



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
MÉDICAS**

BRUNO AUGUSTO ALVES MARTINS

**ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN DE ACOMETIMENTO PERIANAL
FISTULIZANTE**

BRASÍLIA, DF

2025

BRUNO AUGUSTO ALVES MARTINS

**ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN DE ACOMETIMENTO PERIANAL
FISTULIZANTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor

Área de Concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de
Sousa

Brasília

2025

BRUNO AUGUSTO ALVES MARTINS

**ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN DE ACOMETIMENTO PERIANAL
FISTULIZANTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração: Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

-Defesa da tese em 29/08/2025. Aprovado em: 29/08/2025

BANCA EXAMINADORA:

Presidente: Prof. Dr. João Batista de Sousa

Instituição: Universidade de Brasília-UnB

Membro: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR

Membro: Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília-UnB

Membro: Prof. Dr. Rogério Serafim Parra

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
(FMRP-USP)

Membro suplente: Dr^a. Nayara Salgado Carvalho

Instituição: Hospital Sírio-Libanês Brasília

Dedico esse trabalho aos meus pais, que iniciaram essa jornada há muito tempo com esforço árduo e fé, cultivando em mim e no meu irmão o ímpeto pelo estudo e sendo exemplos de retidão, juntamente com meus avós.

À minha esposa Rafaela Garcia, meu porto seguro, por ter aceitado trilhar o caminho da vida ao meu lado, por entender a minha ausência, frequentemente exigida pelo trabalho médico assistencial e acadêmico, e por apoiar de forma incondicional os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me guiar pelos melhores caminhos, endireitando as minhas veredas e colocando ao meu lado pessoas iluminadas.

Ao Professor Doutor João Batista de Sousa, por me dar a clareza de que a construção de um cirurgião vai muito além das habilidades técnicas e conhecimentos específicos, por depositar sua valiosa confiança no meu trabalho e por me guiar em todas as vertentes da minha vida, transcendendo a função de orientador.

Ao Professor Doutor Paulo Gonçalves de Oliveira, orientador do meu mestrado, pela amizade e por ser fonte de sabedoria profissional e pessoal para todos ao seu redor.

Ao Professor Heitor Ribeiro, por conseguir expor a bioestatística de modo mais palatável e me orientar na construção do modelo estatístico desse trabalho.

Aos amigos do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília que me acolheram e me ajudam a desenvolver a profissão que exerço.

Aos amigos e colegas de profissão, Dr Romulo Medeiros de Almeida, Dr Oswaldo de Moraes Filho e Dr Marcelo Coura, pela parceria do dia a dia e por me estimularem a investir em crescimento profissional e acadêmico.

Aos profissionais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Brasília, pela parceria no cuidado dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

In memoriam do Dr. José Augusto de Araújo Pires, pioneiro da gastroenterologia no Distrito Federal e da linha de cuidado de pessoas com doença inflamatória intestinal no Hospital Universitário de Brasília.

Aos colegas da Unidade de Coloproctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, por tornarem possível a presente colaboração. *In memoriam* do Professor João Batista Monteiro Tajra, que me forneceu todas as condições para a coleta de dados no Hospital de Base.

Aos profissionais do ambulatório do Hospital Universitário de Brasília, pelo grande auxílio na fase de coleta de dados.

Aos pacientes do ambulatório de “cirurgia em doenças inflamatórias intestinais”, pela confiança no trabalho exercido no hospital.

À equipe de terapia nutricional do Hospital Universitário de Brasília, em especial, Dr^a Gabriela Lemos e nutricionista Clíslian Silva, por me auxiliarem a sedimentar conceitos importantes de nutrição clínica e terapia nutricional no contexto do paciente cirúrgico.

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende é com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina

RESUMO

BAAM (Alves Martins, Bruno Augusto). **Estado nutricional e desfechos clínicos e cirúrgicos de pacientes com doença de Crohn de acometimento perianal fistulizante.** 2025. Número de folhas: 116. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, 2025.

Introdução: o acometimento perianal é frequente nos indivíduos com doença de Crohn (DC), ocorrendo em até 50% dos pacientes ao longo da vida. Dentre as manifestações da doença perianal, as fistulas representam o tipo mais comum de envolvimento. Apesar do manejo clínico-cirúrgico, muitos pacientes evoluem com refratariedade e cerca de 10 a 20% necessitam de derivação do trânsito intestinal, e, em última instância, realização de proctectomia com estoma definitivo. Um dos fatores que pode influenciar o prognóstico de pacientes com DC é o estado nutricional, entretanto, essa relação ainda é pouco esclarecida no contexto do acometimento perianal fistulizante. Esse trabalho objetiva analisar o impacto do estado nutricional nos desfechos clínicos de pacientes com DC perianal fistulizante. **Métodos:** trata-se de estudo retrospectivo de uma coorte de pacientes com DC perianal fistulizante. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários médicos de pacientes submetidos a abordagem cirúrgica para posicionamento de sedenho em trajetos fistulosos, em dois centros de referência em tratamento de DIIs, de janeiro de 2010 a dezembro de 2022. A triagem de risco nutricional foi realizada de acordo com o *Nutrition Risk Screening-2002* (NRS-2002). Os pacientes com NRS-2002 ≥ 3 foram avaliados de maneira retrospectiva quanto ao diagnóstico de desnutrição de acordo com os critérios definidos pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM). A prevalência de desnutrição e sua associação com o risco de desfechos clínicos negativos foi analisada. **Resultados:** 64 pacientes foram incluídos no estudo, com 17 (26,6%) apresentando diagnóstico de desnutrição. A mediana do tempo de seguimento foi de 53 meses. O grupo de pacientes com desnutrição teve prevalência maior de proctite (100% vs 78,7%, $p=0,038$), menores valores médios de albumina sérica (3,47 vs 3,97 g/dL, $p=0,002$) e hemoglobina (10,9 vs 12,5 g/dL, $p=0,003$). Além disso, o grupo de pacientes com desnutrição era mais jovem ao diagnóstico (24,2 vs 30 anos, $p=0,046$), apresentava menores IMCs (19,7 vs 24,9 Kg/m², $p<0,001$), índice de Harvey-Bradshaw mais elevado (10 vs 5, $p<0,001$) e uso mais frequente de corticoterapia (29,4% vs 4,3%, $p=0,012$). Os pacientes com desnutrição apresentaram menor proporção de cicatrização das fistulas anorretais durante o acompanhamento (17,6% versus 44,7%; $p = 0,048$),

maior frequência de proctectomia (47,1% versus 14,9%; $p = 0,007$) e maior chance de serem submetidos a abordagens cirúrgicas abdominais para tratamento da DC (70,6% versus 61,7%; $p = 0,002$). A análise multivariada revelou que desnutrição foi fator de risco independente para necessidade de proctectomia (OR 7,7; IC 1,2-48,3; $p = 0,03$) durante o seguimento. **Conclusão:** desnutrição, conforme definida pelos critérios GLIM, foi fator de risco independente para necessidade de proctectomia na coorte analisada.

Palavras-chaves (DeCS): doença de Crohn; fístula anal; estado nutricional; desnutrição; cirurgia colorretal.

ABSTRACT

Introduction: perianal involvement is common in individuals with Crohn's disease (CD), occurring in up to 50% of patients throughout their lives. Among the manifestations of perianal disease, fistulas represent the most common type of involvement. Despite combined clinical-surgical management, many patients evolve with refractoriness and approximately 10 to 20% end up requiring faecal diversion and, ultimately, proctectomy or proctocolectomy with a definitive stoma. One of the factors that can influence the prognosis of patients with CD is nutritional status; however, this relationship is still poorly understood in the context of fistulising perianal involvement. Therefore, this study aims to analyse the impact of nutritional status on the clinical outcomes of patients with fistulising perianal CD. **Methods:** a retrospective cohort study was conducted. Clinical data were collected from the medical records of patients diagnosed with CD with perianal involvement and symptomatic chronic fistulas who underwent a surgical approach for placement of drainage seton in fistulous tracts in two reference centres for IBD treatment from January 2010 to December 2022. Nutritional screening was performed according to the Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002). Patients with $\text{NRS-2002} \geq 3$ were retrospectively evaluated for the diagnosis of malnutrition according to the criteria defined by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM). The prevalence of malnutrition and its association with the risk of adverse clinical outcomes were analysed. **Results:** Out of the 64 patients included in the study, 17 (26.6%) were diagnosed with malnutrition. The median follow-up time was 53 months. The group of malnourished patients had a higher prevalence of proctitis (100% vs 78.7%, $p=0.038$), lower mean values of serum albumin (3.47 vs 3.97 g/dL, $p=0.002$) and haemoglobin (10.9 vs 12.5 g/dL, $p=0.003$). Furthermore, the malnourished group was younger at diagnosis (24.2 vs 30 years, $p=0.046$), had lower BMIs (19.7 vs 24.9 kg/m², $p<0.001$), higher Harvey-Bradshaw index (10 vs 5, $p<0.001$) and more frequent use of corticosteroid therapy (29.4% vs 4.3%, $p=0.012$). Malnourished patients had a lower rate of fistula healing (17,6% versus 44,7%; $p = 0,048$), a higher proportion of proctectomy (47.1% vs 14.9%; $p=0.007$) and a greater chance of undergoing abdominal surgical approaches for CD treatment (70.6% vs 61.7%; $p=0.002$). Multivariate analysis revealed that malnutrition was an independent risk factor for proctectomy (OR 7.7; CI 1.2-48.3; $p = 0.03$) during follow-up. **Conclusion:** Malnutrition, as defined by the GLIM criteria, was an independent risk factor for requiring proctectomy in the analysed cohort.

Keywords: Crohn's disease; anal fistula; nutritional status; malnutrition; colorectal surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

-Figura 1: exemplos de manifestações perianais da doença de Crohn.....	19
-Figura 2: patogênese da doença de Crohn perianal fistulizante.....	20
-Figura 3: classificação de Parks de fístulas anorretais.....	21
-Figura 4: posicionamento de sedenho de drenagem em trajeto fistuloso perianal.....	23
-Figura 5: terapia combinada medicamentosa e cirúrgica no tratamento da doença de Crohn perianal fistulizante.....	23
-Figura 6: proctocolectomia total com ileostomia terminal para tratamento de doença de Crohn de acometimento perianal fistulizante.....	24
-Figura 7: diagnóstico de desnutrição pelos critérios da GLIM (<i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>).....	33
-Figura 8: fluxograma de formação da casuística.....	36

LISTA DE TABELAS

-Tabela 1: Classificação de Montreal para a doença de Crohn	29
-Tabela 2: Índice de Harvey-Bradshaw.....	30
-Tabela 3: Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002).....	31
-Tabela 4: Características clínico-epidemiológicas da coorte analisada.....	37
-Tabela 5: Detalhamento da classificação, grau de atividade e tratamento da doença de Crohn.....	39
-Tabela 6: Avaliação de parâmetros nutricionais clínicos e laboratoriais.....	40
-Tabela 7: Características do acometimento perianal.....	41
-Tabela 8: Comparação entre os grupos de pacientes com desnutrição e sem desnutrição.....	43
-Tabela 9: Comparação dos desfechos entre os grupos de pacientes desnutridos e não desnutridos.....	44
-Tabela 10: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de não cicatrização das fístulas anorretais.....	45
-Tabela 11: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de abordagens cirúrgicas perineais.....	46
-Tabela 12: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC.....	48
-Tabela 13: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de troca de terapia biológica.....	49
-Tabela 14: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de derivação de trânsito intestinal.....	50
-Tabela 15: Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de proctectomia.....	51

-Tabela 16: Comparação de características clínicas entre o presente estudo e coortes prévias.....	55
-Tabela 17: Prevalência de desnutrição, segundo os critérios GLIM, em diversas coortes de pacientes com doença de Crohn.....	62
-Tabela 18: Comparação entre os parâmetros nutricionais de duas coortes de pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.....	64
-Tabela 19: Ferramentas de rastreamento nutricional específicas para pacientes com doenças inflamatórias intestinais.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACS-NSQIP: *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program*
- ASA: *American Society of Anesthesiologists*
- CONNECT: Crohn's Disease Clinical Network and Cohort
- DC: doença de Crohn
- DIIs: doenças inflamatórias intestinais
- DM: *diabetes mellitus*
- ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*
- ENEIDA: *Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*
- ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
- FILAC: *fistula tract laser closer*
- GETAID: *Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif*
- GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*
- HAS: hipertensão arterial sistêmica
- IBD-NST: *IBD-specific nutrition self-screening*
- IC: intervalo de confiança
- iCREST: Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease.
- IIQ: intervalo interquartil
- IHB: Índice de Harvey-Bradshaw
- IMC: índice de massa corpórea
- LIFT: ligação interesfincteriana do trajeto fistuloso
- MEIs: manifestações extraintestinais

- MIRT: *Malnutrition Inflammation Risk Tool*
- MST: *Malnutrition Screening Tool*
- MUST: *Malnutrition Universal Screening Tool*
- NRS-2002: *Nutrition Risk Screening*
- NS-IBD: *IBD Nutritional Screening Tool*
- PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
- PCR: proteína C reativa
- RCU: retocolite ulcerativa
- SaskIBD-NR: *Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease–Nutrition Risk Tool*
- VAAFT: *Video-Assisted Anal Fistula Treatment*
- WHO: *World Health Organization*
- TOpCLASS International Consortium – *Treatment Optimisation and Classification of Perianal Crohn's Disease*
- TNF: fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1. Introdução.....	18
2. Objetivo geral.....	27
2.1. Objetivos específicos.....	27
3. Métodos.....	28
3.1. Desenho e população de estudo.....	28
3.2. Variáveis preditoras	28
3.3. Variáveis de desfecho	34
3.4. Análise estatística	34
3.5. Cuidados éticos	35
4. Resultados.....	36
4.1. Comparação dos grupos de pacientes com desnutrição e sem desnutrição conforme classificação pelos critérios GLIM.....	42
4.2. Análise de fatores de risco para não cicatrização da fístula.....	45
4.3. Análise de fatores de risco para necessidade de abordagens cirúrgicas perineais adicionais para tratamento das fístulas.....	46
4.4. Análise de fatores de risco para necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC.....	47
4.5. Análise de fatores de risco para troca de terapia biológica.....	49
4.6. Análise de fatores de risco para derivação de trânsito intestinal.....	50
4.7. Análise de fatores de risco para proctectomia.....	51
5. Discussão	52
5.1. Características clínicas e epidemiológicas da coorte.....	52
5.2. Avaliação do estado nutricional e prevalência de desnutrição.....	61
5.3. Desfechos clínicos na DC perianal fistulizante.....	69

5.3.1. Cicatrização de fístulas.....	69
5.3.2. Procedimentos cirúrgicos locais adicionais.....	71
5.3.3. Procedimentos cirúrgicos abdominais	72
5.3.4. Troca de terapia biológica	74
5.3.5. Derivação de trânsito intestinal	75
5.3.6. Proctectomia.....	77
5.4. Limitações.....	79
6. Conclusão	81
7. Referências bibliográficas.....	82
8. Apêndices.....	96
Apêndice A - Artigo “ <i>Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact</i> ”, publicado na revista <i>Frontiers in Nutrition</i> , em 07 de setembro de 2023.....	96
Apêndice B – Resumo apresentado no “European Crohn’s and Colitis Organisation 2025”, intitulado, “ <i>Nutritional status and the risk of proctectomy in patients with perianal fistulising Crohn’s disease</i> ”, e, publicado no <i>Journal of Crohn’s and Colitis</i> , em 22 de Janeiro de 2025.....	102
Apêndice C – Artigo “ <i>Long-Term Complications of Proctectomy for Refractory Perianal Crohn’s Disease: A Narrative Review</i> ”, publicado na revista <i>Journal of Clinical Medicine</i> , em 18 de abril de 2025.....	104
9. Anexos	114

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória crônica do trato gastrointestinal, caracterizada por remissões e recaídas, que leva a dano intestinal progressivo e complicações a longo prazo, como estenoses e fistulas. Diferentemente da retocolite ulcerativa (RCU), cuja inflamação é restrita à mucosa do intestino grosso e do reto, a DC pode acometer qualquer porção do trato gastrointestinal e, tipicamente, é segmentar, assimétrica e transmural. A cura das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) ainda é elusiva e o tratamento objetiva o controle dos sintomas, melhora da qualidade de vida e prevenção de complicações.(1)

A incidência e a prevalência das DIIs têm aumentado ao longo do tempo no mundo. A incidência de DC na Europa é de 12,7/100.000 pessoas por ano, ao passo que, na América do Norte e na Ásia, esses valores são de 20,2/100.000 pessoas por ano e 5/100.000 pessoas por ano, respectivamente. A prevalência de DC na Europa é de 322/100.000 pessoas e na América do Norte é de 319/100.000 pessoas.(2)

No Brasil, a incidência de DC caiu de 3,7/100.000 pessoas em 2012 para 2,7/100.000 pessoas em 2020, mas, a prevalência aumentou de 12,6/100.000 pessoas em 2012 para 33,7/100.000 pessoas em 2020. As áreas com prevalências mais elevadas estão localizadas nas Regiões Sul e Sudeste, enquanto, as Regiões Norte e Nordeste detêm as menores prevalências. Provavelmente, essa diferença é explicada pelos maiores níveis de urbanização e industrialização nas Regiões Sul e Sudeste do país. Essas regiões também receberam mais imigrantes europeus no século XIX, o que pode denotar um perfil genético mais suscetível ao desenvolvimento de DIIs.(3)

A patogênese da DC ainda não é totalmente esclarecida, mas, parece envolver uma complexa interação entre fatores ambientais, imunológicos, predisposição genética e fatores associados ao microbioma intestinal. Em indivíduos suscetíveis, a exposição a elementos ambientais (fatores dietéticos, agentes químicos ou biológicos) gera desregulação da microbiota e quebra da barreira mucosa intestinal, subsequentemente gerando desequilíbrio da homeostase imunológica e perpetuação de processo inflamatório.(1)

A apresentação clínica depende do local de acometimento, intensidade do processo inflamatório e comportamento da doença (inflamatório, estenosante, fistulizante). Qualquer porção do trato gastrointestinal pode ser afetada pela doença,

sendo o íleo terminal e o cólon, os locais mais comuns de acometimento. O cenário clínico mais comum é de uma pessoa jovem com dor abdominal, diarreia crônica e perda ponderal. Outros sintomas frequentes são astenia, fadiga e febre.(1)

O diagnóstico da DC é baseado na combinação de quadro clínico sugestivo com achados endoscópicos e critérios histológicos. Entretanto, a investigação deve compreender também a análise de parâmetros laboratoriais, estudos de imagem e avaliação psicossocial.(4)

O acometimento perianal (**figura 1**) é frequente nos indivíduos com DC, ocorrendo em até 50% dos pacientes ao longo da vida.(5,6) Cerca de 5% dos pacientes podem apresentar os sintomas perianais como primeira manifestação, antes mesmo da inflamação luminal intestinal.(5,7) Fístulas anorretais são o tipo mais comum de envolvimento, com taxas de incidência de aproximadamente 30%, seguidas pelos abscessos anorretais, fissuras anais, úlceras, plicomas e estenoses de canal anal.(6) Essas lesões afetam de maneira considerável a qualidade de vida dos pacientes e são preditoras de pior prognóstico.(8,9,10,11)



Figura 1. Exemplos de manifestações perianais da doença de Crohn. Imagens do acervo pessoal do autor.

