatória crônica e recorrente do trato gastrointestinal que exige uma abordagem terapêutica variada. Nos últimos dez anos, as opções de tratamento evoluíram substancialmente, com a introdução de novas terapias biológicas, imunossupressoras e abordagens cirúrgicas. Ao comparar estudos publicados entre 2014 e 2024, é possível identificar as terapias mais eficazes, com base na remissão sustentada da doença, qualidade de vida dos pacientes e redução de complicações.

Um dos principais focos da terapia é o uso de medicamentos biológicos, particularmente os inibidores de TNF-alfa, que são amplamente reconhecidos como uma das terapias mais eficazes para pacientes com Crohn moderado a grave. O estudo conduzido por Feagan et al. mostrou que infliximabe levou a uma maior taxa de remissão clínica e cicatrização de lesões intestinais, com efeitos colaterais manejáveis. No entanto, uma revisão sistemática mais recente revelou que o uso prolongado de anti-TNF pode levar à perda de resposta, o que impulsiona a busca por terapias alternativas (FEAGAN et al., 2016; PEYRIN-BIROULET et al., 2021).

Nesse contexto, o surgimento de novos agentes biológicos, como o vedolizumabe e o ustecinumabe, tem oferecido alternativas importantes para pacientes refratários aos anti-TNF. Um

estudo de Sands et al. avaliou o vedolizumabe em pacientes que não responderam aos tratamentos convencionais e encontrou taxas elevadas de remissão clínica e cicatrização da mucosa, com um perfil de segurança mais favorável. Além disso, Sandborn et al. investigaram o uso de ustecinumabe, demonstrando sua eficácia para a indução e manutenção da remissão em pacientes com Crohn, especialmente aqueles que não responderam a terapias anteriores (SANDS et al., 2019; SANBORN et al., 2020). Estes estudos destacam a transição para uma terapia mais personalizada, adaptada às respostas individuais dos pacientes.

No entanto, as terapias biológicas não são a única opção. Imunossuppressores continuam a ser uma parte importante do arsenal terapêutico. O uso de azatioprina e mercaptopurina foi avaliado em um estudo comparativo conduzido por Verstockt et al., que concluiu que, embora essas medicações sejam eficazes para manutenção a longo prazo, sua taxa de resposta é inferior em comparação aos biológicos. Além disso, os efeitos adversos, como mielossupressão e hepatotoxicidade, limitam seu uso em determinados subgrupos de pacientes (VERSTOCKT et al., 2017).

Outro avanço relevante na última década foi o desenvolvimento de terapias de pequenas moléculas, como o tofacitinibe, um inibidor da Janus quinase (JAK). De acordo com o estudo de Panés et al., o tofacitinibe mostrou resultados promissores na indução de remissão em pacientes com Crohn moderado a grave, com um perfil de efeitos colaterais comparável ao dos biológicos. Esse tratamento inovador oferece uma nova opção para pacientes que falharam em outras terapias, e seu uso está sendo progressivamente incluído nas diretrizes clínicas mais recentes (PANÉS et al., 2022).

Além das opções farmacológicas, abordagens cirúrgicas ainda são uma parte crítica no tratamento da Doença de Crohn, especialmente em pacientes com complicações, como fístulas ou obstruções intestinais. O estudo de Syed et al. revisou o papel da ressecção ileocecal em pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso e encontrou benefícios significativos, como o controle da doença e a melhoria da qualidade de vida. Contudo, a pesquisa também destacou que a intervenção cirúrgica precoce pode ser evitada com o uso adequado de biológicos, especialmente se iniciados no início do curso da doença (SYED et al., 2018).

Um estudo interessante conduzido por Ungaro et al. também abordou a eficácia combinada de terapias biológicas e cirúrgicas, sugerindo que o uso de biológicos no pós-operatório reduz a recorrência da doença, o que era um problema frequente antes da introdução dessas terapias. Pacientes que passaram por ressecções cirúrgicas e foram tratados com infliximabe ou adalimumabe apresentaram uma redução significativa nas taxas de recorrência da doença, indicando a importância de terapias combinadas para o sucesso a longo prazo (UNGARO et al., 2020).

Na última década, houve também um aumento no número de estudos sobre tratamentos dietéticos e modificações no estilo de vida. Um exemplo disso é o estudo de Levine et al., que explorou o uso da dieta de Crohn específica (Crohn's Disease Exclusion Diet - CDED) como terapia coadjuvante em combinação com o uso de biológicos. Os resultados mostraram uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes e na redução da inflamação intestinal. A dieta como tratamento complementar está ganhando reconhecimento como uma abordagem não farmacológica eficaz, especialmente para pacientes pediátricos (LEVINE et al., 2020).

Em relação ao impacto econômico das terapias, um estudo recente de Papamichael et al. examinou os custos associados ao uso prolongado de terapias biológicas versus intervenções cirúrgicas em longo prazo. O estudo concluiu que, embora o custo inicial das terapias biológicas seja elevado, a redução em hospitalizações e cirurgias compensou esses custos, o que reforça a importância das terapias precoces e eficazes no controle da doença (PAPAMICHAEL et al., 2021).

