

DOENÇA DE CROHN NA ERA DAS TERAPIAS AVANÇADAS: NOVOS ALVOS, REMISSÃO SUSTENTADA E MODIFICAÇÃO DO CURSO DA DOENÇA

CROHN'S DISEASE IN THE ERA OF ADVANCED THERAPIES: NEW TARGETS, SUSTAINED REMISSION AND DISEASE COURSE MODIFICATION

Maisa Niehues¹

RESUMO: A ampliação do arsenal farmacológico na doença de Crohn deslocou o debate clínico do alívio sintomático para a possibilidade de interferir na história natural da enfermidade. Esta revisão narrativa, de natureza crítica, examina em que medida os alvos incorporados nas duas últimas décadas (antagonistas do fator de necrose tumoral, bloqueio do tráfego leucocitário, inibição das interleucinas 12 e 23, bloqueio seletivo da subunidade p19 da interleucina-23 e, entre as pequenas moléculas, a inibição de Janus quinase) sustentam desfechos de remissão duradoura e de modificação do curso da doença em adultos com doença luminal moderada a grave. As buscas foram realizadas em 2026, em bases biomédicas internacionais, na literatura ibero-americana indexada e em documentos normativos e de sociedades científicas, com prioridade para ensaios de fase 3 com desfechos endoscópicos, estudos de comparação direta, extensões abertas de longo prazo, coortes populacionais de seguimento prolongado e diretrizes vigentes. A análise organiza-se em quatro eixos: a redefinição dos alvos de tratamento; a diferenciação mecanística entre classes e seus limites; a durabilidade da remissão e o peso do desenho dos estudos sobre essa estimativa; e a evidência disponível sobre progressão fenotípica, ressecção e reoperação. Observou-se ampliação convincente do controle clínico e endoscópico, durabilidade demonstrada durante o tratamento e evidência mais limitada e heterogênea de modificação estrutural, com destaque para o papel da precocidade e da estratégia de intervenção.

1

Palavras-chave: Doença de Crohn. Terapia Biológica. Interleucina-23. Indução de Remissão. Progressão da Doença.

ABSTRACT: The expansion of the pharmacological armamentarium in Crohn's disease has shifted clinical debate from symptom relief towards the possibility of interfering with the natural history of the condition. This critical narrative review examines the extent to which targets introduced over the past two decades (tumour necrosis factor antagonists, leucocyte trafficking blockade, interleukin-12 and interleukin-23 inhibition, selective blockade of the interleukin-23 p19 subunit and, among small molecules, Janus kinase inhibition) support outcomes of durable remission and disease course modification in adults with moderate-to-severe luminal disease. Searches were carried out in 2026 across international biomedical databases, indexed Ibero-American literature, and regulatory and scientific society documents, prioritising phase 3 trials with endoscopic endpoints, head-to-head studies, long-term open-label extensions, long-term population-based cohorts and current guidelines. The analysis is organised along four axes: the redefinition of treatment targets; mechanistic differentiation between drug classes and its limits; the durability of remission and the weight of study design on that estimate; and available evidence on phenotypic progression, resection and reoperation. Advanced therapies convincingly broadened clinical and endoscopic control, durability during treatment was demonstrated, and evidence of true structural modification remained more limited and heterogeneous, with early intervention and treatment strategy emerging as decisive factors.

Keywords: Crohn Disease. Biological Therapy. Interleukin-23. Remission Induction. Disease Progression.

¹Faculdade: Estácio Idomed, Jaraguá do Sul – SC.

I INTRODUÇÃO

Um paciente com doença de Crohn pode referir-se assintomático e, ao mesmo tempo, acumular ulceração profunda, estenose incipiente e perda progressiva de parede intestinal funcionante. Essa dissociação entre o que o doente sente e o que a mucosa mostra é o ponto de partida de toda a reorganização terapêutica das últimas duas décadas. Enquanto o desfecho perseguido foi a redução do escore sintomático, a doença seguiu evoluindo silenciosamente para os fenótipos estenosante e penetrante; quando o alvo passou a incluir a inflamação objetivamente documentada, tornou-se possível perguntar algo mais ambicioso do que “o paciente melhorou?”, a saber, se a trajetória estrutural da doença pode ser alterada.

A resposta parcial a essa pergunta veio com os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). O ensaio ACCENT I demonstrou que a manutenção programada com infliximabe prolongava a resposta obtida na indução (HANAUER et al., 2002), e o ensaio CHARM estendeu o achado ao adalimumabe subcutâneo (COLOMBEL et al., 2007). O estudo SONIC acrescentou que a combinação de infliximabe com azatioprina superava qualquer das duas estratégias isoladas em pacientes virgens de imunossupressor (COLOMBEL et al., 2010). Contudo, a mesma literatura expôs um teto persistente: uma fração substancial dos pacientes não responde à indução, e entre os respondedores a perda secundária de resposta é frequente, associada em parte à imunogenicidade. O anti-TNF ampliou o horizonte terapêutico sem eliminar a insuficiência terapêutica.

A resposta ao teto foi a multiplicação de mecanismos. O bloqueio da integrina $\alpha 4\beta 7$ introduziu a seletividade intestinal (SANDBORN et al., 2013); a neutralização da subunidade p40, comum às interleucinas 12 e 23, abriu o eixo das interleucinas (FEAGAN et al., 2016); o bloqueio seletivo da subunidade p19 da interleucina-23 e, já fora do campo dos fármacos biológicos, a inibição intracelular por Janus quinase completaram um repertório que hoje comporta pelo menos cinco alvos distintos. Por essa razão, e porque a inclusão dos inibidores de Janus quinase extrapola a definição estrita de terapia biológica, este texto emprega a expressão terapias avançadas para designar o conjunto, reservando “biológico” aos anticorpos monoclonais. A pergunta clínica, entretanto, não acompanhou automaticamente essa expansão. Dispor de mais mecanismos não equivale a dispor de mais controle da doença, e a literatura recente tem sido menos unânime do que os comunicados de aprovação regulatória sugerem.