A DC perianal fistulizante implica em sintomas crônicos e incapacitantes, como dor local, desconforto ao sentar-se, drenagem purulenta perineal e incontinência fecal. Esse quadro pode levar a afastamentos laborais, admissões hospitalares recorrentes, problemas sociais, psicológicos e sexuais.(12,13) Além disso, a DC perianal implica em

custos elevados para os sistemas de saúde, sendo estimado custo anual de aproximadamente dezoito mil euros por paciente.(14,15)

O surgimento, progressão e manutenção das fístulas perianais na DC (**figura 2**) envolvem uma complexa interação de predisposição genética, desregulação imunológica, disbiose intestinal, fatores mecânicos e outros componentes que não são plenamente conhecidos até o momento. Primeiramente, a natureza transmural da DC cria uma úlcera no epitélio anorretal, que é rapidamente preenchida por patógenos e seus produtos, que, por sua vez, estimulam reação inflamatória aguda. Em indivíduo geneticamente susceptível, respostas imunes aberrantes levam à inflamação crônica que provavelmente envolve células imunes inatas e adaptativas. Citocinas elevadas, incluindo TNF- α , TGF- β e IL-13, ativam fatores de transcrição e integrinas que facilitam a transição epitelial-mesenquimal, a invasão celular e a hiperexpressão de metaloproteinases, por conseguinte, resultando na formação dos trajetos fistulosos.(16,17,18)

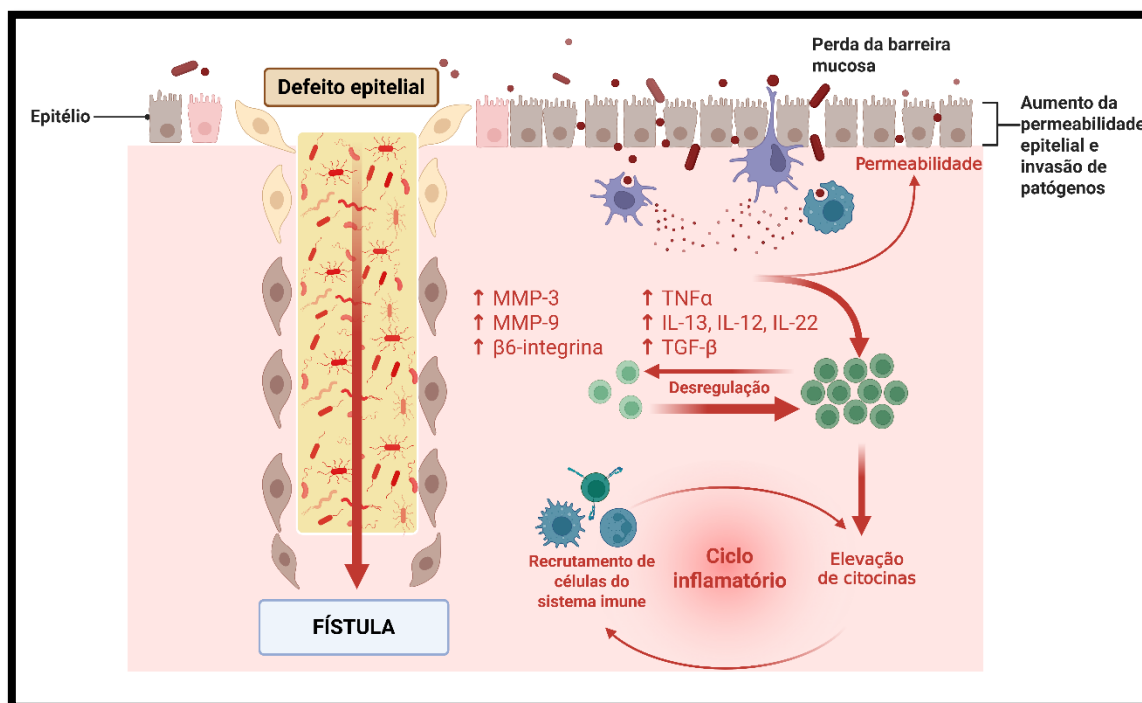


Figura 2. Patogênese da doença de Crohn perianal fistulizante. Um defeito epitelial é o evento inicial, que é seguido pelo influxo de patógenos. O estímulo bacteriano desencadeia a ativação de células do sistema imune e ativa os miofibroblastos. Essas células produzem citocinas que levam a inflamação crônica e ativação da transição epitelial-mesenquimal. Elevada expressão de metaloproteinases acelera a migração celular e contribui para a formação do trajeto. O trajeto fistuloso acaba sendo colonizado por perfis de bactérias que contribuem para a progressão e persistência do trajeto. Fonte: o autor, criado com BioRender.com.

Avaliação diagnóstica minuciosa é essencial para determinar as características dos trajetos fistulosos, presença de proctite e outras manifestações anorretais associadas. Exame proctológico no consultório é útil, entretanto, pode oferecer informações limitadas devido ao desconforto do paciente.(19) O exame proctológico sob anestesia, em combinação com método de imagem, como ressonância nuclear magnética ou ultrassonografia endorretal, trazem acurácia de 100% no estudo da anatomia dos trajetos fistulosos.(20)

Tradicionalmente, as fístulas anorretais são classificadas de acordo com a relação com o complexo esfinteriano (**Figura 3**), em interesfincterianas, transesfincterianas, supraelevadoras e extraesfincterianas.(21) Entretanto, a classificação de Parks, que representa bem as fístulas de origem criptoglandular, não traz os mesmos resultados para os trajetos fistulosos originados no contexto da DC, pouco ajudando na tomada de decisão terapêutica.(12)

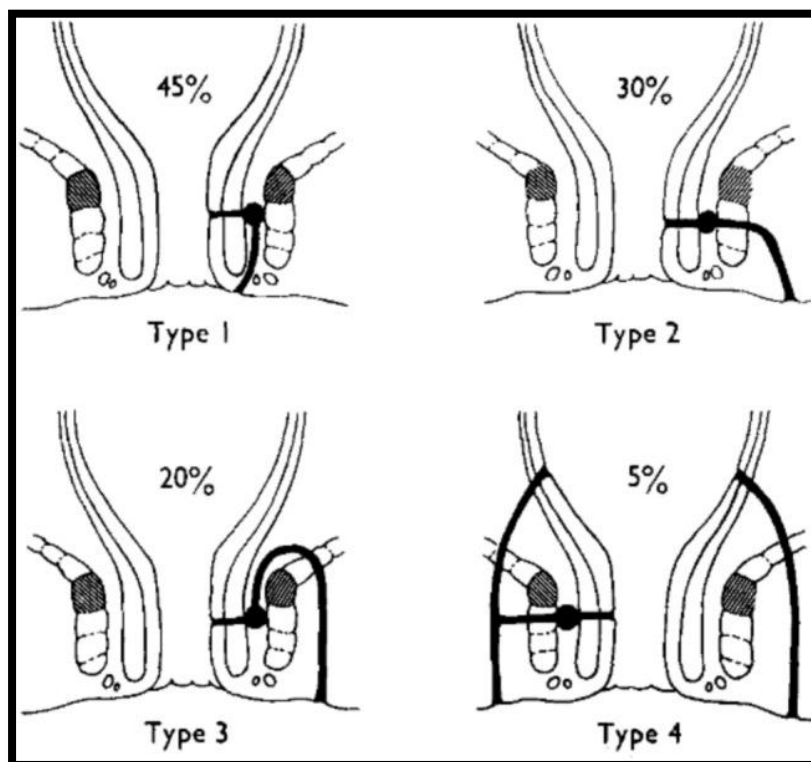


Figura 3. Classificação de Parks de fístulas anorretais. Tipo 1 é interesfincteriana, tipo 2 é transesfincteriana, tipo 3 é supraelevadora e tipo 4 é extraesfincteriana. Adaptado de Parks et al.(21)

Recentemente, um grupo de estudiosos em DC perianal (*TOpCLASS International Consortium – Treatment Optimisation and Classification of Perianal Crohn's Disease*) desenvolveu, por meio de consenso, uma nova classificação, que leva em consideração: estratificação de acordo com a gravidade da doença e resultados; objetivos terapêuticos; identificação das indicações para tratamento curativo da fistula, derivação de trânsito intestinal e proctectomia. Essa classificação categoriza os pacientes com DC perianal fistulizante em quatro grupos, mantendo elemento de flexibilidade, o que significa que indivíduos podem mudar de grupo durante o curso da doença. (12) Os grupos propostos são:

- Classe 1: doença mínima. Pacientes poucos sintomáticos, que requerem intervenções mínimas durante o curso da doença.
- Classe 2: fistulas crônicas sintomáticas.
 - 2a: fistulas sintomáticas elegíveis para terapia combinada e posterior reparo cirúrgico.
 - 2b: fistulas sintomáticas crônicas não elegíveis para reparo cirúrgico, sendo o controle de sintomas, o objetivo.
 - 2c-i: doença precoce e rapidamente progressiva. Intervenção precoce com derivação de trânsito intestinal é recomendada.
 - 2c-ii: doença gradativamente debilitante.
- Classe 3: doença grave com destruição perineal irreversível. Doença grave e sintomática, com destruição perineal irreversível, à despeito de derivação de trânsito intestinal, sendo recomendada a realização de proctectomia.
- Classe 4: sintomas perineais após a proctectomia.
 - 4a: feridas perineais elegíveis para abordagem combinada medicamentosa e cirúrgica.
 - 4b: sintomas crônicos relacionados a feridas perineais, que afetam a qualidade de vida, e, que, não são elegíveis para reparo cirúrgico, sendo o controle de sintomas, o objetivo do tratamento.

O tratamento da DC perianal fistulizante representa desafio e geralmente demanda a combinação das abordagens medicamentosas e cirúrgicas. O objetivo primário da operação é tratar e prevenir a sepse perianal. O posicionamento do sedenho de drenagem nos trajetos fistulosos (**figura 4**) permite o início dos imunobiológicos com segurança, reduzindo a possibilidade de formação de abscessos anorretais.(22,23)



Figura 4. Posicionamento de sedenho de drenagem em trajeto fistuloso perianal. Imagem do acervo pessoal do autor.

Uma vez que o acometimento luminal seja controlado com o uso da terapia biológica, o sedenho deve ser retirado. O trajeto fistuloso pode ser abordado no mesmo tempo da retirada do sedenho ou pode-se aguardar cicatrização espontânea do trajeto fistuloso.(24) Na maioria das vezes o cirurgião terá de lançar mão de técnicas de reparo do trajeto fistuloso, tais como: avanço de retalho, ligação interesfíncteriana do trajeto fistuloso (LIFT), fistulotomia, obliteração do trajeto por laser (FiLac), tratamento vídeo-assistido (VAAFT) ou terapia com células tronco.(25)

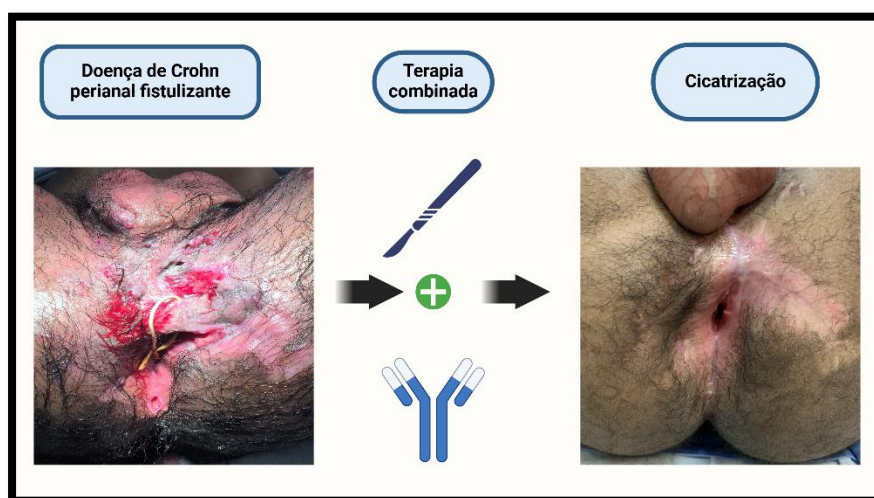


Figura 5. Terapia combinada medicamentosa e cirúrgica no tratamento da doença de Crohn perianal fistulizante. Adaptado de: Alves Martins BA, et al (2023) Nutritional status in perianal Crohn's disease: are we underestimating the impact? Front. Nutr. 10:1271825. doi: 10.3389/fnut.2023.1271825.

Apesar do manejo clínico-cirúrgico combinado (**figura 5**), muitos pacientes evoluem com refratariedade e cerca de 10 a 20% necessitam de derivação do trânsito intestinal, e, em última avaliação, realização de proctectomia ou proctocolectomia com estoma definitivo (**figura 6**).⁽²⁶⁾ Esses resultados deletérios fazem com que o tratamento da DC perianal e os fatores que o influenciam sejam considerados uma das prioridades de pesquisa no manejo das DIIs.⁽²⁷⁾

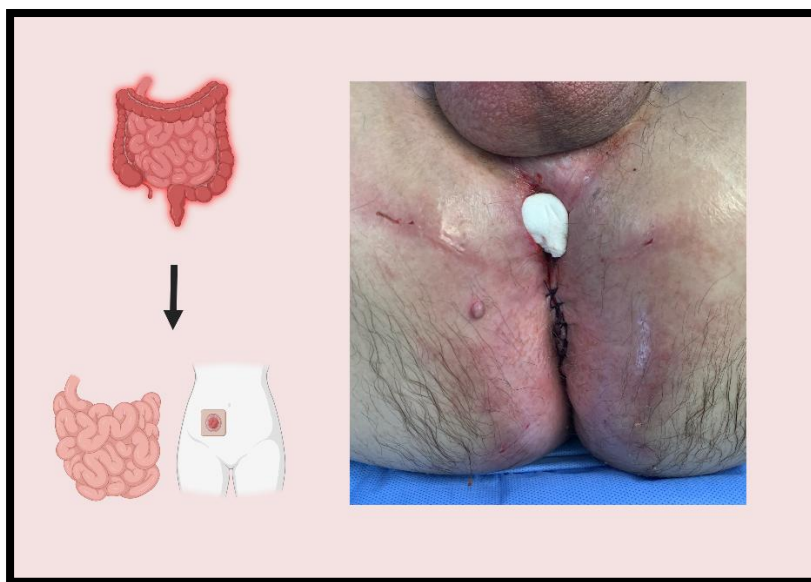


Figura 6. Proctocolectomia total com ileostomia terminal para tratamento de doença de Crohn de acometimento perianal fistulizante. Imagem do acervo pessoal do autor. Criado com BioRender.com.