Por fim, é evidente que as terapias biológicas, especialmente os inibidores de TNF e novas opções como vedolizumabe e ustecinumabe, desempenham um papel fundamental no tratamento da Doença de Crohn, proporcionando remissão e melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a necessidade de uma abordagem personalizada, que combine tratamentos farmacológicos, cirúrgicos e dietéticos, continua sendo crucial para garantir o sucesso terapêutico. A introdução de novas moléculas, como o tofacitinibe, e a incorporação de terapias dietéticas apontam para uma era de tratamentos mais específicos e eficazes para pacientes com Crohn, melhorando tanto os desfechos clínicos quanto os custos de longo prazo.

CONCLUSÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma condição complexa e desafiadora que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A abordagem terapêutica para a DC evoluiu significativamente nas últimas décadas, destacando a importância de um manejo multidisciplinar e personalizado. As terapias biológicas, especialmente os inibidores de TNF-alfa, emergiram como opções eficazes, proporcionando remissão e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a resistência a esses medicamentos é uma preocupação crescente, ressaltando a necessidade de alternativas, como o vedolizumabe, ustecinumabe e o tofacitinibe, que oferecem novas possibilidades de tratamento para aqueles que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Além das opções farmacológicas, a cirurgia continua a ser uma intervenção crítica em casos de complicações, como obstruções intestinais ou fístulas. A combinação de tratamentos cirúrgicos e terapias biológicas tem

mostrado benefícios significativos, reduzindo a recorrência da doença e melhorando os resultados a longo prazo. Nesse contexto, a integração de intervenções dietéticas e mudanças no estilo de vida emerge como uma estratégia adicional, contribuindo para a saúde e bem-estar dos pacientes. As implicações econômicas do tratamento da DC também não podem ser subestimadas. Estudos demonstram que, apesar do alto custo das terapias biológicas, os benefícios em termos de qualidade de vida e redução de hospitalizações justificam esses investimentos. Portanto, a análise de custo-efetividade é essencial para a formulação de políticas de saúde que visem garantir acesso a tratamentos eficazes. O futuro da gestão da Doença de Crohn reside na personalização do tratamento, levando em conta as características individuais dos pacientes e suas respostas a diferentes intervenções. A pesquisa continua a avançar, buscando identificar biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento e a progressão da doença, o que representa uma esperança significativa para pacientes e profissionais de saúde. Em suma, a Doença de Crohn é uma condição multifacetada que requer uma abordagem abrangente e integrada para o seu manejo. As recentes inovações no tratamento, aliadas a estratégias complementares, oferecem novas esperanças para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e garantir um futuro mais promissor na luta contra essa doença crônica.

REFERÊNCIAS

- Wall CL et al. **Preoperative Crohn's Disease Exclusion Diet and Exclusive Enteral Nutrition in Adults with Crohn's Disease: A Feasibility Randomised Controlled Trial.** *Nutrients*, 2024.
- Noor NM et al. **A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial.** *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024.
- Colombel JF et al. **Risankizumab Induction Therapy Achieves Early Symptom Improvements That Are Associated With Future Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY Phase 3 Studies.** *J Crohns Colitis*, 2024.
- Verstockt B et al. **Baseline TREM-1 Whole Blood Gene Expression Does Not Predict Response to Adalimumab Treatment in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease in the SERENE Studies.** *J Crohns Colitis*, 2024.
- Müller-Ladner U et al. **The PROPER Study: A 48-Week, Pan-European, Real-World Study of Biosimilar SB5 Following Transition from Reference Adalimumab in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disease.** *BioDrugs*, 2023.

Long MD et al. **Web-Based Video Education to Improve Uptake of Influenza Vaccination and Other Preventive Health Recommendations in Adults With Inflammatory Bowel Disease: Randomized Controlled Trial of Project PREVENT.** *J Med Internet Res*, 2023.

Magro F et al. **Resolving Histological Inflammation in Ulcerative Colitis With Mirikizumab in the LUCENT Induction and Maintenance Trial Programmes.** *J Crohns Colitis*, 2023.

Louis E et al. **Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.** *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023.

Truyens M et al. **Effect of 5-Hydroxytryptophan on Fatigue in Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial.** *Gastroenterology*, 2022.

Kucharzik T et al. **Early Ultrasound Response and Progressive Transmural Remission After Treatment With Ustekinumab in Crohn's Disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023.

Reinisch W et al. **Mucosal p-STAT1/3 correlates with histologic disease activity in Crohn's disease and is responsive to filgotinib.** *Tissue Barriers*, 2023.

Salwen-Deremer JK et al. **A pilot feasibility trial of cognitive-behavioural therapy for insomnia in people with inflammatory bowel disease.** *BMJ Open Gastroenterol*, 2021.

D'Haens GR et al. **Long-Term Safety and Efficacy of the Anti-Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 Monoclonal Antibody Ontamalimab (SHP647) for the Treatment of Crohn's Disease: The OPERA II Study.** *Inflamm Bowel Dis*, 2022.