O problema tem peso epidemiológico próprio no Brasil. Análise de base populacional do sistema público nacional, cobrindo mais de duzentos mil pacientes com doença inflamatória

intestinal entre 2012 e 2020, mostrou que a prevalência estimada da doença de Crohn passou de 12,6 para 33,7 casos por 100 mil habitantes, enquanto a incidência anual estimada declinou de 3,7 para 2,7 por 100 mil, com gradiente sul-norte marcado (QUARESMA et al., 2022). Uma população prevalente crescente, sob acompanhamento por décadas, torna a discussão sobre durabilidade de remissão e prevenção de dano estrutural uma questão de planejamento assistencial, e não apenas de escolha de molécula em consultório.

Esta revisão narrativa tem por objetivo analisar criticamente em que medida os alvos incorporados após os antagonistas do TNF sustentam, na evidência atualmente disponível, os desfechos de remissão sustentada e de modificação do curso da doença de Crohn luminal moderada a grave em adultos, distinguindo o que está demonstrado, o que é plausível mas não comprovado e o que permanece lacuna prioritária. A doença perianal fistulizante, que exige corpo de evidência e desfechos próprios, não integra o núcleo desta análise. A pergunta orientadora pode ser formulada assim: os novos alvos produzem remissão mais duradoura e alteram a trajetória estrutural da doença, ou ampliam sobretudo o repertório de alternativas diante da falha terapêutica?

2 PERCURSO METODOLÓGICO

Trata-se de revisão narrativa crítica da literatura, delineamento escolhido por permitir integrar, sob uma pergunta interpretativa, corpos de evidência heterogêneos: ensaios controlados, extensões abertas, coortes populacionais, diretrizes e normativos sanitários. Não se trata de revisão sistemática, e nenhum procedimento de triagem duplicada, avaliação formal de risco de viés ou protocolo registrado foi executado.

As buscas foram realizadas em 2026. Consultaram-se PubMed/MEDLINE, para os ensaios de fase 3, comparações diretas, extensões de longo prazo e coortes; SciELO, para a literatura brasileira e ibero-americana indexada; e os portais da European Crohn's and Colitis Organisation, do American College of Gastroenterology, da American Gastroenterological Association e da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite, para diretrizes e consensos. Documentos regulatórios nacionais foram recuperados no portal da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e no Diário Oficial da União. Não foram utilizados repositórios de pré-publicação nem resumos de congresso como fonte isolada de dados numéricos.

A pesquisa bibliográfica cobriu, de forma sucessiva, cada classe efetivamente discutida no manuscrito e cada eixo temático da argumentação. No plano farmacológico, articulou-se o

descriptor Crohn Disease com os termos correspondentes aos antagonistas do TNF (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol), ao bloqueio de integrina (vedolizumabe), à neutralização de p40 (ustequinumabe), aos antagonistas de p19 (risankizumabe, mirikizumabe, guselcumabe) e aos inibidores de Janus quinase (upadacitinibe), acrescidos dos acrônimos dos respectivos programas de fase 3. No plano dos desfechos e das estratégias, empregaram-se Remission Induction, Disease Progression, Recurrence, Reoperation, Intestinal Resection, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions e Practice Guideline, além de palavras livres referentes a comparação direta, remissão sustentada, remissão livre de corticosteroide e extensão aberta. Em português, utilizaram-se “doença de Crohn”, “terapia biológica”, “remissão”, “progressão da doença”, “ressecção intestinal” e “protocolo clínico e diretrizes terapêuticas”. Uma formulação representativa foi: (“Crohn disease”) AND (“interleukin-23” OR “Janus kinase inhibitors” OR “tumor necrosis factor inhibitors” OR “vedolizumab”) AND (“remission induction” OR “disease progression” OR “intestinal resection”).

Não se impôs limite inferior arbitrário de data. A concentração da literatura recuperada situa-se a partir de 2022, período em que se publicaram os resultados de fase 3 dos antagonistas de p19, os desfechos dos inibidores de Janus quinase na doença luminal e os ensaios de comparação direta. Foram deliberadamente mantidas publicações anteriores quando funcionam como marco conceitual ou como referência para a comparação entre eras terapêuticas, caso dos ensaios ACCENT I, CHARM, SONIC, GEMINI 2, UNITI, LIR!C e CALM, bem como do consenso STRIDE-II.

Foram priorizados: ensaios randomizados de fase 3 em adultos com doença de Crohn luminal moderada a grave que reportassem desfechos endoscópicos além dos clínicos; ensaios com comparador ativo; extensões abertas com pelo menos dois anos de exposição; coortes de base populacional com seguimento igual ou superior a dez anos e desfechos estruturais; e diretrizes e consensos vigentes. Foram afastados relatos e séries de casos, estudos restritos à população pediátrica ou à retocolite ulcerativa, publicações redundantes da mesma coorte e análises que não permitissem identificar o estado de exposição prévia a biológicos. Aceitaram-se textos em português, inglês e espanhol.

A leitura foi integral e a extração organizou-se por eixo argumentativo, e não por estudo, de modo que cada seção confronta achados convergentes e divergentes sobre um mesmo problema. Sempre que estudos com desenhos distintos foram postos lado a lado, seja retirada aleatorizada (*withdrawal*) contra tratamento contínuo (*treat-through*), seja controle por placebo

contra comparador ativo, seja ensaio randomizado contra extensão aberta, essa diferença foi explicitada antes da comparação, por afetar diretamente a magnitude aparente dos efeitos. As limitações inerentes ao delineamento são a ausência de quantificação formal da certeza da evidência e a dependência do julgamento interpretativo na seleção das fontes.

3 DO ALÍVIO SINTOMÁTICO AO DANO ESTRUTURAL: A REDEFINIÇÃO DOS ALVOS

A mudança mais consequente da última década não foi farmacológica, mas conceitual. A atualização STRIDE-II, produzida pela International Organization for the Study of IBD, hierarquizou os alvos em imediatos, intermediários e de longo prazo: resposta clínica como alvo imediato; normalização da proteína C reativa e da calprotectina fecal como alvos intermediários; e cicatrização endoscópica, normalização da qualidade de vida e ausência de incapacidade como alvos de longo prazo (TURNER et al., 2021). A cicatrização transmural foi posicionada como complemento, e não como alvo formal; a remissão histológica não foi endossada como meta na doença de Crohn, posição reiterada pelo consenso brasileiro (IMBRIZI et al., 2022).