Um dos fatores que pode influenciar o prognóstico de pacientes com DC é o estado nutricional. O estado nutricional e os fatores dietéticos são gatilhos que podem desencadear distúrbios na composição da microbiota intestinal, desregulação da homeostase e inflamação crônica. Esses fatores levam a um ciclo vicioso entre desnutrição e inflamação que infelizmente ainda não é completamente entendido.⁽²⁸⁾

A prevalência de deficiências nutricionais é alta entre pacientes com DC, com taxas estimadas entre 65 a 75%.⁽²⁹⁾ Tais deficiências podem levar a anemia, osteoporose, distúrbios da coagulação e da cicatrização.⁽³⁰⁾ As principais razões para a elevada prevalência de desnutrição nesse perfil de doentes são a redução da ingesta oral, restrição dietética autoimposta, inflamação persistente da mucosa intestinal, distúrbios

disabsortivos, aumento das demandas nutricionais, efeitos colaterais de medicamentos e perdas elevadas pela diarreia crônica, fistulas entéricas e estomas.(31,32,33,34)

A gravidade da desnutrição é influenciada pela atividade inflamatória, duração e extensão da doença, sendo que a magnitude do processo inflamatório é particularmente importante em gerar catabolismo. Entretanto, pacientes com DC se mantêm em risco nutricional mesmo quando a doença encontra-se quiescente.(35)

No grupo de pacientes com DC perianal, a prevalência de distúrbios nutricionais também parece ser elevada. Zhu e colaboradores (2016) analisaram dados clínicos de 52 pacientes com DC perianal e identificaram que 44,2% dos pacientes apresentavam baixo peso, 26,9% tinham hipoalbuminemia e 42,3% estavam anêmicos.(36) Subsequentemente, o mesmo grupo de pesquisadores publicou dados de análise de 139 doentes com DC perianal fistulizante, demonstrando prevalência de baixo peso de 44,6%, anemia em aproximadamente 39% e hipoalbuminemia em 23,7% dos pacientes.(37)

Estado nutricional deteriorado tem sido estabelecido como marcador prognóstico de piores desfechos clínicos em DC, sendo fator de risco para exacerbações, hospitalizações, infecções e tromboembolismo venoso.(35) Além disso, nos indivíduos que necessitam de abordagens cirúrgicas, desnutrição é fator de risco para operações de urgência, internações prolongadas, aumento no número e gravidade das complicações pós-operatórias e mortalidade.(22,33,35)

Análise retrospectiva de dados do *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program* (ACS-NSQIP) evidenciou que, em uma coorte de 6.082 pacientes com DC que realizaram operações abdominais relacionadas ao tratamento da DC, entre 2005 e 2012, hipoalbuminemia foi fator de risco independente para complicações pós-operatórias.(38) Hipoalbuminemia também demonstrou ser fator de risco independente para complicações sépticas abdominais pós-operatórias, em coorte de 815 pacientes com DC, submetidos à ressecção ileocólica, na *Cleveland Clinic Foundation*.(39)

Considerando os impactos negativos da desnutrição no prognóstico dos pacientes cirúrgicos, as principais diretrizes de manejo de DIIs recomendam avaliação nutricional pré-operatória rotineira, sendo aconselhável a otimização pré-operatória do estado nutricional sempre que possível.(22,33,35,40)

Apesar dessas recomendações, que parecem ser amplamente seguidas nas abordagens cirúrgicas abdominais, evidencia-se baixo nível de aplicação na prática clínica em relação a avaliação nutricional e correção das deficiências em pacientes com acometimento perianal, o que resulta em escassez de literatura acerca da influência do estado nutricional nos desfechos de pacientes com DC perianal fistulizante. Essa discrepância pode ser explicada pelo fato de que a maioria dos pacientes com doença perianal é submetida a procedimentos de pequeno porte, como drenagem de abscessos, posicionamento de sedenho e reparos locais dos trajetos fistulosos, que estão associados a um perfil baixo de complicações pós-operatórias precoces.(41)

Sendo assim, esse trabalho objetiva analisar o impacto do estado nutricional nos desfechos clínicos de pacientes com DC perianal fistulizante.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do estado nutricional nos desfechos clínicos e cirúrgicos de pacientes com doença de Crohn perianal com fístulas crônicas sintomáticas.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência do estado nutricional na:
 - Cicatrização de fístulas anorretais.
 - Necessidade de abordagens cirúrgicas perineais e abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC.
 - Troca de terapia biológica.
 - Frequência de derivação de trânsito intestinal e proctectomia.

3. MÉTODOS

3.1.Desenho e população de estudo

Trata-se de estudo retrospectivo de coorte de pacientes com DC perianal fistulizante, acompanhados no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília e na Unidade de Coloproctologia do Hospital de Base do Distrito Federal, de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2022.

Os dados clínicos foram coletados dos prontuários médicos de pacientes com fístulas crônicas sintomáticas, que foram submetidos a abordagem cirúrgica para posicionamento de sedenho de drenagem em trajetos fistulosos, com objetivo de abordagem combinada com a terapia biológica. Nos casos de pacientes que tiveram admissões recorrentes para posicionamento de sedenhos de drenagem, a primeira admissão foi utilizada como referência para coleta de dados.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, com diagnóstico de DC confirmado por achados clínicos, radiológicos, endoscópicos e/ou histológicos. Foram excluídos indivíduos com tempo de seguimento menor que 6 meses, aqueles com diagnóstico associado de neoplasia maligna ou outras comorbidades que resultassem em impacto significativo no estado nutricional, pacientes com trajetos fistulosos exclusivamente retovaginais e pacientes com fístulas resultantes de complicações anastomóticas.

Os pacientes foram seguidos desde a primeira admissão nos centros hospitalares selecionados até o final de junho de 2023. Não houve cálculo amostral e a seleção de participantes foi baseada na disponibilidade e acessibilidade (amostragem não-probabilística).

3.2.Variáveis analisadas

Os seguintes dados foram coletados dos registros clínicos: idade, gênero, classificação de Montreal, índice de Harvey-Bradshaw (42), classificação de estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (43), escore de comorbidades de Charlson (44), história de tabagismo, história familiar de doenças inflamatórias intestinais, manifestações extraintestinais (MEIs), medicações prévias e em uso (imunossupressores, corticosteróides, salicilatos, terapia avançada), índice de massa corpórea (IMC), NRS-

2002 (*Nutrition Risk Screening*), albumina sérica, hemoglobina, contagem total de linfócitos, proteína C reativa (PCR).

A classificação de Montreal foi realizada de acordo com o relatório do Grupo de Trabalho do Congresso Mundial de Gastroenterologia de 2005 (45). A **tabela 1** detalha os componentes da classificação.

Tabela 1. Classificação de Montreal para a doença de Crohn

Idade ao diagnóstico	
A1	Abaixo de 16 anos
A2	Entre 17 e 40 anos
A3	Acima de 40 anos
Localização	
L1	Ileal
L2	Colônico
L3	Ileocólico
L4	Trato gastrointestinal superior*
Comportamento	
B1	Não estenosante, não penetrante
B2	Estenosante
B3	Penetrante
P	Doença perianal [†]

*L4 é um modificador que pode ser adicionado à L1-L3 quando a doença de trato gastrointestinal superior for concomitante. [†] “p” é adicionado à B1-B3 quando o acometimento perianal concomitante está presente.

Adaptado de: SILVERBERG, M. S. et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology, v. 19, n. suppl a, p. 5A-36A, 2005.

O Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) foi calculado pela avaliação das seguintes categorias: estado geral, dor abdominal, número de evacuações líquidas diárias, presença de tumor inflamatório abdominal e complicações pela DC. Pontuações menores que 5 denotam doença em remissão, de 5 a 7 indicam atividade leve, de 8 a 16, atividade moderada, e, maiores que 16, atividade grave. Os componentes do índice estão detalhados na **tabela 2**.(42)

O IMC foi calculado por meio da divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da estatura em metros (kg/m²). (46) Pacientes com IMC inferior a 18,5 kg/m² foram classificados como baixo peso. Valores entre 18,5 e 24,9 foram considerados normais. Pacientes com IMC ≥ 25 e $\leq 29,9$ foram classificados como sobrepeso e já aqueles com

IMC ≥ 30 foram categorizados como obesos. O percentual de perda ponderal (não intencional) foi calculado pela fórmula: % de variação de peso = $100 \times (\text{peso usual} - \text{peso atual}) / (\text{peso usual})$.

Tabela 2. Índice de Harvey Bradshaw

	Pontuação
Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; pessimo = 4)	0 a 4
Dor abdominal (ausente = 0; duvidosa = 1; moderada = 2; grave = 3)	0 a 3
Número de evacuações líquidas por dia	Nº/dia
Tumor inflamatório abdominal palpável (ausente = 0; duvidosa = 1; bem definida = 2; bem definida e dolorosa = 3)	0 a 3
Complicações:	1 ponto cada
a. Artralgia/ artrite	
b. Uveíte	
c. Eritema nodoso	
d. Aftas orais	
e. Pioderma gangrenoso	
f. Fissura anal	
g. Fístula anal	
h. Abscesso	

Adaptado de: HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. The Lancet, v. 315, n. 8167, p. 514, mar. 1980.

A classificação de triagem nutricional foi realizada de acordo com o *Nutrition Risk Screening-2002* (NRS-2002) e pacientes com escore ≥ 3 foram classificados como em risco nutricional.⁽⁴⁷⁾ A triagem nutricional é realizada por profissionais especializados em nutrição clínica, de maneira rotineira, na admissão de todos os pacientes convocados para procedimentos cirúrgicos, nos centros incluídos no estudo. A **tabela 3** detalha os componentes da avaliação do NRS-2002.

Tabela 3. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002).

Parte 1			
1	O IMC do paciente é $< 18,5 \text{ kg/m}^2$?		
2	O paciente teve perda ponderal não intencional nos últimos três meses?		
3	O paciente teve redução na ingestão alimentar na última semana?		
4	O paciente está em estado grave, mau estado geral ou em terapia intensiva?		
Se resposta positiva para qualquer uma dessas perguntas, seguir para parte 2.			
Parte 2			
Estado nutricional prejudicado		Gravidade da doença	
Ausente	Estado nutricional normal	Ausente	Necessidade nutricional
Pontuação 0		Pontuação 0	normal
Pontuação 1 (leve)	Perda ponderal $> 5\%$ em 3 meses ou ingestão alimentar de 50 a 75% das necessidades calóricas na última semana	Pontuação 1 (leve)	Fratura de quadril, pacientes crônicos, em particular com complicações: cirrose, DPOC, hemodiálise, diabetes, câncer
Pontuação 2 (moderado)	Perda ponderal $> 5\%$ em 2 meses ou IMC de $18,5$ a $20,5 \text{ Kg/m}^2$ mais prejuízo das condições gerais ou ingestão alimentar de 25 a 50% na última semana	Pontuação 2 (moderado)	AVE, malignidade hematológica, pneumonia grave, operação abdominal de grande porte
Pontuação 3 (grave)	Perda ponderal $> 5\%$ em um mês ($>15\%$ em 3 meses) ou IMC $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$ com condição geral prejudicada ou ingestão alimentar de 0-25% na última semana.	Pontuação 2 (grave)	Trauma cranioencefálico, transplante de medula óssea, paciente em unidade de terapia intensiva com APACHE >10 .
Idade ≥ 70 anos $\rightarrow + 1$ ponto			
Resultado $\geq 3 \rightarrow$ paciente em risco nutricional			

IMC: índice de massa corpórea. Adaptado de: KONDRUP, J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*, v. 22, n. 4, p. 415–421, ago. 2003.

Os pacientes com $\text{NRS-2002} \geq 3$ foram avaliados de maneira retrospectiva quanto ao diagnóstico de desnutrição de acordo com os critérios definidos pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM).(48) Os critérios de avaliação propostos pela GLIM (**Figura 7**) envolvem as esferas fenotípica (perda ponderal não intencional, baixo IMC e redução de massa muscular) e etiológica (redução da ingestão alimentar e doença ou condição inflamatória). Para o diagnóstico de desnutrição, pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico devem ser atingidos. A intensidade da desnutrição também pode ser classificada em moderada ou grave, a depender dos critérios fenotípicos alcançados. Entretanto, para esse trabalho, a classificação do grau de desnutrição não foi realizada devido ao tamanho amostral. Sendo assim, as categorias moderada e grave foram agrupadas.

Hipoalbuminemia foi definida como um valor $<3,5\text{g/dL}$.(38) Em relação à contagem pré-operatória de linfócitos, linfopenia foi definida como um valor $<$ que $1.500/\text{mm}^3$.(49)

Anemia foi determinada de acordo com a classificação da *World Health Organization* (WHO), sendo considerados indicativos de anemia os valores de hemoglobina $<13\text{g/dL}$ em homens e $<12\text{g/dL}$ em mulheres.(50)

Valores de proteína C reativa (PCR) $\geq 3\text{mg/L}$ foram considerados como referência de presença de inflamação.(51)

As fístulas anorretais foram classificadas de acordo com as características descritas na ressonância magnética de pelve e no exame proctológico. Foram coletadas informações em relação ao tipo de trajeto fistuloso de acordo com a classificação de Parks (21), presença de trajetos secundários, proctite, componente retovaginal e úlceras perineais. Com relação ao tipo de fístula, quando mais de um trajeto fistuloso estava presente, o mais complexo foi considerado para determinar a classificação de Parks.

Fístulas simples foram definidas como aquelas com trajetos superficiais, interesfincterianos baixos ou transesfincterianos baixos, com orifício externo único, sem coleções associadas e sem evidência de trajetos fistulosos retovaginais ou estenose de canal anal. Já as fístulas complexas foram definidas como aquelas com trajetos fistulosos altos (interesfincterianos, transesfincterianos, extraesfincterianos, supraelevadores), podendo estar associadas a múltiplos orifícios externos, coleções, trajetos retovaginais, estenose de canal anal e proctite.(52)

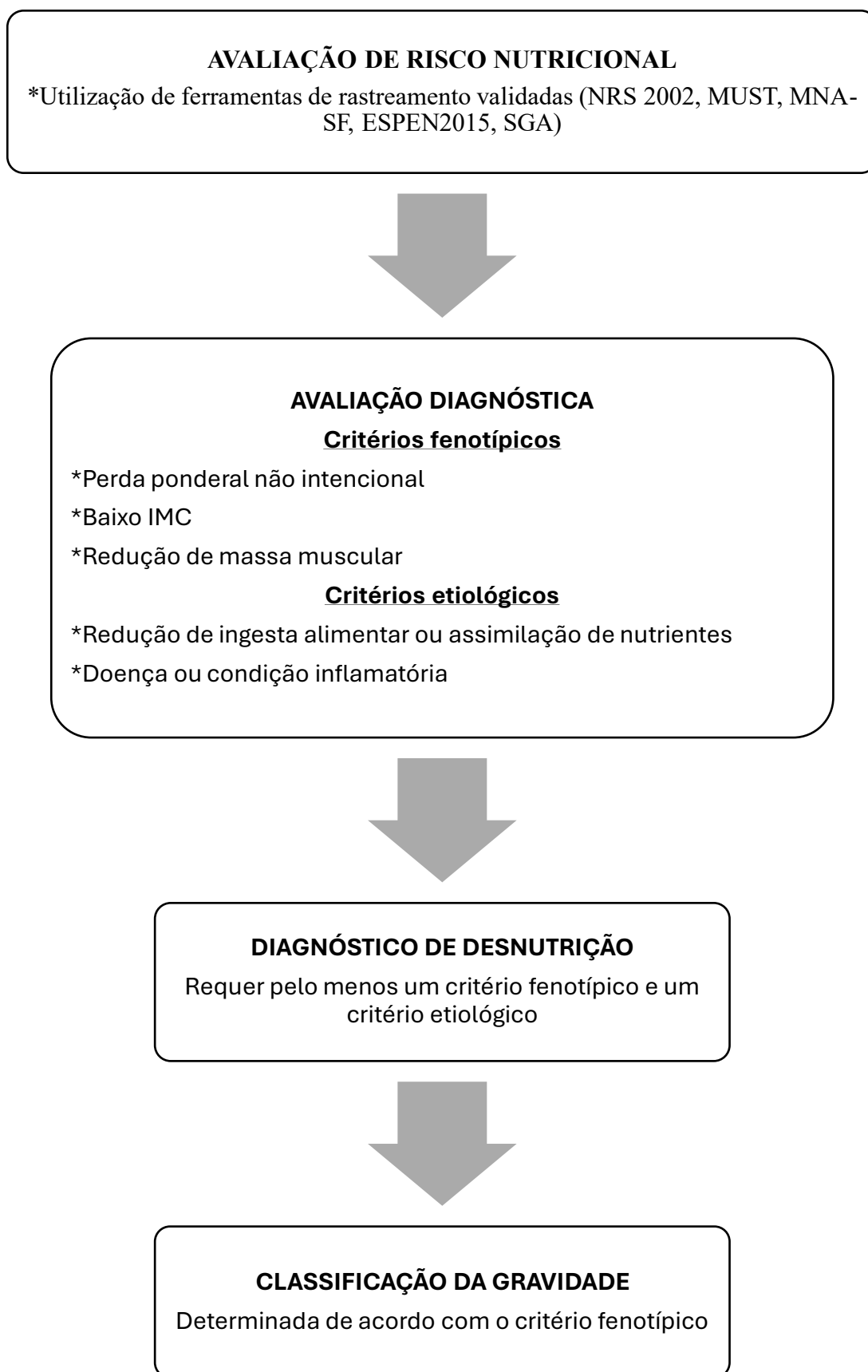


Figura 7. Diagnóstico de desnutrição pelos critérios da Global Leadership Initiative on Malnutrition. Adaptado de: CEDERHOLM, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 1, p. 1–9, fev. 2019.

3.3. Variáveis de desfecho

As variáveis de desfecho analisadas foram:

- cicatrização de trajetos fistulosos
- necessidade de procedimentos cirúrgicos perineais adicionais para tratamento de fístulas anorretais
- necessidade de procedimentos cirúrgicos abdominais para tratamento de complicações da DC
- troca de terapia biológica durante o acompanhamento
- derivação de trânsito intestinal
- proctectomia

A cicatrização clínica da fístula foi definida pelo fechamento do orifício externo fistuloso, sem presença de drenagem de fezes ou secreção purulenta à palpação. A cicatrização radiológica não foi avaliada.