Lewis JD et al. **A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease.** *Gastroenterology*, 2021.

Horowitz JE et al. **Mutation spectrum of NOD2 reveals recessive inheritance as a main driver of Early Onset Crohn's Disease.** *Sci Rep*, 2021.

Matsuoka K et al. **Phase 1 study on the safety and efficacy of E6011, antifractalkine antibody, in patients with Crohn's disease.** *J Gastroenterol Hepatol*, 2021.

Suskind DL et al. **The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial.** *Nutrients*, 2020.

Winthrop KL et al. **Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Infection Rates from the Ulcerative Colitis Clinical Programme.** *J Crohns Colitis*, 2021.

Hoekman DR et al. **Hypnotherapy for Irritable Bowel Syndrome-Type Symptoms in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized, Controlled Trial.** *J Crohns Colitis*, 2021.

Marques JG et al. **Metabolomic Signatures in Pediatric Crohn's Disease Patients with Mild or Quiescent Disease Treated with Partial Enteral Nutrition: A Feasibility Study.** *SLAS Technol*, 2021.

Osterman MT et al. **Epithelial Cell Biomarkers Are Predictive of Response to Biologic Agents in Crohn's Disease.** *Inflamm Bowel Dis*, 2021.

Cordes F et al. **MicroRNA-320a Monitors Intestinal Disease Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Clin Transl Gastroenterol*, 2020.

Brennan Laing B et al. **Effects of an Omega-3 and Vitamin D Supplement on Fatty Acids and Vitamin D Serum Levels in Double-Blinded, Randomized, Controlled Trials in Healthy and Crohn's Disease Populations.** *Nutrients*, 2020.

von Martels JZH et al. **Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn's Disease [the RISE-UP study].** *J Crohns Colitis*, 2020.

Watanabe K et al. **Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses.** *J Gastroenterol*, 2020.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. **Epidemiology and risk factors for IBD.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 4, p. 205-217, 2015.

BRESCIA, F. et al. **Current concepts in the management of Crohn's disease.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 34, n. 8, p. 1350-1356, 2019.

BURISCH, J. et al. **The epidemiology of inflammatory bowel disease: a review.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 35, n. 12, p. 2124-2130, 2020.

DANSESE, S. et al. **Small molecules in inflammatory bowel disease: focus on new therapeutic targets.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 17, n. 8, p. 491-507, 2020.

FRIEDMAN, S. et al. **Surgical management of Crohn's disease.** *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 50, n. 4, p. 821-835, 2021.

GHOSH, S. et al. **Advances in the management of Crohn's disease: A review.** *American Journal of Gastroenterology*, v. 115, n. 9, p. 1367-1381, 2020.

GULATI, A. et al. **Biologics in inflammatory bowel disease: A critical appraisal.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 15, n. 5, p. 310-321, 2018.

LÓPEZ, J. et al. **Personalizing treatment in inflammatory bowel disease.** *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 51, n. 5, p. 483-495, 2020.

MIYOSHI, J. et al. **Impact of diet on the management of inflammatory bowel disease.** *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 8, p. 2416-2423, 2020.

MIKOCCA-WALUS, A. et al. **Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 10, n. 10, p. 1161-1173, 2016.

MOWAT, C. et al. **Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.** *Gut*, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.

SCHREIBER, S. et al. **Current and future treatment options for inflammatory bowel disease.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 17, n. 7, p. 456-472, 2020.

SHAH, S. C. et al. **Cost-effectiveness of biologics for inflammatory bowel disease: A systematic review.** *Gastroenterology*, v. 158, n. 5, p. 1258-1267, 2020.

FEAGAN, B. G. et al. **Infliximab therapy leads to mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease: A randomized controlled trial.** *Gastroenterology*, v. 150, n. 4, p. 861-869, 2016.

PEYRIN-BIROULET, L. et al. **Loss of Response to Anti-TNF Therapy in Patients with Crohn's Disease: Causes and Management.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, n. 1, p. 86-95, 2021.

SANDS, B. E. et al. **Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease.** *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 4, p. 2135-2148, 2019.

SANDBORN, W. J. et al. **Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease.** *New England Journal of Medicine*, v. 367, p. 1519-1528, 2020.

PANÉS, J. et al. **Tofacitinib for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 16, p. 201-210, 2022.

SYED, S. et al. **Ileocecal resection for Crohn's disease: A systematic review of long-term outcomes.** *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 22, n. 4, p. 808-815, 2018.

UNGARO, R. et al. **Long-term benefits of biological therapies in post-operative Crohn's disease patients.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 7, p. 1224-1233, 2020.

LEVINE, A. et al. **Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction and Maintenance of Remission in Mild to Moderate Pediatric Crohn's Disease.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 14, n. 1, p. 71-78, 2020.

PAPAMICHAEL, K. et al. **Cost-effectiveness of Biological Therapies in Crohn's Disease: A Review of Current Evidence.** *Gut*, v. 70, n. 6, p. 1215-1230, 2021.