A justificativa para deslocar o alvo do sintoma é empírica. Os índices clínicos tradicionais correlacionam-se mal com a inflamação mucosa, de modo que a decisão terapêutica ancorada apenas na queixa do paciente permite tanto subtratamento de inflamação ativa quanto escalonamento desnecessário diante de sintomas de origem funcional (IMBRIZI et al., 2022). A demonstração prática desse raciocínio veio do ensaio CALM, que aleatorizou 244 pacientes com doença de Crohn de curta duração entre escalonamento guiado apenas por sintomas e escalonamento guiado por sintomas somados a biomarcadores: a cicatrização mucosa em 48 semanas, definida como índice endoscópico de gravidade inferior a 4 sem úlceras profundas, foi alcançada por 56 (45,9%) de 122 pacientes sob controle rígido contra 37 (30,3%) de 122 sob manejo clínico convencional ($p=0,010$) (COLOMBEL et al., 2017). O achado é relevante porque a intervenção testada não foi uma molécula nova, e sim uma regra de decisão.

A tradução normativa desse deslocamento é visível nas diretrizes recentes. A atualização do American College of Gastroenterology oferece ponto de corte prático de calprotectina fecal entre 50 e 100 $\mu\text{g/g}$ para distinguir doença inflamatória de não inflamatória, recomenda contra o uso de mesalazina oral na doença de Crohn luminal e, sobretudo, sugere que não se exija falha da terapia convencional antes de iniciar terapia avançada em pacientes selecionados (LICHTENSTEIN et al., 2025). A diretriz viva da American Gastroenterological Association

converge ao sugerir uso inicial de terapia avançada em detrimento do escalonamento a partir de corticosteroide ou imunomodulador em monoterapia (SCOTT et al., 2025).

Há, porém, uma tensão que merece registro. A mesma diretriz americana declara não haver recomendação a favor ou contra tratar visando remissão endoscópica em comparação com remissão clínica, classificando o ponto como lacuna de conhecimento (SCOTT et al., 2025). Ou seja: o alvo endoscópico é consensualmente desejável e prognosticamente favorável, mas a estratégia de persegui-lo ativamente, com escalonamento sucessivo até alcançá-lo, ainda não foi validada por ensaios de estratégia com desfechos duros. Aceitar a hierarquia de alvos do STRIDE-II e reconhecer essa lacuna não são posições incompatíveis; confundi-las, entretanto, produz recomendações mais fortes do que a evidência autoriza.

4 ALÉM DO TNF: DIFERENCIAÇÃO MECANÍSTICA E SEUS LIMITES

O bloqueio da integrina $\alpha_4\beta_7$ pelo vedolizumabe inaugurou a lógica da seletividade tecidual. No programa GEMINI 2, o ganho na indução foi modesto, com remissão clínica em 14,5% contra 6,8% com placebo na semana 6, ao passo que o efeito de manutenção foi mais nítido, com 39% de remissão na semana 52 contra 21,6% (SANDBORN et al., 2013). Esse perfil, de início lento e manutenção estável, definiu o posicionamento clínico do fármaco: menos indicado quando se exige controle rápido, atraente quando a segurança é a preocupação dominante.

A neutralização de p40 pelo ustekinumabe demonstrou eficácia na indução e na manutenção em população amplamente exposta a anti-TNF (FEAGAN et al., 2016) e tornou-se, por quase uma década, o comparador ativo natural. O passo seguinte partiu de uma hipótese mecanística explícita: como a subunidade p19 é exclusiva da interleucina-23, seu bloqueio preservaria o eixo da interleucina-12, potencialmente melhorando a relação entre eficácia e interferência imunológica. Os programas de fase 3 do risankizumabe confirmaram superioridade sobre placebo na indução, nos ensaios ADVANCE e MOTIVATE (D'HAENS et al., 2022), e na manutenção, no ensaio FORTIFY (FERRANTE et al., 2022). Mirikizumabe (FERRANTE et al., 2024) e guselcumabe (PANACCIONE et al., 2025) seguiram o mesmo alvo com resultados igualmente positivos contra placebo.

O upadacitinibe, inibidor de Janus quinase, não é um agente biológico, e sim uma pequena molécula de administração oral: ação intracelular, meia-vida curta e amplitude de sinalização bloqueada muito maior. Nos ensaios de indução, a remissão clínica em 12 semanas foi de 49,5% contra 29,1% no U-EXCEL e de 38,9% contra 21,1% no U-EXCEED, com resposta

endoscópica de 45,5% contra 13,1% e de 34,6% contra 3,5%, respectivamente; na manutenção do U-ENDURE, a remissão em 52 semanas alcançou 37,3% com 15 mg e 47,6% com 30 mg, contra 15,1% com placebo (LOFTUS JR. et al., 2023). São números expressivos, sobretudo em população com falha prévia a biológicos.

É precisamente aqui que a comparação indireta se torna traiçoeira. As taxas de resposta endoscópica no braço placebo variaram de 13,1% no U-EXCEL a 3,5% no U-EXCEED, diferença que reflete populações distintas quanto à exposição prévia a biológicos, e não instabilidade de mensuração (LOFTUS JR. et al., 2023). Diferenças de magnitude semelhante entre placebos atravessam todo o conjunto de ensaios pivotais, de modo que hierarquias de eficácia construídas por metanálise em rede são altamente sensíveis à estratificação por exposição prévia, razão pela qual a síntese que embasou a diretriz americana estratificou explicitamente os desfechos entre pacientes virgens e expostos a biológicos (SCOTT et al., 2025).

Um segundo dado atravessa todas as classes e raramente é enfatizado: mesmo com os agentes mais recentes, as taxas absolutas de remissão em 52 semanas continuam situadas na faixa de 40% a 50% nos ensaios controlados por placebo. O teto deslocou-se, e deslocou-se de maneira clinicamente significativa, mas não desapareceu. A diretriz europeia, ao manter o infliximabe entre as recomendações fortes para indução e manutenção na doença moderada a grave, incorpora implicitamente esse dado: a diversificação mecanística não tornou obsoletas as classes anteriores (GORDON et al., 2024).

5 O QUE OS ENSAIOS DE COMPARAÇÃO DIRETA EFETIVAMENTE MOSTRARAM

Por muito tempo o posicionamento das terapias avançadas dependeu de comparações indiretas. A publicação sucessiva de quatro ensaios com comparador ativo alterou esse quadro, mas de forma menos linear do que se poderia esperar (Tabela 1).