3.4. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa *Jamovi*, versão 2.3.28 (*The jamovi project (2025). jamovi (Version 2.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>*). O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição das amostras. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas utilizando o *Student t test* e expressas por média e desvio padrão. Variáveis contínuas com distribuição não normal foram comparadas utilizando o teste de Mann-Whitney e expressas por mediana e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis categóricas foram apresentadas por número absoluto e porcentagem, e o teste qui-quadrado ou Fisher *exact probability test* foram usados para comparação entre os grupos. Regressão logística binária com análise univariada foi utilizada para triagem de fatores de risco independentes. Fatores com $p < 0,2$ na análise univariada foram incorporados, juntamente com desnutrição (variável de exposição) e outros fatores de relevância clínica (sexo, faixa de idade ao diagnóstico, corticoterapia e tabagismo), para construção do modelo final de análise multivariada. Nas análises em que fatores apresentaram colinearidade com desnutrição, tais variáveis foram excluídas do modelo final. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

3.5.Cuidados éticos

O estudo foi submetido a análise do Departamento de Pesquisa Clínica do HUB/UnB-EBSERH e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sendo aprovado sob o número de protocolo (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética) 68687723.9.0000.5558. Houve dispensa de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo observacional e retrospectivo.

Ressalta-se ainda que este estudo seguiu os preceitos da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) e os seguintes cuidados foram tomados a fim de minimizar os riscos de quebra da confidencialidade dos dados e privacidade dos indivíduos que tiveram suas informações acessadas:

- Os dados pessoais foram anonimizados e armazenados em computador do pesquisador principal.
- O acesso aos dados foi realizado pelo pesquisador principal e protegido por senha.
- Não houve compartilhamento dos dados com terceiros.

4. RESULTADOS

Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022, 105 pacientes com DC de acometimento perianal foram avaliados nos centros hospitalares incluídos no estudo. Desses pacientes, 68 apresentavam fistulas perianais sintomáticas e realizaram procedimento de posicionamento de sedenho de drenagem. Quatro pacientes foram excluídos da análise devido tempo de seguimento ≤ 6 meses (**Figura 8**).

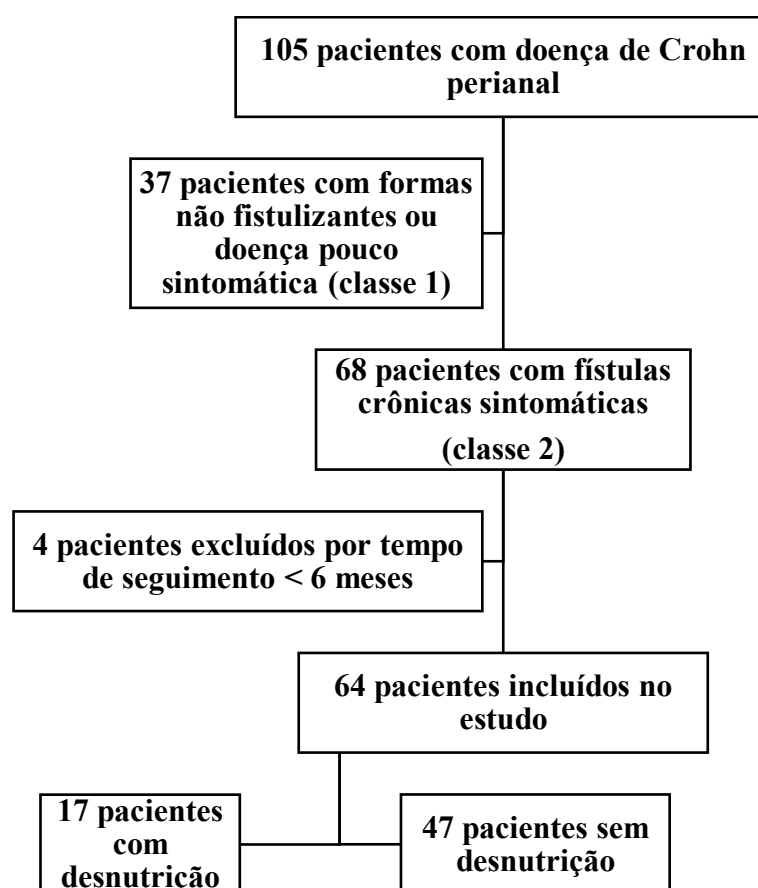


Figura 8. Fluxograma de formação da casuística. Fonte: o autor.

A média da idade da população estudada foi de 33,3 anos, com um desvio padrão de 10,3 anos. Em relação ao sexo, houve ligeira predominância feminina (51,6%). O IMC médio foi de 23,6 kg/m², com desvio padrão de 5,1.

Em relação à classificação de estado físico da *American Society of Anesthesiologists*, 94% dos pacientes foram classificados como ASA II. Quarenta e dois pacientes (66%) não apresentavam nenhuma comorbidade e 47 pacientes tiveram escore de comorbidades de Charlson nulo. As comorbidades mais comuns foram o transtorno depressivo (11%) e a hipertensão arterial sistêmica (9%). Oito pacientes declaravam ser tabagistas. Os dados clínico-epidemiológicos estão reportados na **tabela 4**.

Tabela 4. Características clínico-epidemiológicas da coorte analisada.

	n=64
Sexo	
Masculino	31 (48,44%)
Feminino	33 (51,56%)
Idade (anos)	33,3 ± 10,3
IMC (Kg/m²)	23,6 ± 5,1
ASA	
II	60 (93,75%)
III	4 (6,25%)
Índice de comorbidades de Charlson	
0	47 (73,44%)
1	9 (14,06%)
2	6 (9,38%)
3-4	2 (3,12%)
Comorbidades	
Nenhuma	42 (65,63%)
Transtorno depressivo	7 (10,94%)
HAS	6 (9,38%)
Hidradenite supurativa	3 (4,69%)
Hipotireoidismo	3 (4,69%)
DM	2 (3,13%)
Psoríase	2 (3,13%)
Tabagismo	
Não	56 (87,50%)
Sim	8 (12,50%)

ASA= *American Society of Anesthesiologists*; IMC: *índice de massa corpórea*; HAS= *hipertensão arterial sistêmica*; DM= *diabetes mellitus*. Fonte: o autor.

Os dados relacionados às características de acometimento, atividade e tratamento da DC estão dispostos na **tabela 5**. Três pacientes (5%) apresentavam história familiar positiva para DIIs.

Em relação à classificação de Montreal, 75% dos pacientes tiveram diagnóstico entre os 17 e os 40 anos de idade. A média de idade ao diagnóstico foi de 28,5 anos com desvio padrão de 10,4. Quanto à localização do acometimento, 45% dos pacientes apresentavam doença colônica, 38%, doença ileocolônica, e, 6%, doença ileal. Sete

pacientes (11%) demonstravam acometimento perianal exclusivo pela DC. Quanto ao comportamento da doença, o fenótipo inflamatório foi o predominante, perfazendo 67% dos casos. O fenótipo estenosante estava presente em 22% e o acometimento fistulizante em 11%.

O grau de atividade da doença foi estabelecido pelo Índice de Harvey-Bradshaw e 56% dos pacientes foram classificados como portadores de doença leve. A mediana do IHB foi de 7, com intervalo interquartil de 5 a 8. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentavam manifestações extraintestinais associadas, sendo que artropatia periférica, espondilite anquilosante e pioderma gangrenoso foram as mais prevalentes.

Em relação ao tratamento medicamentoso, 16 pacientes (25%) estavam em uso de salicilatos e 7 (11%) estavam em vigência de corticoterapia. Todos os pacientes estavam em uso ou em programação de início de terapia avançada, sendo infliximabe o imunobiológico mais utilizado (54,7%). Treze pacientes (20,3%) já tinham falha terapêutica ao primeiro imunobiológico introduzido.

As características do estado nutricional dos pacientes analisados estão detalhadas na **tabela 6**. Considerando o IMC, metade dos pacientes apresentavam valor normal, 10 pacientes (15,6%) apresentavam baixo peso e quase 35% apresentavam-se acima do peso esperado. Com relação à classificação de triagem nutricional pelo NRS-2002, 17 pacientes (26,6%) estavam em risco nutricional. Adicionalmente, cerca de 35% dos pacientes declararam perda ponderal maior que 10% do peso habitual nos últimos três meses que antecederam a admissão hospitalar. Apenas três pacientes estavam em uso de suplementação nutricional oral.

O valor médio de albumina sérica foi de 3,84 g/dL com desvio padrão de 0,6 e aproximadamente 28% dos doentes foram diagnosticados com hipoalbuminemia. Com relação aos níveis de hemoglobina, o valor médio foi de 12,1 g/dL com desvio-padrão de 1,9. A prevalência de anemia foi de aproximadamente 64%. Considerando a contagem de linfócitos, o valor médio foi de 1978 linfócitos/mm³ com desvio-padrão de 726 e aproximadamente 28% dos doentes apresentavam linfopenia. A mediana dos valores de PCR foi de 17 mg/L, com IIQ de 25,4 [5,42-30,8]. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentavam valores de PCR maiores que 3 mg/L.

Tabela 5. Detalhamento da classificação, grau de atividade e tratamento da doença de Crohn.

	n=64
História familiar de DIIs	
Sim	3 (4,69%)
Não	61 (95,31%)
Idade ao diagnóstico	28,5 ± 10,4
A1	9 (14,06%)
A2	48 (75,00%)
A3	7 (10,94%)
Localização	
L1	4 (6,25%)
L2	29 (45,31%)
L3	24 (37,50%)
L4	0
Perianal exclusivo	7 (10,94%)
Comportamento	
B1	43 (67,18%)
B2	14 (21,88%)
B3	7 (10,94%)
Índice de Harvey-Bradshaw- mediana [IIQ]	7 [5-8]
Remissão	6 (9,38%)
Leve	36 (56,25%)
Moderada	21 (32,81%)
Grave	1 (1,56%)
Manifestações extraintestinais	
Não	51 (79,69%)
Artropatia periférica	4 (6,25%)
Espondilite anquilosante	3 (4,69%)
Pioderma gangrenoso	3 (4,69%)
Uveíte	2 (3,13%)
Tromboembolismo	1 (1,56%)
Tratamento convencional	
Mesalazina	15 (23,44%)
Sulfassalazina	1 (1,56%)
Prednisona	7 (10,94%)
Terapia imunossupressora	
Azatioprina	31 (48,44%)
Ciclosporina	1 (1,56%)
Terapia avançada	
Infliximabe	35 (54,69%)
Adalimumabe	25 (39,06%)
Certolizumabe	1 (1,56%)
Ustequinumabe	2 (3,13%)
Vedolizumabe	1 (1,56%)
Falha ao primeiro biológico	
Sim	13 (20,31%)
Não	51 (79,69%)

A1: <17 anos; A2: 17-40 anos; A3 > 40 anos; L1: ileal; L2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IIQ: intervalo interquartil. Fonte: o autor.

Tabela 6. Avaliação de parâmetros nutricionais clínicos e laboratoriais

	n=64
IMC	
Baixo peso	10 (15,63%)
Normal	32 (50,00%)
Sobrepeso	17 (26,56%)
Obesidade	5 (7,81%)
NRS-2002	
≥3	17 (26,56%)
<3	47 (73,44%)
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	
Sim	22 (34,37%)
Não	42 (65,63%)
Hipoalbuminemia	
Sim	18 (28,12%)
Não	46 (71,88%)
Anemia	
Sim	41 (64,06%)
Não	23 (35,94%)
Linfopenia	
Sim	18 (28,12%)
Não	46 (71,88%)
PCR elevada	
Sim	57 (89,06%)
Não	7 (10,94%)
Terapia nutricional	
Sim	3 (4,69%)
Não	61 (95,31%)

IMC: índice de massa corpórea. NRS-2002: Nutrition Risk Screening. PCR: proteína C reativa. Fonte: o autor.

Considerando as características da doença perianal (**Tabela 7**), aproximadamente 55% dos pacientes apresentavam trajetos fistulosos caracterizados como transesfincterianos. Cerca de 73,4% dos pacientes também apresentavam componentes fistulosos secundários. A associação de proctite esteve presente em 54 pacientes (84,4%) e 16 (25%) também apresentavam estenose do canal anal. Onze pacientes (17,2%) apresentavam úlceras perianais associadas. Cerca de 45% das mulheres apresentavam também componente fistuloso anovaginal ou retovaginal. Considerando as características dos trajetos fistulosos, 95,31% dos pacientes apresentaram fistulas anorretais classificadas como complexas.

Tabela 7. Características do acometimento perianal

	n= 64
Tipo de fístula	
Interesfincteriana	19 (29,69%)
Transesfincteriana	35 (54,69%)
Supraelevadora	3 (4,68%)
Extraesfincteriana	7 (10,94%)
Trajetos secundários	
Sim	47 (73,44%)
Não	17 (26,56%)
Proctite	
Sim	54 (84,37%)
Não	10 (15,63%)
Estenose de canal anal	
Sim	16 (25,00%)
Não	48 (75,00%)
Trajetos fistulosos retovaginais	
Sim	15 (45,45%)
Não	18 (54,55%)
Úlcera perineal	
Sim	11 (17,19%)
Não	53 (82,81%)

Fonte: o autor.

O seguimento ambulatorial teve mediana de 53 meses [33,5-96]. A taxa de cicatrização de fístula durante o período de acompanhamento foi de 37,5%. Trinta e cinco pacientes (54,7%) realizaram novos procedimentos anorretais para tratamento das fístulas. Dentre os pacientes que necessitaram de novas operações, a mediana do número de operações foi de 2 intervenções [1-3]. Vinte e seis pacientes passaram por novos procedimentos para curetagem dos trajetos fistulosos e reposicionamento de sedenhos. Nove pacientes realizaram reparos cirúrgicos definitivos. Cinco pacientes realizaram fistulotomias, com cicatrização dos trajetos e ausência de recorrência durante o seguimento. Quatro pacientes realizaram avanço de retalho endorretal. Uma paciente teve recorrência precoce da fístula. Outra paciente teve recorrência após um ano de procedimento, sendo submetida a novo avanço de retalho endorretal, com cicatrização do trajeto fistuloso e ausência de recorrência durante o acompanhamento.

Vinte pacientes (31,3%) foram submetidos a derivação de trânsito intestinal devido refratariedade ao tratamento da doença perianal. Dentre esses pacientes, apenas dois tiveram controle da doença perianal e realizaram reconstrução do trânsito intestinal durante o seguimento. Quinze pacientes (23,4%) realizaram proctectomia e estoma

definitivo. Dentre os pacientes que realizaram proctectomia, ileostomia terminal foi o estoma realizado em 11 pacientes (73,33%) e colostomia terminal em 4 pacientes (26,67%). Recorrência ileal ocorreu em 2 pacientes com ileostomia e em 1 paciente com colostomia. Todos necessitaram de abordagem cirúrgica. Nenhum paciente apresentou recorrência periestomal.

Trinta pacientes (46,9%) necessitaram de pelo menos uma abordagem cirúrgica abdominal para tratamento da DC durante o seguimento. Dentre as abordagens, 20 confecções de estoma, 15 proctectomias/proctocolectomias, 7 ressecções ileocólicas, 5 enterectomias, 2 colectomias segmentares e 01 colectomia total.

Além disso, vinte e cinco pacientes (39,1%) necessitaram de troca de terapia biológica durante o acompanhamento. Nesse contexto, ustequinumabe (10 pacientes) e adalimumabe (8 pacientes) foram os imunobiológicos mais prescritos.

4.1.Comparação dos grupos de pacientes com desnutrição e sem desnutrição conforme classificação pelos critérios GLIM

De acordo com os critérios GLIM, 17 pacientes (26,6%) foram diagnosticados com desnutrição. A comparação dos grupos de pacientes com desnutrição e sem desnutrição, conforme classificação pelos critérios GLIM, está demonstrada na **tabela 8**.

O grupo de pacientes com desnutrição, em comparação com o grupo de pacientes sem desnutrição, demonstrou diagnóstico em faixas etárias mais precoces ($24,2 \pm 7,4$ anos *versus* $30 \pm 10,9$ anos; $p = 0,046$), índices mais elevados de IHB ($10 [7-11]$ *versus* $5 [5-7]$; $p < 0,001$), maior frequência de corticoterapia ($29,4\%$ *versus* $4,3\%$; $p = 0,012$) e prevalência de proctite (100% *versus* $78,7\%$; $p = 0,038$).

Com relação aos aspectos nutricionais clínicos e laboratoriais, os pacientes com desnutrição apresentaram valores significativamente menores de IMC ($19,7 \pm 4,15$ kg/m² *versus* $24,9 \pm 4,71$ kg/m²; $p < 0,001$), maior prevalência de perda ponderal $> 10\%$ nos últimos 3 meses (100% *versus* $10,6\%$; $p < 0,001$), menores níveis séricos de albumina ($3,47 \pm 0,55$ g/dL *versus* $3,97 \pm 0,56$ g/dL; $p = 0,002$) e de hemoglobina ($10,9 \pm 1,34$ g/dL *versus* $12,5 \pm 1,91$ g/dL; $p = 0,003$).

Tabela 8. Comparação entre os grupos de pacientes com desnutrição e sem desnutrição.

Variáveis	Com desnutrição n=17 (26,56%)	Sem desnutrição n=47 (73,44%)	p
Idade à primeira admissão, anos	30,1 ± 9,71	34,4 ± 10,4	0,145
Idade ao diagnóstico, anos	24,2 ± 7,4	30 ± 10,9	0,046
Sexo feminino	11	22	0,206
IMC (Kg/m ²)	19,7 ± 4,15	24,9 ± 4,71	<0,001
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	17 (100%)	5 (10,64%)	<0,001
Idade ao diagnóstico			
A1	4 (23,53%)	5 (10,64%)	0,176
A2	13 (76,47%)	35 (74,47%)	
A3	0	7 (14,89%)	
Tipo de acometimento			
B1	12 (70,59%)	31 (65,96%)	0,912
B2	3 (17,65%)	11 (23,40%)	
B3	2 (11,76%)	5 (10,64%)	
Local de acometimento			
L1	0	4 (8,51%)	0,237
L2	9 (52,94%)	20 (42,55%)	
L3	8 (47,06%)	16 (34,04%)	
L4	0	0	
Perianal exclusivo	0	7 (14,90%)	
MEIs	6 (35,29%)	7 (14,90%)	0,073
IHB – mediana	10 [7-11]	5 [5-7]	<0,001
Tabagismo	2 (11,76%)	6 (12,77%)	0,915
ASA			
II	15 (88,24%)	45 (95,74%)	0,285
III	2 (11,76%)	2 (4,26%)	
Charlson			
0	14 (82,35%)	33 (70,21%)	0,851
1-4	3 (17,65%)	14 (28,79%)	
Uso de salicilatos	6 (35,29%)	10 (21,28%)	0,253
Corticoterapia	5 (29,41%)	2 (4,26%)	0,012
Uso de imunossupressor	9 (52,94%)	23 (48,94%)	0,779
Terapia biológica			
Infliximabe	7 (41,18%)	28 (59,57%)	0,498
Adalimumabe	9 (52,94%)	16 (34,04%)	
Certolizumabe	0	1 (2,13%)	
Ustekinumabe	1 (5,88%)	1 (2,13%)	
Vedolizumabe	0	1 (2,13%)	
Terapia biológica prévia	4 (23,53%)	9 (19,15%)	0,732
Albumina – média (g/dL)	3,47 ± 0,55	3,97 ± 0,56	0,002
Hemoglobina – média (g/dL)	10,9 ± 1,34	12,5 ± 1,91	0,003
Contagem de linfócitos	1844 ± 766	2027 ± 714	0,379
PCR (mg/L)	17 [4-35,4]	17 [5,9-25]	0,807
Tipo de fistula			
Interesfincteriana	4 (23,53%)	15 (31,91%)	0,752
Transesfincteriana	11 (64,71%)	24 (51,06%)	
Supraelevadora	1 (5,88%)	2 (4,26%)	
Extraelevadora	1 (5,88%)	6 (12,77%)	
Trajetos secundários	13 (76,47%)	34 (72,34%)	0,741
Proctite	17 (100%)	37 (78,72%)	0,038
Componente retovaginal	6 (54,55%)	9 (40,91%)	0,458
Estenose de canal anal	7 (41,18%)	9 (19,15%)	0,072
Úlcera perineal	4 (23,53%)	7 (14,89%)	0,463

IMC: índice de massa corpórea; A1: <17 anos; A2: 17-40 anos; A3 > 40 anos; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; ASA: American Society of Anesthesiologists; MEIs: manifestações extraintestinais; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Fonte: o autor.

Considerando as variáveis de desfecho (**tabela 9**), os pacientes com desnutrição apresentaram menor proporção de cicatrização das fístulas anorretais durante o acompanhamento (17,6% *versus* 44,7%; $p = 0,048$). Além disso, a proporção de abordagens cirúrgicas abdominais para tratamento da DC (70,59% *versus* 38,30%; $p = 0,022$) e a frequência de proctectomia (47,1% *versus* 14,9%; $p = 0,007$) foram maiores no grupo de pacientes com desnutrição. Pacientes com desnutrição tiveram menor frequência de necessidade de reparos cirúrgicos locais (35,3% *versus* 61,7%; $p = 0,061$), entretanto, sem significância estatística. Apesar de frequência mais elevada de necessidade de troca de terapia biológica (58,8% *versus* 31,9%; $p = 0,051$) e derivação de trânsito intestinal (47,1% *versus* 25,5%; $p = 0,101$) no grupo de pacientes com desnutrição, essa diferença não alcançou significância estatística.

Tabela 9. Comparação dos desfechos entre os grupos de pacientes com e sem desnutrição.

Variáveis	Com desnutrição n=17 (26,56%)	Sem desnutrição n=47 (73,44%)	p
Cicatrização de fístula	3 (17,65%)	21 (44,68%)	0,048
Abordagens cirúrgicas adicionais relacionadas à fístula anorretal	6 (35,29%)	29 (61,70%)	0,061
Abordagens cirúrgicas abdominais	12 (70,59%)	18 (38,30%)	0,022
Troca de terapia biológica	10 (58,82%)	15 (31,91%)	0,051
Derivação de trânsito intestinal	8 (47,06%)	12 (25,53%)	0,101
Proctectomia	8 (47,06%)	7 (14,89%)	0,007

Fonte: o autor.

4.2. Análise de fatores de risco para não cicatrização da fístula

Em relação ao risco de não cicatrização das fístulas anorretais, IHB > 7 (OR 4,09; IC 1,18-14,15; $p = 0,026$) e anemia (OR 3,54; IC 1,21-10,39; $p = 0,021$), demonstraram significância estatística na análise univariada. Entretanto, no modelo multivariado, nenhuma variável demonstrou significância estatística condizente com fator de risco independente.

Tabela 10. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de não cicatrização das fístulas anorretais.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	p
Feminino	1,44 (0,523-3,99)	0,478	1,114 (0,312-3,96)	0,868
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	0,966 (0,347-2,69)	0,948	0,684 (0,196-2,38)	0,550
IMC				
Normal	REF	-	-	-
Baixo peso	0,786 (0,182-3,38)	0,746	-	-
Sobrepeso/obesidade	0,757 (0,247-2,32)	0,626	-	-
Tabagismo			0,718 (0,085-6,03)	0,760
Tipo			-	-
B1	REF	-	-	-
B2	0,714 (0,209-2,44)	0,592	-	-
B3	0,714 (0,141-3,62)	0,685	-	-
Local				
L1	-	0,992	-	-
L2	-	0,993	-	-
L3	-	0,993	-	-
L4	-	-	-	-
IHB >7	4,09 (1,182-14,15)	0,026	1,824 (0,427-7,78)	0,417
PCR > 3mg/dL	5 (0,886-28,2)	0,068	7,82 (0,927-57,2)	0,059
Corticoterapia	1,57 (0,280-8,81)	0,607	0,376 (0,039-3,55)	0,393
Trajetos secundários	1,24 (0,397-3,84)	0,715	-	-
Proctite	1,13 (0,285-4,51)	0,859	-	-
Estenose de canal anal	3,37 (0,849-13,38)	0,084	2,869 (0,541-15,21)	0,215
Desnutrição	3,77 (0,955-14,88)	0,058	3,338 (0,212-52,33)	0,391
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	2,81 (0,874-9,03)	0,083	0,839 (0,097-7,23)	0,873
Hipoalbuminemia	2,69 (0,768-9,44)	0,122	1,37 (0,266-7,03)	0,706
Anemia	3,545 (1,209-10,39)	0,021	2,184 (0,585-8,15)	0,245
Linfopenia	0,921(0,3-2,83)	0,886	-	-

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,795. R^2 : 0,180. Fonte: o autor.

4.3. Análise de fatores de risco para necessidade de abordagens cirúrgicas perineais adicionais para tratamento das fistulas

Em relação ao risco para necessidade de abordagens cirúrgicas perineais adicionais para tratamento das fistulas, a análise não evidenciou fatores de risco com significância estatística.

Tabela 11. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de abordagens cirúrgicas perineais.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	p
Feminino	1,641 (0,609-4,42)	0,328	1,915 (0,575-6,37)	0,290
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	1,27 (0,475-3,41)	0,632	2,049 (0,575-7,3)	0,268
IMC			-	-
Normal	REF		-	-
Baixo peso	0,333 (0,0727-1,53)	0,157	0,906 (0,124-6,6)	0,922
Sobrepeso/obesidade	1,361 (0,446-4,15)	0,588	-	-
Tabagismo	2,79 (0,519-15,05)	0,232	3,641 (0,501-26,42)	0,201
Tipo				
B1	REF	REF	-	-
B2	1,16 (0,344-3,91)	0,812	-	-
B3	1,16 (0,231-5,81)	0,857	-	-
Local				
L1	REF		-	-
L2	0,235 (0,021-2,54)	0,235	-	-
L3	0,467 (0,042-5,17)	0,467	-	-
L4	-	-	-	-
IHB >7	1,31 (0,462-3,73)	0,609	-	-
PCR > 3mg/dL	3,437 (0,614-19,24)	0,160	3,78 (0,472-30,26)	0,210
Corticoterapia	0,586 (0,120-2,86)	0,509	1,247 (0,187-8,27)	0,819
Trajetos secundários	1,1 (0,362-3,35)	0,866	-	-
Proctite	0,462 (0,108-1,98)	0,297	-	-
Estenose de canal anal	0,778 (0,25-2,42)	0,664	-	-
Desnutrição	0,339 (0,107-1,08)	0,066	0,37 (0,066-2,08)	0,259
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	0,567 (0,2-1,6)	0,285	-	-
Hipoalbuminemia	0,563 (0,187-1,69)	0,306	-	-
Anemia	0,378 (0,128-1,11)	0,077	0,537 (0,131-2,19)	0,386
Linfopenia	0,293 (0,093-0,924)	0,036	0,38 (0,101-1,43)	0,153

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,751. R^2 : 0,002. Fonte: o autor.

4.4. Análise de fatores de risco para necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da doença de Crohn

Na análise univariada, identificou-se que fenótipo estenosante (OR 9,47; IC 2,44 - 39,98; $p = 0,002$), estenose de canal anal (OR 3,36; IC 1,01 - 11,21; $p = 0,049$), desnutrição (OR 3,87; IC 1,17 - 12,81; $p = 0,027$), perda ponderal (OR 5,33; IC 1,71 - 16,62; $p = 0,004$), hipoalbuminemia (OR 6,56; IC 1,85 - 23,28; $p < 0,004$) e anemia (OR 5,62; IC 1,74 - 18,17; $p = 0,004$) foram fatores de risco para abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC. Quando agrupados, sobrepeso e obesidade demonstraram ser fatores de proteção para abordagens cirúrgicas abdominais (OR 0,29; IC 0,09 - 0,94; $p = 0,039$).

No modelo multivariado, o fenótipo estenosante (OR 129,40; IC 4,70 - 3.561,89; $p = 0,004$), perda ponderal (OR 112,19; IC 1,60 - 7.881,63; $p = 0,030$), e, anemia (OR 23,15; IC 1,06 - 507,72; $p = 0,046$) foram caracterizados como fatores de risco independentes para necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC, durante o seguimento.

As análises univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC estão detalhadas na **tabela 12**.

Tabela 12. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	p
Feminino	1,471 (0,548-3,95)	0,444	1,893(0,245-14,583)	0,540
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	1,535 (0,563-4,18)	0,402	0,375 (0,042-3,358)	0,381
IMC			-	-
Normal	REF	-	-	-
Baixo peso	1,929 (0,455-8,18)	0,373	-	-
Sobrepeso/obesidade	0,292 (0,091-0,939)	0,039	0,353 (0,041-3,043)	0,344
Tabagismo	1,154 (0,262-5,08)	0,850	0,058 (0,001-2,118)	0,121
Tipo				
B1	REF	-	-	-
B2	9,472 (2,244-39,981)	0,002	129,401 (4,701-3561,885)	0,004
B3	-	0,990	-	-
Local				
L1	REF	-	-	-
L2	3,692 (0,342-39,840)	0,282	-	-
L3	2,538 (0,230-28,020)	0,447	-	-
L4	-	-	-	-
IHB >7	2,844 (0,977-8,280)	0,055	0,664 (0,059-7,379)	0,739
PCR > 3mg/dL	2,414 (0,432-13,480)	0,315	-	-
Corticoterapia	1,590 (0,326-7,760)	0,566	1,505 (0,122-18,527)	0,750
Trajetos secundários	0,718 (0,236-2,180)	0,559	-	-
Proctite	2,333 (0,545-9,19)	0,253	-	-
Estenose de canal anal	3,358 (1,006-11,21)	0,049	2,150 (0,291-15,851)	0,453
Desnutrição	3,867 (1,167-12,81)	0,027	0,157 (0,003-7,910)	0,355
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	5,333 (1,711-16,620)	0,004	112,194 (1,597-7881,636)	0,030
Hipoalbuminemia	6,562 (1,850-23,276)	0,004	9,031 (0,796-102,398)	0,076
Anemia	5,625 (1,741-18,174)	0,004	23,145 (1,055-507,719)	0,046
Linfopenia	1,625 (0,542-4,87)	0,386	-	-

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,928. R^2 : 0,563. Fonte: o autor.

4.5. Análise de fatores de risco para troca de terapia biológica

Por meio de regressão logística binária com análise multivariada, evidenciou-se que idade ao diagnóstico < 29 anos (OR 7,17; IC 1,26 – 40,90; $p = 0,027$) e hipoalbuminemia (OR 7,21; IC 1,21 – 42,92; $p = 0,030$) foram fatores de risco independentes para a necessidade de troca de terapia biológica durante o seguimento.

Tabela 13. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de troca de terapia biológica.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	P
Feminino	2,301 (0,819-6,465)	0,114	1,832 (0,431-7,781)	0,412
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	3,694 (1,214-11,244)	0,021	7,168 (1,256-40,897)	0,027
IMC				
Normal	REF	-	-	-
Baixo peso	1,133 (0,273-4,69)	0,863	0,637 (0,074-5,476)	0,681
Sobrepeso/obesidade	0,333 (0,098-1,12)	0,076	0,393 (0,085-1,819)	0,232
Tabagismo	0,927 (0,201-4,28)	0,923	1,689 (0,152-18,71)	0,669
Tipo				
B1	REF	-	-	-
B2	1,867 (0,551-6,33)	0,316	-	-
B3	1,4 (0,276-7,1)	0,685	-	-
Local				
L1	REF	-	-	-
L2	0,611 (0,074-4,98)	0,646	-	-
L3	0,846 (0,101-7,04)	0,877	-	-
L4	-	-	-	-
IHB >7	3,611 (1,224-10,654)	0,02	4,178 (0,711-24,532)	0,113
PCR > 3mg/dL	4,364 (0,492-38,65)	0,186	3,658 (0,349-38,332)	0,279
Corticoterapia	1,193 (0,244-5,85)	0,828	0,123 (0,013-3,429)	0,276
Trajetos secundários	0,887 (0,286-2,75)	0,835	-	-
Proctite	1,604 (0,374-6,89)	0,525	-	-
Estenose de canal anal	2,571 (0,810-8,168)	0,109	1,871 (0,234-6,006)	0,836
Desnutrição	3,048 (0,971-9,569)	0,056	6,04 (0,261-139,305)	0,261
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	2 (0,697-5,736)	0,197	0,117 (0,006-2,242)	0,155
Hipoalbuminemia	5,077 (1,573-16,381)	0,007	7,214 (1,212-42,915)	0,030
Anemia	1,789 (0,607-5,27)	0,292	-	-
Linfopenia	0,711 (0,227-2,23)	0,558	-	-

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior;

B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Harvey-Bradshaw;

PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,854. R^2 :

0,305. Fonte: o autor.

4.6. Análise de fatores de risco para derivação de trânsito intestinal

Por meio de regressão logística binária com análise multivariada, o único fator de risco independente para derivação de trânsito intestinal durante o acompanhamento foi o fenótipo fistulizante (OR 10,76; IC 1,02 – 113, 61; $p = 0,048$).

Tabela 14. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de derivação de trânsito intestinal.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	p
Feminino	0,913 (0,317-2,63)	0,866	0,808 (0,17-3,833)	0,789
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	1,548 (0,518-4,621)	0,434	1,115 (0,198-6,281)	0,901
IMC				
Normal	REF	-	-	-
Baixo peso	0,486 (0,106-2,221)	0,352	0,117 (0,01-1,3)	0,081
Sobrepeso/obesidade	0,113 (0,022-0,567)	0,008	0,173 (0,023-1,28)	0,086
Tabagismo	1,376 (0,295-6,424)	0,684	0,594 (0,044-7,886)	0,693
Tipo				
B1	REF	-	-	-
B2	1,833 (0,499-6,742)	0,362	1,81 (0,281-11,631)	0,532
B3	8,25 (1,383-49,213)	0,021	10,761 (1,019-113,614)	0,048
Local				
L1	REF	-	-	-
L2	-	0,993	-	-
L3	-	0,993	-	-
L4	-	0,993	-	-
HBI >7	2,667 (0,888-8,005)	0,08	0,764 (0,132-4,41)	0,764
PCR > 3mg/dL	3 (0,336-26,74)	0,325	-	-
Corticoterapia	1,765 (0,356-8,748)	0,487	1,562 (0,173-14,07)	0,691
Trajetos secundários	1,125 (0,335-3,77)	0,849	-	-
Proctite	2 (0,384-10,41)	0,410	-	-
Estenose de canal anal	3 (0,924-9,742)	0,068	1,503 (0,288-7,84)	0,629
Desnutrição	2,593 (0,816-8,239)	0,106	0,988 (0,043-22,515)	0,994
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	3,667 (1,203-11,174)	0,022	3,627 (0,189-69,355)	0,392
Hipoalbuminemia	2,267 (0,726-7,081)	0,159	1,381 (0,238-7,988)	0,718
Anemia	8,217 (1,699-39,74)	0,009	7,189 (0,739-69,89)	0,089
Linfopenia	0,536 (0,151-1,9)	0,334	-	-

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; L2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,855. R^2 : 0,319. Fonte: o autor.

4.7. Análise de fatores de risco para proctectomia

Por meio de regressão logística binária com análise multivariada, desnutrição (OR 7,7; IC 1,2-48,3; $p = 0,03$) e fenótipo intestinal fistulizante (OR 12,6; IC 1,1-137,6; $p = 0,037$) foram identificados como fatores de risco independentes para proctectomia durante o seguimento. À despeito de significância estatística na análise univariada, HBI >7, hipoalbuminemia e perda ponderal não foram incluídos no modelo de análise multivariada devido colinearidade estatística com desnutrição.