Tabela 1: Ensaios de comparação direta entre terapias avançadas na doença de Crohn luminal moderada a grave

Ensaio (ano)	Comparação	População	Desenho	Principais achados
SEAVUE (2022)	Ustequinumabe vs. adalimumabe	386 adultos virgens de biológico (191 vs. 195)	Duplo-cego, grupos paralelos, superioridade	Remissão clínica na semana 52: 124/191 (65%) vs. 119/195 (61%); diferença 4 pontos percentuais (IC 95% -6 a 14; p=0,42). Remissão livre de corticosteroide: 61% vs. 57%. Descontinuação antes da semana 52: 15% vs. 24%

Ensaio (ano)	Comparação	População	Desenho	Principais achados
SEQUENCE (2024)	Risanquizumabe vs. ustequinumabe	520 adultos com falha prévia a anti-TNF (255 vs. 265)	Aberto, com avaliação cega dos desfechos	Remissão clínica na semana 24: 58,6% vs. 39,5% (diferença ajustada 18,4 pontos percentuais; IC 95% 6,6–30,3), atingindo não inferioridade. Remissão endoscópica na semana 48: 31,8% vs. 16,2% (diferença ajustada 15,6 pontos percentuais; IC 95% 8,4–22,9; $p<0,001$). Conclusão do tratamento: 90,2% vs. 72,8%
VIVID-1 (2024)	Mirikizumabe vs. ustequinumabe e vs. placebo	1.065 adultos na população de eficácia (579 vs. 287 vs. 199)	Duplo-cego, duplo-simulado, tratamento contínuo, 52 semanas	Desfechos compostos coprimários vs. placebo: resposta endoscópica 38,0% vs. 9,0% e remissão clínica pelo CDAI 45,4% vs. 19,6% ($p<0,0001$). Sem superioridade sobre ustequinumabe em resposta endoscópica na semana 52 (48,4% vs. 46,3%)
GALAXI-2 e GALAXI-3 (2025)	Guselcumabe vs. ustequinumabe e vs. placebo	508 e 513 adultos, respectivamente	Duplo-cego, triplo-simulado, tratamento contínuo, 48 semanas	Ambos os regimes de guselcumabe superiores ao placebo nos desfechos compostos coprimários de curto e longo prazo e superiores ao ustequinumabe, na análise agrupada da semana 48, em todos os desfechos endoscópicos pré-especificados com controle de multiplicidade

Fonte: elaborada pelos autores com base em Sands et al. (2022), Peyrin-Biroulet et al. (2024), Ferrante et al. (2024) e Panaccione et al. (2025).

8

O ensaio SEAVUE comparou ustequinumabe e adalimumabe em monoterapia, em pacientes virgens de biológico, e não encontrou diferença na remissão clínica em 52 semanas (SANDS et al., 2022). O achado costuma ser lido como neutro, mas encerra uma informação forte: quando a terapia avançada é oferecida cedo e a pacientes não previamente expostos, as diferenças entre classes se atenuam. Também merece nota que a imunogenicidade, expressa em anticorpos antidroga presentes em 2% dos pacientes sob ustequinumabe contra 74% sob adalimumabe, não se converteu em diferença de eficácia dentro do horizonte de um ano, embora tenha correspondido a maior descontinuação precoce no braço do anti-TNF, o que recomenda cautela ao tratar imunogenicidade como desfecho substituto.

Os três ensaios que testaram antagonistas de p19 contra ustequinumabe chegaram a conclusões distintas sobre superioridade. O SEQUENCE, conduzido em população com falha prévia a anti-TNF, estabeleceu não inferioridade em remissão clínica na semana 24 e superioridade em remissão endoscópica na semana 48, praticamente dobrando a proporção de pacientes em remissão endoscópica (PEYRIN-BIROULET et al., 2024). O VIVID-1, com

desenho de tratamento contínuo e duplo-cego, confirmou superioridade do mirikizumabe sobre placebo nos desfechos compostos coprimários, mas não demonstrou superioridade sobre o ustequinumabe na resposta endoscópica em 52 semanas (FERRANTE et al., 2024). Os ensaios GALAXI-2 e GALAXI-3, duplo-cegos e igualmente com tratamento contínuo, alcançaram superioridade do guselcumabe sobre o ustequinumabe nos desfechos endoscópicos agrupados pré-especificados na semana 48 (PANACCIONE et al., 2025).

A divergência não é necessariamente contradição biológica. Ela reflete diferenças de desenho que deveriam preceder qualquer leitura comparativa: o SEQUENCE foi aberto, com avaliação cega dos desfechos, e registrou conclusão do tratamento em 90,2% dos pacientes sob risanquizumabe contra 72,8% sob ustequinumabe (PEYRIN-BIROULET et al., 2024); abandono diferencial dessa magnitude é, ao mesmo tempo, um resultado com significado clínico e um fator que dificulta atribuir integralmente a diferença observada ao efeito farmacológico. Os ensaios GALAXI e VIVID-1, por sua vez, diferem entre si na hierarquia de desfechos e na população, o que basta para explicar conclusões divergentes sobre o mesmo comparador.

Dois leituras parecem prudentes. A primeira, sustentada pelo conjunto: o bloqueio seletivo de p19 é, no mínimo, tão eficaz quanto o bloqueio de p40, e mostra vantagem mais consistente nos desfechos endoscópicos do que nos clínicos. A segunda, igualmente importante: não existe, até o momento, ensaio de comparação direta entre um antagonista de p19 e um anti-TNF em pacientes virgens de biológico. A ausência dessa comparação é a razão pela qual as diretrizes recentes evitam estabelecer uma ordem única de preferência e remetem a decisão ao perfil do paciente, à velocidade de resposta necessária e ao risco de segurança (GORDON et al., 2024; LICHTENSTEIN et al., 2025; SCOTT et al., 2025).

6 REMISSÃO SUSTENTADA: DURABILIDADE, DEFINIÇÃO E EFEITO DO DESENHO

A expressão “remissão sustentada” circula com estabilidade aparente e conteúdo variável. O consenso brasileiro registra explicitamente a heterogeneidade das definições e adota, para a remissão livre de corticosteroide, o desaparecimento de sintomas sem esteroide sistêmico por três meses, ou por três a seis meses no caso de esteroides de baixa biodisponibilidade, reconhecendo que parte dos especialistas considera razoável exigir um a dois anos (IMBRIZI et al., 2022). Definições mais exigentes tendem a produzir estimativas menores, embora a distância entre remissão global e remissão livre de corticosteroide varie conforme a população estudada: no SEAVUE, em pacientes virgens de biológico, essa diferença foi de apenas quatro

pontos percentuais em ambos os braços (SANDS et al., 2022). Comparar percentuais de durabilidade sem verificar qual definição foi empregada é, portanto, exercício de pouco valor.

O desenho do estudo exerce efeito de magnitude comparável. Nos ensaios de retirada aleatorizada, apenas os respondedores à indução são randomizados para a fase de manutenção, o que enriquece a amostra e eleva as taxas observadas; foi o caso do FORTIFY (FERRANTE et al., 2022) e do U-ENDURE (LOFTUS JR. et al., 2023). Nos estudos de tratamento contínuo, o paciente permanece no braço inicialmente alocado independentemente da resposta precoce, aproximando-se da prática clínica e produzindo taxas absolutas menores; foi o caso do VIVID-1 (FERRANTE et al., 2024) e dos ensaios GALAXI (PANACCIONE et al., 2025). Comparar percentuais de manutenção entre esses dois formatos sem qualificar a diferença produz hierarquias artificiais.

A publicação de dados além de um ano acrescenta informação, mas exige a mesma cautela metodológica. A análise interina da extensão aberta VIVID-2 acompanhou 430 pacientes que haviam sido randomizados para mirikizumabe no VIVID-1 e prosseguiram no segundo ano de tratamento: na semana 104, 60,5% mantinham resposta endoscópica, 37,9% alcançavam remissão endoscópica e 73,4% estavam em remissão clínica pelo CDAI, pela imputação modificada de não respondedores, com valores mais altos na análise de casos observados. Entre os pacientes sem resposta endoscópica na semana 52 que receberam reindução, 30,9% passaram a apresentar resposta endoscópica na semana 104, e a incidência de eventos adversos graves no segundo ano foi de 7,7% (SANDS et al., 2026). O sinal é consistente com durabilidade do efeito e sugere que a ausência de resposta endoscópica em um ano não encerra necessariamente a utilidade do fármaco.

Esses percentuais, contudo, não são intercambiáveis com os de um braço randomizado de manutenção. A população de uma extensão aberta é, por construção, formada por pacientes que toleraram o fármaco, não perderam resposta e aceitaram prosseguir, enriquecimento que atua na mesma direção do observado nos desenhos de retirada, agora sem comparador e sem mascaramento. Ler o valor de 73,4% de remissão clínica na semana 104 ao lado dos percentuais de manutenção de ensaios controlados é, por isso, um erro de categoria: a extensão informa sobre a trajetória de quem permaneceu em tratamento, não sobre a probabilidade de um paciente incidente alcançar aquele estado.

Há ainda um ponto que a literatura raramente enuncia com clareza suficiente: na doença de Crohn, remissão sustentada significa, na prática, tratamento sustentado. A diretriz da

American Gastroenterological Association sugere retirar o imunomodulador em pacientes em remissão livre de corticosteroide por pelo menos seis meses sob terapia combinada com antagonista do TNF, mas sugere não retirar o antagonista do TNF nas mesmas condições (SCOTT et al., 2025). O consenso brasileiro chega a conclusão convergente ao afirmar não haver evidência suficiente para recomendar a suspensão do anti-TNF após remissão prolongada, individualizando a decisão (IMBRIZI et al., 2022). Nenhuma estratégia farmacológica demonstrou, até aqui, capacidade de produzir remissão duradoura livre de droga.

7 MODIFICAÇÃO DO CURSO DA DOENÇA: O QUE A EVIDÊNCIA SUSTENTA E O QUE AINDA NÃO

Boa parte da confusão sobre este tema decorre de tratar como equivalentes desfechos que ocupam posições muito diferentes na cadeia causal. Convém mantê-los separados: resposta ou remissão clínica; resposta e remissão endoscópicas; remissão sustentada durante o tratamento; progressão fenotípica do padrão inflamatório para o estenosante ou penetrante; necessidade de primeira ressecção; reoperação; e, apenas ao fim dessa sequência, a modificação do curso da doença propriamente dita, que supõe alteração duradoura da trajetória estrutural e funcional do paciente. Os quatro primeiros são mensuráveis em ensaios de 48 a 52 semanas; os três últimos exigem anos de observação e, em geral, só aparecem em estudos observacionais. A Tabela 2

11

Tabela 2: Estudos com desfechos estruturais ou de longo prazo relevantes para a discussão sobre modificação do curso da doença

Estudo (ano)	Desenho e horizonte	Desfecho avaliado	Resultado	Limite interpretativo
CALM (2017)	Ensaio aleatorizado de estratégia, 244 pacientes, 48 semanas	Cicatrização mucosa sob escalonamento guiado por biomarcadores	Cicatrização mucosa na semana 48 em 56/122 (45,9%) sob controle rígido vs. 37/122 (30,3%) sob manejo guiado por sintomas ($p=0,010$)	Desfecho endoscópico, não estrutural; horizonte curto; apenas anti-TNF testado
PROFILE (2024)	Ensaio aleatorizado, aberto, estratificado por biomarcador, 386 pacientes, 48 semanas	Remissão sustentada, livre de corticosteroide e de cirurgia, em doença recém-diagnosticada	149/189 (79%) no braço de tratamento inicial intensivo vs. 29/190 (15%) no escalonamento acelerado (diferença 64 pontos percentuais; IC 95% 57-72; $p<0,0001$); remissão endoscópica na semana 48 de 67% vs. 44%; sem interação biomarcador-tratamento ($p=0,944$)	Desfecho primário em 48 semanas; extrapolação para dano estrutural exige seguimento mais longo
LIR!C, seguimento	Seguimento retrospectivo de	Remissão livre de terapia e remissão	Remissão livre de terapia em 10 anos: 35,8% após ressecção	Seguimento retrospectivo;