Tabela 15. Análise univariada e multivariada de características clínicas e estado nutricional em relação ao risco de proctectomia.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	p
Feminino	1,563 (0,482-5,060)	0,457	1,755 (0,354-8,696)	0,491
Idade ao diagnóstico (< 29 anos)	3,840 (0,962-15,318)	0,057	2,33 (0,366-14,8)	0,370
IMC				
Normal	REF		-	-
Baixo peso	2,2 (0,517-9,356)	0,286	-	-
Sobrepeso/obesidade	-	0,993	-	-
Tabagismo	0,429 (0,048-3,794)	0,446	0,554 (0,035-8,712)	0,675
Tipo				
B1	REF			
B2	4,625 (1,180-18,119)	0,028	3,566 (0,543-23,403)	0,185
B3	4,625 (0,821-26,028)	0,082	12,630 (1,159-137,644)	0,037
Local				
L1	REF		-	-
L2	-	0,996	-	-
L3	-	0,996	-	-
L4	-	-	-	-
HBI >7	9,5 (2,521-35,795)	<0,001	-	-
PCR > 3mg/dL	-	0,991	-	-
Corticoterapia	1,354 (0,235-7,812)	0,735	0,45 (0,03-6,721)	0,563
Trajetos secundários	0,434 (0,127-1,49)	0,184	0,361 (0,059-2,189)	0,268
Proctite	3,150 (0,365-27,140)	0,296	-	-
Estenose de canal anal	5,857 (1,651-20,774)	0,006	4,86 (0,915-25,811)	0,063
Desnutrição	5,079 (1,461-17,653)	0,011	7,669 (1,217-48,293)	0,03
Perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses	4,154 (1,236-13,960)	0,021	-	-
Hipoalbuminemia	4,457 (1,303-15,240)	0,017	-	-
Anemia	-	0,993	-	-
Linfopenia	0,909 (0,247-3,341)	0,886	-	-

IMC: índice de massa corpórea; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante; IHB: índice de Há rvey-Bradshaw; PCR: proteína C reativa. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). AUC: 0,859. R^2 : 0,327. Fonte: o autor.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar a influência do estado nutricional nos desfechos clínicos de pacientes com doença de Crohn de acometimento perianal fistulizante. O desenho do estudo consistiu na análise retrospectiva de uma coorte de pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante, provenientes de dois centros hospitalares públicos de Brasília – DF, que são referências regionais no acompanhamento de pessoas com doenças inflamatórias intestinais. A prevalência de desnutrição, segundo os critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition*, foi de aproximadamente 27% na coorte analisada. Pacientes com desnutrição apresentaram proporções mais elevadas de desfechos negativos, tais como, persistência de fístulas anorretais, necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais para tratamento de complicações da DC, troca de terapia biológica durante o acompanhamento, derivação de trânsito intestinal e proctectomia. Notadamente, a desnutrição foi fator de risco independente para necessidade de proctectomia e estoma definitivo.

5.1. Características clínicas e epidemiológicas da coorte

A coorte analisada apresentou distribuição semelhante entre os sexos, com ligeira predominância do sexo feminino (51,6%) e média de idade ao diagnóstico da DC de 28,5 anos. Os dados quanto à idade ao diagnóstico estão alinhados com a literatura médica, entretanto, há certa divergência quanto ao sexo, visto que, muitos estudos revelam maior prevalência de doença perianal nos homens.(37,53,54,55,56)

Subanálise do iCREST-CD (*Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease*), um estudo de coorte japonês, prospectivo e multicêntrico, que avaliou 324 pacientes com DC perianal, demonstrou média de idade ao diagnóstico da DC de 25,6 anos e prevalência mais elevada de fístulas perianais em homens (79,9% *versus* 20,1%; $p < 0,001$).⁽⁵³⁾ Dados coreanos, resultantes do estudo CONNECT (*Crohn's Disease Clinical Network and Cohort*), que avaliou 465 pacientes com fístulas perianais, também demonstraram que o sexo masculino foi significativamente associado com DC perianal fistulizante (73,8% *versus* 26,2%; $p < 0,043$), com 81,1% dos pacientes apresentando diagnóstico na faixa etária de 17 aos 40 anos.⁽⁵⁴⁾ Outro estudo oriental, resultante da análise dos dados do *Hong Kong IBD registry*, avaliou dados de 238 pacientes com DC perianal, sendo 78,6% do sexo masculino, demonstrando média de idade ao diagnóstico de DC de 28,6 anos.⁽⁵⁵⁾ Estudo proveniente do Hospital

Universitário de Nanjing, na China, avaliou 139 pacientes com DC perianal fistulizante, sendo 77,7% do sexo masculino e 85,6% dos pacientes com diagnóstico da DC entre 17 e 40 anos.(37) Curiosamente, coorte retrospectiva brasileira, conduzida por de Carvalho e colaboradores (2021) em dois centros hospitalares da cidade de Salvador - BA, demonstrou distribuição do sexo dos pacientes semelhante a observada no presente estudo. Os pesquisadores analisaram dados de 46 pacientes com DC perianal que foram submetidos a exame proctológico sob anestesia, demonstrando que 52,2% dos pacientes eram do sexo feminino.(57)

Em relação ao comportamento da doença e à localização do acometimento luminal, houve predomínio do comportamento inflamatório (67%) e dos acometimentos colônico (45%) e ileocólico (38%). Na coorte do *Hong Kong IBD registry*, também houve predominância do comportamento inflamatório, com cerca de 56,5% dos pacientes sendo caracterizados nesse perfil, 19,1% com doença estenosante e 24,4% com doença penetrante.(55)

O predomínio do acometimento colônico na presente coorte está alinhado com os dados da literatura médica, visto que, historicamente, a localização tem sido associada com maior risco de desenvolvimento de doença perianal.(58,59) Notadamente, nenhum dos pacientes com DC perianal fistulizante apresentava acometimento jejunoileal (L4) concomitante. Esse achado é congruente com o identificado em estudo colombiano, retrospectivo e multicêntrico, conduzido por Juliao-Baños e colaboradores (2022), que avaliou características clínicas de 65 pacientes com DC perianal fistulizante. Na série, não foi descrito nenhum caso com acometimento jejunoileal isolado (doença L4), ao passo, que 52,3% tinham acometimento ileocólico, 33,8%, acometimento colônico, e, 13,8% com doença ileal isolada.(60) Os achados clínicos do presente estudo e coortes prévias estão expostos na **tabela 16**.

Sete pacientes (10,9%) foram classificados com presença de DC perianal exclusiva, termo aplicado quando a inflamação luminal é ausente, porém, as características da doença perianal são condizentes com DC. As evidências científicas em relação a essa forma da doença ainda são escassas, e o diagnóstico, na maioria das vezes, é baseado no julgamento clínico. A identificação histológica do granuloma epitelióide no trajeto fistuloso é um critério diagnóstico independente, entretanto, esse achado é infrequente.(61) Estima-se que as manifestações perianais podem anteceder a DC luminal

em até 10% dos pacientes e que aproximadamente 5% tenham DC perianal exclusivo.(61,62,63,64)

Tabela 16. Comparação de características clínicas entre o presente estudo e coortes prévias.

	Chun <i>et al.</i> (2018) n=465	Xu <i>et al.</i> (2019) n= 139 pacientes	de Carvalho <i>et al.</i> (2021) n= 46 pacientes	Juliao-Baños <i>et al</i> (2022) n= 65 pacientes	Alves Martins <i>et al.</i> (2025) n= 64 pacientes
Sexo feminino	26,2%	23%	52,2%	38,4%	51,6%
Idade ao diagnóstico					
A1	14,8%	4,3%	NR	-	14,06%
A2	81,1%	85,6%	NR	-	75%
A3	4,1%	10,1%	NR	-	10,94%
Local de acometimento					
L1	15,7%	23,7%	NR	13,8%	6,25%
L2	14,6%	26,6%	NR	33,8%	45,31%
L3	69,7%	49,6%	NR	52,3%	35,5%
L4	20,6%	3,6%	NR	-	-
Comportamento					
B1	NR	51,8%	78,3%	15,4%	67,18%
B2	NR	48,2%	10,8%	27,7%	21,88%
B3	NR	8,6%	10,8%	56,9%	10,94%

A1 ≤ 16 anos; A2 17-40 anos; A3 > 40 anos; L1: ileal; 2: colônico; L3: ileocólico; L4: trato gastrointestinal superior; B1: não estenosante, não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante. NR: não reportado. Fonte: o autor.

Já em relação à presença de proctite, fator de risco sabidamente associado ao desenvolvimento de doença perianal (58,65), no presente estudo, a prevalência foi de 84,4%. Proctite teve uma associação significativa com a presença de desnutrição (100% no grupo de pacientes com desnutrição *versus* 78,7% no grupo sem desnutrição; $p = 0,038$).

A maioria dos pacientes do estudo não apresentava nenhuma comorbidade (66%) e o índice de comorbidades de Charlson foi negativo em 73% dos pacientes. Transtorno depressivo (11%) e HAS (9%) foram as condições mais prevalentes. À despeito de ter sido a comorbidade mais frequente, a porcentagem de pacientes acometidos por transtorno depressivo foi baixa, quando comparada com relatos prévios. Esse achado pode representar subdiagnóstico de transtorno depressivo na amostra estudada e necessidade de implementação de protocolos de rastreamento ativo de sintomas depressivos.

Li e colaboradores (2024) analisaram a prevalência de transtorno depressivo em um grupo de 123 pacientes com DC perianal fistulizante acompanhados no Hospital Universitário de Nanjing, na China. Setenta pacientes (56,9%) apresentavam sintomas depressivos, sendo que o grau de atividade da DC foi fator de risco independente para o diagnóstico de transtorno depressivo.(66) Mahadev e colaboradores (2011) conduziram pesquisa de sintomas autodeclarados de transtorno depressivo e ideação suicida entre pacientes com DC perianal. Dentre 130 pacientes convidados a participar do estudo, 69 pacientes (53%) responderam os questionários, sendo que, 73% descreveram sintomas depressivos e 13% relataram ideação suicida. Duração da doença, operações prévias, estoma e estenose de canal anal foram associados com a presença de sintomas depressivos.(67) Levando em consideração o impacto substancial da doença perianal na saúde psicológica, o grupo TOPCLASS, em diretriz recente (2025), recomendou rastreamento e tratamento de comorbidades psicológicas em todos os pacientes com DC perianal fistulizante.(68)

Em relação ao tabagismo, a prevalência do hábito foi de 12,5%, o que está alinhado com a literatura médica. Na coorte japonesa do iCREST-CD, foi reportada taxa de 15,3% de tabagismo nos pacientes com DC perianal.(53) Embora no presente estudo, tabagismo não tenha sido associado a desfechos negativos, há estudos prévios que demonstram que o hábito está associado a progressão mais rápida para formas estenosantes da doença e complicações perianais.(69,70)

Aproximadamente 20% dos pacientes no presente estudo apresentaram manifestações extraintestinais (MEIs) durante o seguimento. A manifestação mais comum foi a artropatia periférica, seguida pela espondilite anquilosante e pioderma gangrenoso. As MEIs são definidas como condições inflamatórias em paciente com DII que são localizadas fora do intestino e para as quais a patogênese pode ser dependente da extensão/translocação das respostas imunes intestinais, ou ser um evento inflamatório independente perpetuado pela DII ou compartilhar ambiente ou predisposição genética com a DII.(71) As MEIs podem ocorrer em até 50% dos pacientes com DII e mais comumente envolvem o sistema musculoesquelético, a pele, trato hepatobiliar e olhos.(72,73) No contexto da DC perianal, a presença de MEIs representa fator de risco para ocorrência de lesões perianais não-fistulizantes, como estenoses anorretais, úlceras, fissuras e plicomas.(74)

Com relação à história familiar de DIIs, apenas três pacientes (4,7%) relataram parentes de primeiro grau com diagnóstico de DIIs. Liava e colaboradores (2025) conduziram estudo transversal com inclusão de 265 pacientes com DIIs e encontraram que 16,4% dos pacientes com DC apresentavam história familiar de DIIs. Pacientes com história familiar demonstraram maior risco de hospitalizações por exacerbações da doença, demanda por terapia biológica, procedimentos cirúrgicos, MEIs e desenvolvimento de acometimento perianal.(75) Análise do registro espanhol de casos de DII, o ENEIDA (*Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*), que incluiu 6.200 pacientes com DC, sendo o componente familiar descrito em 14% dos casos, também reiterou que pacientes com história familiar têm maior chance de lesões perianais.(76)

Quanto ao grau de atividade da doença, a mediana do Índice de Harvey-Bradshaw foi de 7, sendo que 56% dos pacientes apresentavam atividade leve pelo índice. Yamamoto e colaboradores (2023), na condução da análise do registro japonês iCREST, também encontraram um valor de IHB baixo entre os pacientes com DC perianal e não houve diferença estatística em comparação ao grupo de pacientes sem doença perianal (média de IHB de $5,8 \pm 4,8$ vs $5,1 \pm 5,0$; $p = 0,256$). (53)

Na presente coorte, a mediana dos valores de PCR foi de 17 mg/L, com aproximadamente 90% dos pacientes apresentando valores maiores que 3 mg/L. A PCR é um marcador inflamatório de fase aguda, produzido principalmente no fígado, por estímulo da IL-6 e IL-1 β .(77) Além da produção hepática, a gordura mesentérica também

é fonte de produção de PCR na DC, sendo os adipócitos estimulados por gatilhos inflamatórios e bacterianos.(78) Na DC, a PCR tem sido utilizada na avaliação diagnóstica, monitoramento de atividade inflamatória, resposta ao tratamento e seguimento.(77) Níveis séricos elevados de PCR têm sido associados com pior prognóstico, maior risco para necessidade de procedimentos cirúrgicos e chance de reativação da doença após descontinuação de terapias medicamentosas.(78,79)

Considerando as características do acometimento perianal, 95,3% dos pacientes apresentavam fístulas complexas, conforme a classificação da *American Gastroenterological Association*, que define fístulas complexas como aquelas com trajetos fistulosos altos (interesfincterianos, transesfincterianos, extraesfincterianos, supraelevadores), podendo estar associadas a múltiplos orifícios externos, coleções, trajetos retovaginais, estenose de canal anal e proctite.(52,80) Os dados de literatura médica estimam que 70 a 80% das fístulas na DC são complexas.(81) A porcentagem mais elevada no presente estudo pode ser explicada pelo viés de seleção da amostra. Foram incluídos pacientes com fístulas sintomáticas crônicas, admitidos para posicionamento de sedenho de drenagem nos trajetos fistulosos, com o objetivo de terapia combinada com imunobiológicos. Por si só, a indicação de terapia combinada já denota que o paciente é portador de acometimento perianal complexo, visto que, para pacientes com fístulas simples e assintomáticas, a conduta expectante pode ser adotada.(12,82)

Na presente coorte, cerca de 45% das mulheres apresentavam também componente fistuloso anovaginal ou retovaginal associado. Estima-se que as fístulas retovaginais representem aproximadamente 9% dos episódios de fistulização na DC.(62) Essa forma de acometimento representa um desafio terapêutico, sendo caracterizada por altas taxas de recorrências.(83) O tratamento inicial deve ser focado na terapia medicamentosa, com vistas à indução de remissão da atividade inflamatória e criação de melhores condições para o reparo cirúrgico subsequente.(83,84)

A prevalência de manifestações perianais não-fistulizantes também foi elevada na coorte. Estenose anorretal ocorreu em 25% dos pacientes e úlceras perianais ocorreram em 17,2% dos casos.