Estudo (ano)	Desenho e horizonte	Desfecho avaliado	Resultado	Limite interpretativo
de 10 anos (2026)	coorte aleatorizada; 129 dos 143 pacientes originais; mediana de 11 anos	clínica após ressecção ileocecal ou infliximabe	vs. 13,2% sob infliximabe (diferença 22,6 pontos percentuais; IC 95% 7,8–36,8; $p=0,0038$). Remissão clínica global em 10 anos: 35,8% vs. 28,4% (HR 0,81; IC 95% 0,53–1,23; $p=0,31$). Interação exploratória por idade ($p=0,025$): aos 20 anos, 50% vs. 25%	interação por idade exploratória; população restrita à doença ileocecal limitada e não estenosante
Coorte de Veszprém (2023)	Coorte populacional prospectiva, 946 pacientes incidentes, 1977–2018, três eras terapêuticas	Progressão de fenótipo, ressecção e reoperação	Progressão para fenótipo estenosante ou penetrante em 10 anos: 44,3%, 30,6% e 16,1% nas coortes sucessivas. Re-ressecção em 5 anos: 17,3%, 12,6% e 4,7%. Primeira ressecção em 10 anos: 46,1%, 32,6% e 33,0%, sem redução adicional na era biológica	Estudo observacional; comparação entre eras sujeita a antecipação diagnóstica e a mudanças na indicação cirúrgica; não isola o efeito dos biológicos

Fonte: elaborada pelos autores com base em Colombel et al. (2017), Gonczi et al. (2023), Noor et al. (2024) e Oldenburg et al. (2026).

O ensaio PROFILE é o contributo mais direto. Pacientes com doença de Crohn ativa recém-diagnosticada, incluídos em mediana de doze dias após o diagnóstico, foram aleatorizados entre imunossupressão combinada precoce, com infliximabe associado a imunomodulador, e escalonamento acelerado convencional. A remissão sustentada, livre de corticosteroide e de cirurgia, em 48 semanas, foi alcançada por 149 (79%) de 189 pacientes no braço de tratamento inicial intensivo, contra 29 (15%) de 190 no braço de escalonamento, e a remissão endoscópica na semana 48 foi de 67% contra 44%; o biomarcador transcricional que motivou a estratificação não modificou o efeito do tratamento (NOOR et al., 2024). A mensagem prática é notável por não depender de moléculas novas: o que produziu a diferença foi o momento e a intensidade da intervenção, com fármacos disponíveis há mais de duas décadas. Convém, ainda assim, não converter esse resultado em prova de modificação estrutural: o desfecho é composto, clínico e bioquímico, e o horizonte é de um ano.

Os dados populacionais da coorte de Veszprém, que acompanhou de forma prospectiva 946 pacientes incidentes ao longo de quatro décadas, oferecem a aproximação mais próxima de uma comparação entre eras terapêuticas. A probabilidade de progressão do fenótipo inflamatório para estenosante ou penetrante em dez anos foi de 44,3% na coorte diagnosticada entre 1977 e 1995, 30,6% entre 1996 e 2008 e 16,1% entre 2009 e 2018; a probabilidade de re-ressecção em cinco anos caiu de 17,3% para 12,6% e 4,7%. Entretanto, o risco de primeira cirurgia de

ressecção em dez anos, que havia diminuído da primeira para a segunda era, não diminuiu adicionalmente na era biológica, permanecendo em torno de 33% (GONCZI et al., 2023).

Esse contraste interno é, provavelmente, o dado mais informativo disponível sobre o tema, e também o mais facilmente sobreinterpretado. Trata-se de estudo observacional: a associação entre era terapêutica e desfecho não isola o efeito dos biológicos de outras mudanças ocorridas no mesmo período, entre elas a antecipação diagnóstica, o uso mais precoce de imunomoduladores, a alteração do limiar de indicação cirúrgica e a migração da cirurgia de urgência para a cirurgia eletiva. O que os dados permitem afirmar é que a progressão fenotípica e a reoperação declinaram ao longo do tempo, com os menores valores na era biológica, e que o mesmo não ocorreu com a primeira ressecção. Uma explicação plausível, embora não testada nesse desenho, é que a terapia moderna atue com maior eficiência sobre a inflamação recorrente e sobre a doença já operada do que sobre o evento que leva o paciente à primeira ressecção, frequentemente determinado por estenose fibrótica estabelecida antes ou logo após o diagnóstico.

O seguimento de longo prazo do ensaio LIR!C introduz um contraponto útil ao enquadramento que identifica modificação do curso da doença com escolha de fármaco. O ensaio original comparou ressecção ileocecal laparoscópica e infliximabe em doença ileal limitada, não estenosante, refratária a imunomoduladores (PONSIOEN et al., 2017). No seguimento intermediário, 74% dos pacientes operados permaneceram sem necessidade de biológico, 42% sem qualquer terapia adicional para a doença e nenhum necessitou segunda ressecção, ao passo que 48% do grupo tratado com infliximabe acabou submetido a ressecção relacionada à doença (STEVENS et al., 2020). Aos dez anos, com dados de 129 dos 143 participantes originais e mediana de seguimento de onze anos, a remissão livre de terapia foi de 35,8% após ressecção contra 13,2% sob infliximabe, diferença de 22,6 pontos percentuais (IC 95% 7,8–36,8; $p=0,0038$); já a remissão clínica global, definida de modo distinto e mais permissivo, foi semelhante entre os grupos (35,8% contra 28,4%; razão de risco 0,81; IC 95% 0,53–1,23; $p=0,31$). Uma análise exploratória de interação sugeriu modificação de efeito pela idade ($p=0,025$), com estimativas de remissão clínica em dez anos de 50% após ressecção contra 25% sob infliximabe para um paciente de 20 anos, e de 37% contra 29% aos 30 anos (OLDENBURG et al., 2026).

A distinção entre esses dois desfechos é o ponto central e não deve ser dissolvida: a vantagem da cirurgia manifesta-se na proporção de pacientes que permanecem sem qualquer terapia, e não na remissão clínica considerada globalmente, na qual a diferença não atingiu

significância estatística. O achado por idade, por ser exploratório e derivado de modelagem paramétrica, gera hipótese e não recomendação. Ainda assim, o conjunto sustenta que a ressecção ileocecal precoce permanece alternativa legítima, e não recurso de falha, em doença ileal limitada cuidadosamente selecionada.

Lidos em conjunto, esses estudos deslocam a pergunta. O determinante mais bem documentado de trajetória clínica favorável não é a classe farmacológica escolhida, e sim a precocidade e a adequação da intervenção, seja por combinação imunossupressora precoce, seja por escalonamento guiado por biomarcadores, seja por ressecção limitada em doença ileal restrita. Quanto às classes mais recentes, a evidência de que os antagonistas de p19 ou os inibidores de Janus quinase reduzam, especificamente, o dano estrutural em horizontes de muitos anos é ainda escassa: seus desfechos publicados situam-se predominantemente no plano clínico e endoscópico, em janelas de 48 a 104 semanas, e nenhum estudo até aqui comparou essas classes quanto a progressão fenotípica ou necessidade de ressecção ao longo de uma década.