Estenoses anorretais habitualmente são resultantes da inflamação crônica e geralmente ocorrem em fases mais tardias da DC.(85) A incidência cumulativa em 10 anos dessas lesões é de aproximadamente 6%.(74) De acordo com a classificação de

Cardiff, as estenoses são classificadas em S1 (reversíveis, com impacto clínico leve/moderado) e S2 (irreversíveis, com impacto clínico grave).(86) Proctectomia com estoma definitivo está indicada nos casos de estenoses associadas à colite refratária ao tratamento clínico, suspeita de malignidade associada ou em caso de falha às dilatações seriadas.(87)

As lesões ulcerosas primárias associadas a DC podem ser graduadas pela Classificação de Cardiff em U0 (ausência de lesões), U1 (fissuras ou úlceras superficiais) e U2 (úlceras profundas).(86) A incidência cumulativa ao longo de 10 anos do diagnóstico da DC é de aproximadamente 11% para fissuras anais e 7% para úlceras profundas.(74) As úlceras anais são lesões inflamatórias específicas da DC, podendo ser dolorosas, múltiplas, extensas e de caráter penetrante, gerando cavitações, destruição do complexo esfíncteriano, abscessos e estenose do canal anal.(85) Essas lesões são preditoras de mau prognóstico e cerca de 80% dos pacientes que apresentam úlceras com cavitações acabam necessitando de proctectomia e estoma definitivo.(85,88)

Aproximadamente 25% dos pacientes estavam em uso de salicilatos, majoritariamente, mesalazina. Os salicilatos não tem papel documentado na indução ou manutenção de remissão na DC perianal e as diretrizes atuais se posicionam contra o uso de salicilatos na DC, independente do grau de atividade ou localização do acometimento.(89) Apesar disso, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC, proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil, ainda engloba os salicilatos como opção de indução de remissão da DC com atividade inflamatória leve a moderada.(90)

Já quanto à corticoterapia, aproximadamente 11% dos pacientes estavam em uso de prednisona. Corticosteróides não são indicados no manejo da DC perianal,(18) entretanto, podem ser utilizados na indução de remissão de pacientes com doença luminal ativa moderada a grave.(89,82)

Quanto aos imunossuppressores, quase metade dos pacientes estava em uso de azatioprina. Devido ao seu lento início de ação, de cerca de 8 a 12 semanas, a azatioprina não é um agente efetivo de indução de remissão, mas, é recomendada na manutenção da remissão de pacientes com DC moderada a grave que realizaram indução com corticosteróides. Além disso, o uso da azatioprina é recomendado como terapia adjuvante aos anti-TNFs, visando reduzir o risco de desenvolvimento de anticorpos contra o infliximabe, melhorando os parâmetros farmacocinéticos da droga.(82)

Em relação ao emprego de imunobiológicos, todos os pacientes fizeram uso de terapia biológica durante o seguimento. Isso denota a recomendação estabelecida de emprego de imunobiológicos na indução da remissão da DC perianal fistulizante.(82)

Aproximadamente 95% dos pacientes estavam em uso de anti-TNFs, sendo o infliximabe, a molécula mais utilizada (54,7%). A predominância da terapia anti-TNF, e, particularmente do infliximabe, representa o domínio da molécula no contexto da doença perianal. Além de modular a inflamação mucosa, o TNF- α também regula a transição epitelial-mesenquimal em múltiplas vias durante o processo de formação dos trajetos fistulosos, o que explica a ação das drogas anti-TNFs na cicatrização das fístulas.(16)

O infliximabe, que consiste em um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico, tem se mostrado, por mais de duas décadas, eficaz no tratamento da DC e tem o conjunto de evidências mais robusto em relação à indução de cicatrização de fístulas.(16,91,92,93) O ACCENT II *trial* foi o marco divisório no uso da molécula para tratamento da DC perianal fistulizante, demonstrando taxa de cicatrização de fístulas na 54ª semana de 36% no grupo experimental versus 19% no grupo placebo ($p = 0,009$). (93)

O adalimumabe, que difere do infliximabe por ser uma molécula totalmente humanizada, foi utilizado por aproximadamente 39% dos pacientes. O CHARM *trial* foi o precursor do uso da molécula em pacientes com DC perianal e revelou taxa de cicatrização na 56ª semana de 33% no grupo experimental *versus* 13% no grupo placebo ($p = 0,016$). (94) Até o momento, não há nenhum ensaio clínico randomizado comparando a eficácia do infliximabe e do adalimumabe, entretanto, Aboursheid e colaboradores (2025) conduziram revisão sistemática e metanálise de seis estudos observacionais, englobando 590 pacientes com DC perianal (216 receberam adalimumabe e 374 receberam infliximabe), detectando que não houve diferença entre as moléculas quanto à efetividade no tratamento da DC perianal.(95)

Para além do consagrado uso das moléculas anti-TNFs no tratamento da DC perianal, o predomínio do seu emprego nesse estudo também representa a restrição de opções de imunobiológicos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde. Atualmente, o PCDT da DC prevê o uso apenas do infliximabe, adalimumabe e certolizumabe.(90) Isso representa um desafio para o tratamento de pacientes que já falharam ao uso de anti-TNFs. Na presente coorte, no início do acompanhamento, 13 pacientes (20,31%) já estavam em uso de uma segunda linha de terapia biológica. À despeito disso, destes,

apenas três pacientes tiveram acesso à moléculas que não as da classe anti-TNF (dois pacientes em uso de ustequinumabe e um paciente em uso de vedolizumabe).

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia as interleucinas 12 e 23 por meio da subunidade p40. Estudos multicêntricos retrospectivos têm demonstrado resposta clínica em 61% dos pacientes e cicatrização de fístulas em 31%.(96,97) Já o vedolizumabe é um antagonista da $\alpha 4\beta 7$ integrina, com ação seletiva no intestino, e sua eficácia no tratamento da doença fistulizante foi avaliada no GEMINI *trial*. A taxa de cicatrização de fístulas na 52ª semana foi de 33% no grupo experimental *versus* 11% no grupo placebo ($p = 0,021$). (98,99)

5.2. Avaliação do estado nutricional e prevalência de desnutrição

A prevalência de desnutrição, de 27%, segundo os critérios GLIM, foi relativamente baixa na coorte analisada, em comparação com outros estudos. Zhang e colaboradores (2022), em estudo que validou a aplicação dos critérios GLIM para diagnóstico de desnutrição em pacientes com DIIs, reportou prevalência de 69,5% de desnutrição em um grupo de 238 pacientes com DC.(100) Recentemente, Song e colaboradores (2025), conduziram análise retrospectiva de uma coorte de 386 pacientes com DC, em um centro chinês, descrevendo prevalência de desnutrição, segundo os critérios GLIM, de 73,6%. Especificamente no perfil de pacientes com acometimento perianal, que compreendeu 208 pacientes, a prevalência foi de aproximadamente 78%. (101) Bezzio e colaboradores (2024) conduziram estudo prospectivo com 96 pacientes com doença de Crohn, dentre os quais 15 apresentavam acometimento perianal, identificando prevalência de desnutrição de 16,7%. (102) A comparação da prevalência de desnutrição, segundo os critérios GLIM, entre coortes diversas é apresentada na **tabela 17**.

Tabela 17. Prevalência de desnutrição, segundo os critérios GLIM, em diversas coortes de pacientes com doença de Crohn.

Autor principal e ano de publicação	Número de participantes	Prevalência de desnutrição
Zhang <i>et al</i> (2022)	238 pacientes com DC	69,5%
Bezzio <i>et al</i> (2024)	96 pacientes com DC (15 com doença perianal)	16,7%
Song <i>et al</i> (2025)	208 pacientes com DC perianal	78%
Alves Martins <i>et al</i> (2025)	64 pacientes com DC perianal fistulizante	27%

DC: doença de Crohn; GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition. Fonte: o autor.

Os critérios GLIM foram propostos em 2016, visando determinar abordagem unificada para o diagnóstico da desnutrição.(48) À despeito de serem validados para uso em pacientes com DIIs, os critérios GLIM não são específicos para avaliação de pacientes com doença de Crohn, o que pode gerar falhas na determinação do estado nutricional.

De acordo com a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), desnutrição é definida como um estado resultante da falta de ingestão ou absorção de nutrientes que leva à alteração da composição corporal (diminuição da massa livre de gordura) e da massa celular corporal, levando à diminuição da função física e mental e ao comprometimento do resultado clínico da doença.(103) A própria ESPEN recomenda que pacientes com DIIs sejam rastreados para desnutrição no momento do diagnóstico e regularmente durante o acompanhamento, utilizando ferramentas de rastreamento validadas.(35)

Apesar das recomendações claras em relação à vigilância de pacientes com DIIs, há controvérsia em relação a melhor ferramenta para avaliar o estado nutricional. Comumente, parâmetros como IMC, perda de peso não-intencional, níveis séricos de albumina, anemia e outros marcadores laboratoriais têm sido utilizados como reflexos da desnutrição em pacientes com DIIs, embora nem sempre resultem em interpretações acuradas.(104,105)

Desnutrição também pode se expressar com sobrepeso, obesidade e sarcopenia.(28) Indivíduos com DIIs apresentam composição corporal alterada, dependendo da intensidade e duração do processo inflamatório, com tendência a apresentar redução da massa magra e aumento da obesidade ao longo do tempo.(106) Sendo assim, um olhar isolado sobre o IMC pode subestimar fatores essenciais como a composição corporal, força muscular e micronutrientes (zinco, magnésio, cálcio, ácido fólico, vitaminas A, B12, D, E e K), que, frequentemente estão alterados nos pacientes com DC.(105,107)

A albumina é um componente primário das proteínas plasmáticas, preservando a pressão osmótica plasmática e auxiliando no transporte de substâncias.(108) Os níveis séricos de albumina refletem a cadeia de síntese proteica hepática, distribuição plasmática e perda proteica, potencialmente representando o estado nutricional.(49) Entretanto, os níveis de albumina sérica tendem a ser alterados em condições inflamatórias, devido à redução pelo aumento da permeabilidade capilar, *clearance* e alterações da síntese hepática.(38,109) Adicionalmente, sua meia-vida é de aproximadamente 20 dias e não necessariamente representa o estado nutricional atual.(104) Apesar dessas desvantagens, hipoalbuminemia ainda é frequentemente utilizada como um marcador nutricional laboratorial em vários estudos.(39,38)

Já a anemia é considerada a manifestação extraintestinal mais comum em pacientes com DIIs e está principalmente associada à deficiência de ferro, doenças crônicas e origens mistas. A deficiência de ferro geralmente decorre da perda de sangue intestinal devido à mucosa ulcerada, à ingestão reduzida de fontes de ferro na dieta e à absorção prejudicada pela mucosa. Por outro lado, a anemia da doença crônica está associada à inflamação crônica, levando a distúrbios no metabolismo do ferro, à redução da produção de eritropoietina e à inibição da eritropoiese.(110) Frequentemente, há uma sobreposição entre deficiência de ferro e anemia de doença crônica. Consequentemente, aferições isoladas dos níveis de hemoglobina não são confiáveis para o diagnóstico de anemia ferropriva. O diagnóstico de deficiência de ferro requer a consideração do nível de atividade inflamatória e deve incluir avaliação do hemograma completo, níveis de ferritina, saturação de transferrina e proteína C-reativa.(35)

A contagem total de linfócitos também tem sido utilizada como marcador laboratorial do estado nutricional. Linfopenia pode representar escassez de proteínas e outros componentes nutricionais necessários para a geração dos linfócitos. Além de estar

correlacionada com desnutrição, linfopenia também afeta a função imunológica, aumentando o risco de infecções pela desregulação de citocinas, atividade celular, função fagocítica.(108,111)

No presente estudo, a média do IMC foi de 23,6 kg/m². Metade dos pacientes apresentaram alteração do IMC, sendo 15,6% com baixo peso e 34,4% com sobrepeso ou obesidade. Aproximadamente 35% dos indivíduos reportaram perda ponderal não intencional > 10% nos últimos três meses. Já hipoalbuminemia e anemia foram diagnosticadas em 28,1% e 64,1% dos pacientes, respectivamente. Os pacientes com diagnóstico de desnutrição, segundo os critérios GLIM, apresentaram valores significativamente menores de IMC ($19,7 \pm 4,15 \text{ Kg/m}^2$ *versus* $24,9 \pm 4,71 \text{ Kg/m}^2$; $p < 0,001$), e frequência mais elevada de perda ponderal > 10% nos últimos 3 meses (100% *versus* 10,6%; $p < 0,001$). Pacientes com desnutrição também apresentaram menores níveis séricos de albumina ($3,47 \pm 0,55 \text{ g/dL}$ *versus* $3,97 \pm 0,56 \text{ g/dL}$; $p = 0,002$) e de hemoglobina ($10,9 \pm 1,34 \text{ g/dL}$ *versus* $12,5 \pm 1,91 \text{ g/dL}$; $p = 0,003$). A média de contagem total de linfócitos também foi menor no grupo de pacientes com desnutrição, entretanto, sem representar significância estatística (1844 ± 766 *versus* 2027 ± 714 ; $p = 0,379$).

Xu e colaboradores (2019) conduziram análise retrospectiva de 139 pacientes com DC perianal fistulizante, atendidos no Hospital Universitário de Nanjing, na China. Baixo IMC (<18,5 Kg/m²) e história de perda ponderal foram reportados em 44,6% e 26,6%, respectivamente. Além disso, anemia foi encontrada em 38,8% e, hipoalbuminemia, em 23,7% dos pacientes.(37) A comparação entre os parâmetros nutricionais com o presente estudo é apresentada na **tabela 18**.

Tabela 18. Comparação entre os parâmetros nutricionais de duas coortes de pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

	Xu et al. (2019) n= 139 pacientes	Alves Martins et al. (2025) n= 64 pacientes
Baixo peso	44,6%	15,6%
Perda ponderal não intencional	26,6%	35%
Hipoalbuminemia	23,7%	28,1%
Anemia	38,8%	64,1%

Fonte: o autor.

Variações do IMC e da composição corporal têm sido associadas com outras características clínicas e desfechos de pacientes com DC. Ndzo e colaboradores (2024) conduziram análise retrospectiva do estado nutricional de 8.797 pacientes com DC por meio de avaliação do IMC. Pacientes com fenótipos estenosantes e fistulizantes tiveram maior frequência de $\text{IMC} < 25\text{kg/m}^2$ e, na análise multivariada, IMC foi negativamente associado com o comportamento estenosante. Isso pode representar a mudança do comportamento alimentar determinado pelos sintomas pós-prandiais desencadeados pela presença de estenoses intestinais.(112)

Baixo peso também parece ser associado com fístulas perianais crônicas e recorrentes em crianças recém-diagnosticadas com DC. Análise da *Pediatric IBD Collaborative Group Registry Database*, um registro americano multicêntrico e prospectivo, revelou que de 276 pacientes com DC perianal, 15% apresentavam lesões perianais nos primeiros 30 dias do diagnóstico. Pacientes com doença fistulizante crônica apresentaram IMCs significativamente mais baixos do que os que tiveram remissão da doença perianal.(113)

No presente estudo, a prevalência de obesidade foi de aproximadamente 7,8%, valor inferior à prevalência estimada em adultos brasileiros, que é de 20%.(114) Entretanto, quando se fala em sobrepeso, a prevalência na amostra estudada foi de 26,6%. Estudo multicêntrico transversal conduzido em três estados do Nordeste brasileiro demonstrou que dentre 178 pacientes com DC, 71 (39,9%) apresentavam peso normal, 23 (12,9%) estavam com baixo peso, 50 (28,1%) estavam com sobrepeso e 34 (19,1%) eram obesos.(115) As trajetórias ao longo do tempo de desnutrição e obesidade no Brasil têm apresentado o clássico padrão de “X” da transição nutricional, com escalada da prevalência de obesidade e redução da desnutrição.(116) Ao redor do mundo, os valores reportados de IMC em indivíduos com DIIs também têm passado por uma transição, com cerca de 15%-40% de obesidade e 25-40% de sobrepeso.(117) A média do IMC de pacientes com DC aumentou de $20,8\text{ kg/m}^2$ em 1992 para 27 kg/m^2 em 2001.(118)

Assim como o baixo peso, obesidade também pode influenciar o curso da DC.(119) O tecido adiposo tem funções endócrinas e imunológicas que influenciam a evolução do processo inflamatório. Citocinas produzidas no tecido adiposo mesentérico são aparentemente cruciais na patogênese da DC.(120) Indivíduos obesos com DC têm maior risco de apresentar manifestações extraintestinais, 2,9 vezes mais chances de

necessidade de abordagens cirúrgicas, apresentando também uma chance 2,5 vezes maior de complicações pós-operatórias.(121,122,123)

Na doença perianal, pacientes obesos apresentam tendência mais elevada e precoce de desenvolvimento de abscessos e fístulas anais.(124) Além disso, análises de ressonâncias nucleares magnéticas de pacientes com DC perianal fistulizante demonstram que indivíduos com fístulas anais com sinais mais pronunciados de atividade apresentam maior densidade de gordura visceral.(125)

O desenvolvimento de uma ferramenta de avaliação nutricional que considere as peculiaridades das DIIs parece ser um caminho natural nessa área de pesquisa. A **Tabela 19** resume algumas ferramentas de rastreamento nutricionais específicas para pacientes com DIIs.

Jansen e colaboradores (2016) propuseram uma ferramenta de triagem chamada “*Malnutrition Inflammation Risk Tool*” (MIRT), com base no IMC, perda ponderal não intencional ao longo de 3 meses e proteína C-reativa. Os pesquisadores avaliaram 55 pacientes com DC em remissão, e a ferramenta de triagem previu com sucesso desfechos clínicos como exacerbações da doença, hospitalizações e abordagens cirúrgicas. No entanto, a ferramenta requer validação em populações maiores e mais diversas, incluindo aquelas com quadros de doença ativa.(126)

Outro exemplo de ferramenta de triagem nutricional desenvolvida especificamente para DII é a “*Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease–Nutrition Risk Tool*” (SaskIBD-NR). A SaskIBD-NR avalia quatro componentes: sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), perda de peso não intencional, anorexia e restrições alimentares. No estudo inicial, 110 pacientes com DII foram rastreados usando a SaskIBD-NR, que demonstrou maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do que a “*Malnutrition Universal Screening Tool*” (MUST). Entre a população avaliada, 14,7% apresentavam doença perianal.(127)

Em paralelo, Fiorindi e colaboradores (2021) propuseram ferramenta de triagem para pacientes com DII que necessitam de abordagem cirúrgica, o “*IBD Nutritional Screening Tool*” (NS-IBD). Essa ferramenta se baseia no IMC, perda de peso, sintomas gastrointestinais, presença de ileostomia e histórico cirúrgico prévio. Eles constataram que a ferramenta NS-IBD apresentou maior sensibilidade na triagem de desnutrição, em

comparação com SASKIBD-NR, MUST, “*Malnutrition Sreening Tool*” (MST), NRS-2002 e MIRT.(128)

Wall e colaboradores (2023) propuseram uma ferramenta centrada no paciente, validada para uso digital em ambiente ambulatorial, que permite a autotriagem nutricional. O estudo envolveu 282 pacientes com DIIs, dos quais 175 tinham DC, mas a porcentagem de doença perianal não foi descrita. A ferramenta “*IBD-specific nutrition self-screening*” (IBD-NST) avalia os seguintes componentes: IMC, perda de peso, sintomas de DIIs e preocupações nutricionais. Entre a população analisada, a ferramenta identificou 30% dos pacientes com risco nutricional moderado ou alto. Uma das possíveis vantagens dessa nova ferramenta é a capacidade de identificar pacientes com risco nutricional que provavelmente se beneficiam de avaliação e intervenção dietética especializada.(129)

Tabela 19. Ferramentas de rastreamento nutricional específicas para pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

Ferramenta de rastreamento nutricional	
SaskIBD-NR	1- Você tem tido náuseas, vômitos, diarreia ou perda de apetite por mais de duas semanas? 2- Você perdeu peso no último mês? Se sim, quanto você perdeu? 3- Você tem comido menos por causa de apetite reduzido? 4- Você tem evitado algum alimento ou grupo de alimentos?
IBD-NST	1- Calcule seu IMC. 2- Calcule a perda de peso. 3- Você está tendo alguma crise de sintomas? Tem alguma restrição dietética? 4- Some as pontuações de cada pergunta. 5- Se risco nutricional → nutricionista
MIRT	1- IMC 2- Perda ponderal nos últimos 3 meses 3- Proteína C reativa
NS-IBD	1- IMC 2- Perda ponderal não intencional 3- Diarreia crônica ou ileostomia 4- Outros sintomas gastrointestinais 5- Operações prévias para DIIs

IBD-NST: *IBD-specific nutrition self-screening*; IMC: índice de massa corporea; MIRT: *Malnutrition Inflammation Risk Tool*; NS-IBD: *IBD Nutritional Screening Tool*; SaskIBD-NR: *Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease–Nutrition Risk Tool*. Fonte: o autor.