8 SEGURANÇA COMO EIXO DE POSICIONAMENTO, E NÃO COMO APÊNDICE

Quando várias classes produzem eficácia de magnitude semelhante, a segurança deixa de ser uma seção final da bula e passa a ser critério de sequenciamento. Uma análise descritiva integrada de dezesseis estudos de upadacitinibe, abrangendo 8.632 pacientes e mais de 27 mil

14

pacientes-ano em sete indicações, das quais a doença de Crohn contribuiu com 450 pacientes, descreveu, no conjunto das indicações, taxas de infecção grave entre 1,3 e 4,6, de herpes-zóster entre 2,4 e 6,6, de neoplasia excluídos os cânceres cutâneos não melanoma entre 0,2 e 0,9, de eventos cardiovasculares maiores entre 0 e 0,5 e de tromboembolismo venoso entre 0 e 0,9 por 100 pacientes-ano, com estabilidade ao longo do tempo (BURMESTER et al., 2025).

Esses intervalos descrevem populações heterogêneas, que incluem artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrites, dermatite atópica e doença inflamatória intestinal, e não constituem estimativa de risco individual para o paciente com doença de Crohn, cuja contribuição para o total de exposição foi pequena. Convém também manter separados os domínios de risco, que têm determinantes distintos. O sinal mais consistente e mais diretamente atribuível ao mecanismo é o infeccioso, em particular o herpes-zóster, cuja prevenção se apoia em rastreamento e vacinação prévios, independentemente do perfil cardiovascular. O risco cardiovascular maior e o risco tromboembólico, por sua vez, concentram-se em pacientes com fatores predisponentes prévios e orientam decisão distinta, relativa à seleção do candidato ao inibidor de Janus quinase e não ao manejo infeccioso. A

neoplasia constitui um terceiro domínio, de latência longa, para o qual os horizontes de observação disponíveis permanecem curtos.

No polo oposto do espectro, o ensaio VIVID-1 registrou eventos adversos graves em 10,3% dos pacientes sob mirikizumabe e 10,7% sob ustekinumabe, contra 17,1% sob placebo (FERRANTE et al., 2024). O dado merece ênfase por contrariar a intuição: no braço sem tratamento ativo eficaz, a inflamação não controlada e suas complicações produziram mais eventos graves do que a imunomodulação. Segurança, nesse contexto, não se resume ao risco atribuível ao fármaco; inclui o risco de deixar a doença ativa.

O contexto brasileiro impõe camadas adicionais. A triagem de tuberculose latente e de hepatite B antes de qualquer terapia avançada é obrigatória, e o consenso nacional recomenda ainda o tratamento empírico de parasitoses intestinais em pacientes que iniciarão imunossupressão, recomendação com pertinência epidemiológica local que não aparece nas diretrizes europeias ou norte-americanas (IMBRIZI et al., 2022). A diretriz europeia, por sua vez, mantém recomendação forte para associar tiopurina ao infliximabe por pelo menos seis a doze meses, decisão que melhora a eficácia e reduz a imunogenicidade ao custo de risco linfoproliferativo acrescido (GORDON et al., 2024). Essa tensão é resolvida pela diretriz americana com a sugestão de retirar o imunomodulador após seis meses de remissão livre de corticosteroide (SCOTT et al., 2025).

9 DO ENSAIO À REDE PÚBLICA: ACESSO E SEQUENCIAMENTO NO CONTEXTO BRASILEIRO

A discussão internacional sobre qual terapia avançada oferecer primeiro pressupõe disponibilidade simultânea das alternativas. No Sistema Único de Saúde, essa premissa só recentemente começou a se aproximar da realidade, e ainda de forma parcial. O protocolo nacional vigente por quase nove anos, aprovado em 2017, contemplava sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. O ustekinumabe foi incorporado em 2024 e o vedolizumabe em 2025, ambos para doença moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à terapia anti-TNF, e a atualização do protocolo clínico e das diretrizes terapêuticas foi aprovada pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 51, de 18 de maio de 2026, publicada em julho do mesmo ano (BRASIL, 2026).

O intervalo entre a evidência e a incorporação é, portanto, mensurável em anos, e permanece aberto para as classes mais recentes. Os antagonistas seletivos de p19 e os inibidores de Janus quinase, que ocupam posição central na literatura discutida nas seções anteriores, não

integravam o elenco financiado no momento da publicação do protocolo atualizado. A consequência prática é que boa parte do debate sobre sequenciamento ótimo, como o de saber se um antagonista de p19 deve preceder ou suceder o anti-TNF, tem, no serviço público brasileiro, alcance operacional limitado.

Justamente por isso, o achado do PROFILE assume relevância local desproporcional. A estratégia que produziu a diferença mais expressiva de desfecho em doença recém-diagnosticada foi a imunossupressão combinada precoce com infliximabe e imunomodulador (NOOR et al., 2024), isto é, uma intervenção integralmente executável com os fármacos já disponíveis na rede pública desde 2017. Do mesmo modo, o controle rígido guiado por calprotectina fecal e proteína C reativa (COLOMBEL et al., 2017) depende de organização de fluxo e de acesso a exame laboratorial de custo modesto, não de nova incorporação tecnológica. Em um sistema com restrição de elenco terapêutico, a alavanca disponível é o uso precoce e correto do que já existe.

Resta a dimensão da equidade. O gradiente sul-norte na prevalência estimada da doença inflamatória intestinal descrito nos dados nacionais (QUARESMA et al., 2022) provavelmente combina diferenças reais de ocorrência com desigualdades de acesso diagnóstico e de registro administrativo. Como a incidência estimada de doença de Crohn declinou no mesmo período em que a prevalência triplicou, é prudente ler ambos os movimentos com cautela: eles são compatíveis com sobrevida prolongada e cronificação bem manejada, mas também com mudanças na captação de casos e na codificação em bases administrativas. A ausência de coortes brasileiras com desfechos estruturais de longo prazo após a incorporação das novas classes é, hoje, uma lacuna concreta.

10 CONCLUSÃO

A pergunta que orientou esta revisão admite resposta diferenciada conforme o desfecho examinado. As terapias avançadas ampliaram de forma convincente as possibilidades de controle clínico e endoscópico: o bloqueio da integrina $\alpha_4\beta_7$, a neutralização de p40, o bloqueio seletivo de p19 e a inibição de Janus quinase produzem superioridade robusta sobre placebo, inclusive em populações com falha prévia a biológicos. Nos ensaios de comparação direta, os antagonistas de p19 mostraram-se pelo menos equivalentes ao ustekinumabe e mais consistentemente favoráveis nos desfechos endoscópicos, embora a ausência de comparação direta com anti-TNF em pacientes virgens de biológico impeça estabelecer uma ordem única de preferência.

A durabilidade durante o tratamento está demonstrada, mas é condicional: depende da definição de remissão adotada, é sistematicamente maior em desenhos de retirada aleatorizada e em extensões abertas do que em estudos de tratamento contínuo, e pressupõe manutenção do fármaco. Nenhuma estratégia farmacológica demonstrou, até aqui, capacidade de sustentar remissão livre de droga na doença de Crohn.

A evidência de verdadeira modificação estrutural é mais limitada e heterogênea, e não deve ser inferida a partir de desfechos endoscópicos de curto prazo. Dados populacionais observacionais mostram declínio da progressão fenotípica e das reoperações ao longo das eras terapêuticas, sem redução adicional do risco de primeira ressecção na era biológica; por serem observacionais, não isolam o efeito dos fármacos de outras mudanças concomitantes na prática clínica. Para as classes mais recentes, especificamente, não há evidência publicada de redução de dano estrutural em horizontes de muitos anos.

O que a evidência sustenta com mais firmeza é que precocidade, estratégia de intervenção e seleção apropriada do tratamento parecem ser determinantes fundamentais da trajetória clínica, possivelmente tanto quanto o alvo molecular escolhido. Nessa mesma linha, a ressecção ileocecal precoce permanece alternativa válida em doença ileal limitada cuidadosamente selecionada: no seguimento de dez anos do LIR!C, a cirurgia mostrou vantagem clara em remissão livre de terapia, enquanto a diferença global de remissão clínica não foi estatisticamente significativa.

17

Essa leitura é particularmente operante no contexto brasileiro, em que o elenco financiado pelo Sistema Único de Saúde ainda não contempla as classes mais recentes, mas comporta integralmente a estratégia de imunossupressão combinada precoce e o monitoramento guiado por biomarcadores. As lacunas prioritárias são identificáveis com clareza: ensaios de comparação direta entre antagonistas de p19 e anti-TNF em pacientes virgens de biológico; ensaios de estratégia com desfechos estruturais em horizonte igual ou superior a cinco anos; critérios validados de desescalonamento; e coortes brasileiras capazes de verificar se os ganhos descritos na literatura internacional se reproduzem em nossas condições de acesso.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 51, de 18 de maio de 2026. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 jul. 2026. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-conjunta-saes/sctie-n-51-de-18-de-maio-de-2026-722100500>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BURMESTER, Gerd R. et al. Safety profile of upadacitinib: descriptive analysis in over 27,000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, atopic dermatitis, and inflammatory bowel disease. *Advances in Therapy*, v. 42, n. 10, p. 5215-5237, 2025. DOI: 10.1007/s12325-025-03328-y.

COLOMBEL, Jean-Frédéric et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, v. 132, n. 1, p. 52-65, 2007.

COLOMBEL, Jean-Frédéric et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 15, p. 1383-1395, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492.

COLOMBEL, Jean-Frédéric et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*, v. 390, n. 10114, p. 2779-2789, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.

D'HAENS, Geert et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*, v. 399, n. 10340, p. 2015-2030, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00467-6.

FEAGAN, Brian G. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 20, p. 1946-1960, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.

FERRANTE, Marc et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet*, v. 399, n. 10340, p. 2031-2046, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4.

FERRANTE, Marc et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *The Lancet*, v. 404, n. 10470, p. 2423-2436, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01762-8.

GONCZI, Lorant et al. Declining trends of reoperations and disease behaviour progression in Crohn's disease over different therapeutic eras: a prospective, population-based study from Western Hungary between 1977-2020, data from the Veszprem cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 17, n. 12, p. 1980-1987, 2023. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad117.

GORDON, Hannah et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 18, n. 10, p. 1531-1555, 2024. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae091.

HANAUER, Stephen B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, v. 359, n. 9317, p. 1541-1549, 2002.

IMBRIZI, Marcello et al. Second Brazilian consensus on the management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 59, supl. 1, p. 20-50, 2022. DOI: 10.1590/S0004-2803.2022005S1-

02. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/HBTzdmQfG5fGSnHs8kRqzYy>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LICHTENSTEIN, Gary R. et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 120, n. 6, p. 1225-1264, 2025. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003465.

LOFTUS JR., Edward V. et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 21, p. 1966-1980, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2212728.

NOOR, Nurulamin M. 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, n. 5, p. 415-427, 2024. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7.

OLDENBURG, Lotte et al. Ileocaecal resection versus infliximab for ileal Crohn's disease: retrospective 10-year follow-up of the LIR!C trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 11, n. 4, p. 314-322, 2026. DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00374-7.

PANACCIONE, Remo et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *The Lancet*, v. 406, n. 10501, p. 358-375, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

PEYRIN-BIROULET, Laurent et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 3, p. 213-223, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2314585.

PONSIOEN, Cyriel Y. et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 2, n. 11, p. 785-792, 2017.

QUARESMA, Abel B. et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: a large population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 13, art. 100298, 2022. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100298.

SANDBORN, William J. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 8, p. 711-721, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215739.

SANDS, Bruce E. et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *The Lancet*, v. 399, n. 10342, p. 2200-2211, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00688-2.

SANDS, Bruce E. et al. Mirikizumab long-term efficacy and safety in patients with Crohn's disease: results from the VIVID-2 open-label extension trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, publicação eletrônica antecipada, 5 mar. 2026. DOI: 10.1016/j.cgh.2026.01.049.

SCOTT, Frank I. et al. AGA living clinical practice guideline on the pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*, v. 169, n. 7, p. 1397-1448, 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.09.038.

STEVENS, Toer W. et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, n. 10, p. 900-907, 2020. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)301175.

TURNER, Dan et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*, v. 160, n. 5, p. 1570-1583, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.