5.3.Desfechos clínicos na DC perianal fistulizante

5.3.1. Cicatrização de fístulas

A taxa de cicatrização de fístulas no estudo foi de 37,5%. Pacientes com desnutrição tiveram frequências menores de cicatrização em relação aos pacientes sem desnutrição, entretanto, apesar de aparente relevância clínica, essa diferença não resultou em significância estatística (17,6% vs 44,7%; $p = 0,078$). Na análise univariada, IHB > 7 (OR 4,09; IC 1,18-14,15; $p = 0,026$) e anemia (OR 3,54; IC 1,21-10,39; $p = 0,021$) foram fatores de risco para persistência da fístula, entretanto, na análise multivariada as variáveis não mantiveram a significância estatística.

Apenas 9 pacientes (14%) realizaram reparos cirúrgicos definitivos, com emprego de fistulotomia em 5 pacientes e avanço de retalho em 4 pacientes. Todos os pacientes que realizaram fistulotomia tiveram cicatrização das fístulas durante o acompanhamento. Quatro pacientes realizaram avanço de retalho endorretal. Uma paciente teve recorrência precoce da fístula. Outra paciente teve recorrência após um ano de procedimento, sendo submetida a novo avanço de retalho endorretal, com cicatrização do trajeto fistuloso e ausência de recorrência durante o procedimento.

As taxas de cicatrização de fístulas perianais complexas após fistulotomia ou fistulectomia, no contexto da DC, variam de 47,9% a 90,3%.(130) As diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) recomendam que a seleção de pacientes para realização de fistulotomia seja cuidadosa. Idealmente, o procedimento deve ser realizado em pacientes com fístulas simples (superficiais, interesfincterianas ou transesfincterianas baixas), na ausência de proctite ou sinais de atividade luminal.(84)

Já o avanço de retalho endorretal é uma opção técnica para pacientes com fístulas complexas, sendo empregado nos casos com orifício interno único, na ausência de proctite ou estenose anorretal.(84) Stellingwerf e colaboradores (2019) conduziram revisão sistemática e metanálise comparando avanço de retalho e LIFT no tratamento de fístulas associadas à DC. O trabalho englobou 64 pacientes e não houve diferença na taxa de cicatrização de trajetos entre as duas técnicas (61% para avanço de retalho *versus* 53% para LIFT). Entretanto, as taxas de incontinência fecal foram maiores após realização de avanço de retalho (7,8% *versus* 1,6%).(131)

Na presente coorte, chama a atenção o baixo número de pacientes que passou por reparos cirúrgicos definitivos. Isso pode refletir a mudança de recomendações das

diretrizes de manejo de fístulas anorretais ao longo do estudo e a heterogeneidade de condutas dos cirurgiões e gastroenterologistas envolvidos no cuidado dos pacientes. Além disso, a coorte apresentou taxa elevada de proctite associada (84,4%), fator que contraindica a realização de reparos definitivos.(68) Adicionalmente, uma vez que o sedenho é mantido cronicamente, cicatrização e remissão dos trajetos fistulosos não podem ser alcançados, pois, o próprio sedenho perpetua o trajeto fistuloso.

Os dados da literatura médica acerca da cicatrização de fístulas com a aplicação da terapia combinada são heterogêneos. Fatores que contribuem para essa diversidade são as diferentes definições de desfechos utilizadas e as variações de imunobiológicos e abordagens cirúrgicas realizadas. Muitos estudos consideram a ausência de drenagem pelo trajeto como critério de cicatrização, outros, utilizam o desaparecimento do orifício externo. Já alguns estudos, consideram a cicatrização radiológica do trajeto.

O *PISA-II trial*, estudo multicêntrico realizado em nove hospitais holandeses e em um hospital italiano, alocou pacientes de acordo com a preferência de tratamento, em dois grupos, sendo um com sedenho de drenagem por seis semanas e terapia anti-TNF por um ano, e, o outro de reparo cirúrgico (LIFT ou avanço de retalho) após 8-12 semanas de sedenho de drenagem e 6-10 semanas de terapia anti-TNF. O tempo mediano de seguimento foi de 5,7 anos. Cicatrização radiológica foi mais frequente no grupo de reparo cirúrgico (42% vs 18%; $p = 0,014$), entretanto, não houve diferença significativa quanto à cicatrização clínica (72% vs 62%; $p = 0,18$). (132)

Yassin e colaboradores (2014) conduziram revisão sistemática que englobou vinte e quatro estudos. Oito estudos compararam a terapia combinada com a terapia única (medicamentosa ou cirúrgica), englobando uma população de 797 pacientes. A taxa de cicatrização nos estudos incluídos variou de 0 a 100%, entretanto, a taxa global foi de 52%. (133)

Haennig e colaboradores (2015) conduziram análise da eficácia da terapia combinada em uma coorte de 81 pacientes com DC perianal fistulizante, sendo 71 com fístulas complexas. Após um tempo médio de seguimento de 64 meses, a taxa de cicatrização de fístula foi de 75,3%. Sexo feminino, estenose anorretal, fístula retovaginal e fístula complexa foram fatores de risco independentes para falha ao tratamento. (134)

Braithwaite e colaboradores (2017) conduziram revisão sistemática, que incluiu 13 estudos, avaliando fatores prognósticos relevantes para o tratamento da DC perianal

fistulizante. Variantes dos genes NOD2/CARD15, duração da doença fistulizante, fistulas complexas, proctite e doença com acometimento colônico foram identificados como possíveis marcadores de desfechos negativos.(135)

Azzam e colaboradores (2019) avaliaram de maneira retrospectiva os dados de 61 pacientes com DC perianal fistulizante tratados com anti-TNFs (infiximabe ou adalimumabe), com o objetivo de determinar a frequência de cicatrização do trajeto fistuloso por ressonância nuclear magnética. Vinte e sete pacientes (44,4%) tiveram resposta completa ao tratamento, dez pacientes (16,3%) tiveram resposta parcial e vinte e quatro (39,3%) não tiveram resposta. Baixo IMC foi fator preditor de persistência dos trajetos fistulosos.(136)

Baixo IMC também é associado com acometimento perianal crônico e recorrente em crianças recém diagnosticadas com DC. Análise de dados da “*Pediatric IBD Collaborative Group Registry Database*” um registro americano prospectivo e multicêntrico, revelou que, de um grupo de 276 pacientes com DC, 41 apresentavam lesões perianais ao diagnóstico, sendo 28 com fistulas. Houve cicatrização das fistulas no primeiro ano após o diagnóstico em 20 pacientes, mas, 8 pacientes persistiram com trajetos fistulosos. A comparação entre os grupos, segundo os desfechos da doença, revelou que baixo IMC foi associado com maior frequência de fistulas crônicas.(113)

5.3.2. Procedimentos cirúrgicos locais adicionais

Durante o acompanhamento, 35 pacientes (54,7%) necessitaram de abordagens cirúrgicas locais adicionais para tratamento das fistulas. Vinte e seis pacientes passaram por novos procedimentos para curetagem dos trajetos fistulosos e reposicionamento de sedenhos. Nove pacientes realizaram reparos cirúrgicos definitivos (cinco pacientes realizaram fistulotomia e quatro pacientes realizaram avanço de retalho). Pacientes com desnutrição tiveram menor frequência de necessidade de procedimentos cirúrgicos locais (35,3% versus 61,7%; $p = 0,061$), entretanto, sem significância estatística.

Alessandroni e colaboradores (2013) conduziram análise retrospectiva de pacientes com DC perianal fistulizante que realizaram exame proctológico sob anestesia no Hospital San Camillo Forlanini, na Itália, entre 1980 e 2012. Duzentos e dez pacientes foram avaliados, com um seguimento médio de 6 anos, e, 58% necessitaram de dois ou

mais reparos locais para tratamento das fístulas. O risco para desfechos negativos (derivação de trânsito ou proctectomia) esteve independentemente associado com localização colônica da doença e necessidade de mais de um procedimento cirúrgico para tratamento da fístula.(137)

Coorte multicêntrica sul-coreana, que englobou 14 hospitais, analisou fatores de risco para reoperações em pacientes com DC perianal. Dentre 227 pacientes, 64 (28,2%) realizaram pelo menos uma reoperação. Análise multivariada revelou que idade ao início das manifestações menor que 20 anos, história de operação abdominal e tipo da primeira abordagem perianal (incisão e drenagem *versus* fistulotomia) foram fatores de risco independentes para necessidade de reoperação perianal.(138)

O *PISA trial*, estudo multicêntrico, prospectivo, que englobou dezenove centros europeus, randomizou pacientes com DC perianal para três grupos: 1) sedenho de drenagem crônico, 2) anti-TNF, 3) reparo cirúrgico precedido de indução com anti-TNF. Antes da randomização, todos os pacientes foram submetidos a posicionamento de sedenho de drenagem e receberam ciclo de duas semanas de antibióticos. Além disso, 6-mercaptopurina foi utilizada como terapia adjuvante. O estudo randomizou 44 pacientes e foi interrompido precocemente devido análise de futilidade. O sedenho crônico resultou em taxas mais elevadas de reintervenções (10/15, versus 6/15 no grupo anti-TNF, versus 3/14 no grupo de reparo cirúrgico; $p = 0,02$). (139)

Análise da base de dados do Swiss IBD Cohort Study Group, incluindo 365 pacientes com fístulas perianais, que realizaram 576 procedimentos cirúrgicos, revelou que 39,7% dos pacientes necessitaram de mais de uma abordagem cirúrgica em uma mediana de seguimento de 7,5 anos. Pacientes que realizaram posicionamento de sedenho, como primeira abordagem, precisaram de reoperações em 48% dos casos. Já dentre os pacientes que realizaram fistulectomias como operação índice, 31% necessitaram de reabordagens.(140)

5.3.3. Procedimentos cirúrgicos abdominais

Trinta pacientes (46,9%) necessitaram de pelo menos uma abordagem cirúrgica abdominal para tratamento da DC durante o seguimento. A proporção de abordagens cirúrgicas abdominais foi maior no grupo de pacientes com desnutrição (70,59% *versus*

38,30%; $p = 0,022$). Na análise univariada, desnutrição foi fator de risco para necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais (OR 3,867; IC 1,167-12,81; $p = 0,027$), entretanto, a significância estatística não se manteve na análise multivariada (OR 0,157; IC 0,003-7,910; $p = 0,355$). Fenótipo estenosante (OR 129,40; IC 4,70 – 3.561,89; $p = 0,004$), perda ponderal (OR 112,19; IC 1,60 – 7.881,63; $p = 0,030$), e, anemia (OR 23,15; IC 1,06 – 507,72); $p = 0,046$) foram caracterizados como fatores de risco independentes para necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais relacionadas ao tratamento da DC.

À despeito de a variável desnutrição não ter demonstrado ser fator de risco independente para abordagens cirúrgicas abdominais, perda ponderal e anemia apresentaram significância estatística. Isso reflete que o estado nutricional pode influenciar esse desfecho.

Não gera surpresa o fato do fenótipo estenosante também ter sido fator preditor de operações abdominais. Estenoses têm sido descritas como a principal indicação de abordagens cirúrgicas abdominais em pacientes com DC.(141) Estudo descritivo que avaliou 295 pacientes com DC, com diagnóstico entre janeiro de 2001 e dezembro de 2018, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – SP, detectou que 155 pacientes realizaram ressecções cirúrgicas. Estenoses representaram 44,5% das indicações cirúrgicas. Tabagismo, tempo de doença, acometimento ileocólico, comportamento estenosante e comportamento fistulizante foram associados com a necessidade de ressecção cirúrgica.(142)

Em metanálise que incluiu doze estudos populacionais, Tsai e colaboradores (2022) reportaram que 6,4% dos pacientes com DC perianal necessitaram de abordagens cirúrgicas abdominais de grande porte durante o acompanhamento. Entretanto, o próprio autor relata que houve diferenças, nos estudos incluídos, acerca da definição de operação de grande porte. O risco cumulativo para qualquer tipo de abordagem cirúrgica, abdominal ou perineal, 10 anos após o diagnóstico foi de 69,4%(58)

Coorte dinamarquesa, que incluiu indivíduos acima de 18 anos de idade diagnosticados com DC entre 1997 e 2015, avaliou dados de 9.379 pacientes com DC, sendo 1.812 com DC perianal. 42,8% dos pacientes com DC perianal passaram por operações abdominais durante o acompanhamento, ao passo que 29,4% dos pacientes sem acometimento perianal necessitaram de abordagens cirúrgicas abdominais ($p < 0,001$).

Análise multivariada demonstrou que acometimento perianal foi fator de risco independente para a necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais.(143)

5.3.4. Troca de terapia biológica

Vinte e cinco pacientes (39,1%) necessitaram de troca de terapia biológica, durante o acompanhamento. Nesse contexto, ustekinumabe (10 pacientes) e adalimumabe (8 pacientes) foram os imunobiológicos mais prescritos. Idade ao diagnóstico < 29 anos (OR 7,17; IC 1,26 – 40,90; $p = 0,027$) e hipoalbuminemia (OR 7,21; IC 1,21 – 42,92; $p = 0,030$) foram fatores de risco independentes para a necessidade de troca de terapia biológica durante o seguimento. A razão da troca da terapia biológica não foi investigada nesse estudo.

O achado de hipoalbuminemia como fator preditor para troca de imunobiológico durante o seguimento está alinhado com os dados da literatura médica. Níveis baixos de concentração sérica de albumina são marcadores de processos patológicos, como desnutrição e inflamação, estando ligados a desfechos negativos em várias condições.(109) Em pacientes em terapia com infliximabe, hipoalbuminemia é associada com taxas elevadas de falha terapêutica, tanto por ausência de resposta primária, como por perda secundária de resposta. Isso pode ser explicado pelo aumento do *clearance* da droga, redução dos níveis séricos e elevação de anticorpos antidroga.(144,145)

Um outro exemplo da importância dos níveis séricos de albumina está na colite aguda grave, onde hipoalbuminemia está associada a índice mais elevado de falha à corticoterapia e terapias de resgate, sendo preditor de colectomia.(144,146)

Pacientes mais jovens também têm sido identificados como de pior prognóstico em relação à DC.(82) Em análise de coorte de 1526 pacientes com DC, Beaugerie e colaboradores (2006) identificaram que idade < 40 anos e presença de acometimento perianal ao diagnóstico foram fatores preditores de mau prognóstico (hospitalizações, dependência de uso de corticóides, sintomas crônicos e debilitantes, abordagens cirúrgicas).(147)

À despeito da recomendação do uso das moléculas anti-TNFs, especialmente, do infliximabe, como primeira linha de terapia biológica, no tratamento da DC perianal, os dados sobre a efetividade das segundas e terceiras linhas de tratamento são limitados.

Entretanto, o ustequinumabe parece estar associado a eficácia mais elevada em comparação com outras terapias.(148)

Dados do grupo de estudo francês, o GETAID (*Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif*), resultantes de análise multicêntrica e retrospectiva de 207 pacientes com DC perianal com exposição prévia a outros biológicos (99% a pelo menos um anti-TNF e 28% ao vedolizumabe), demonstraram que aproximadamente 39% dos pacientes alcançaram sucesso clínico (ausência de drenagem pela fístula e ausência de úlceras ao exame físico) com a introdução do ustequinumabe.(148) O mesmo grupo conduziu análise em relação ao uso do vedolizumabe em uma coorte com predomínio de pacientes previamente expostos a pelo menos um agente anti-TNF. A taxa de sucesso clínico foi de 22,5%.(149)

Shani e colaboradores (2025), recentemente publicaram os resultados da análise retrospectiva de uma coorte multicêntrica, envolvendo 23 centros europeus e canadenses, e englobando 486 pacientes com DC perianal que tinham sido previamente tratados com anti-TNFs como primeira linha de tratamento (infliximabe em 66,4% e adalimumabe em 33,6%). No grupo de pacientes que recebeu segunda linha de tratamento, a resposta clínica ocorreu em 79,5% dos pacientes tratados com ustequinumabe, 58,9% dos tratados com vedolizumabe (OR 4.47, $p < 0,001$) e 48,7% dos tratados com outra droga anti-TNF (OR 5.29, $p < 0,001$). Na terceira linha de tratamento, o ustequinumabe também demonstrou taxas estatisticamente significativas de resposta clínica em relação ao vedolizumabe e outros anti-TNFs.(150)

O upadacitinibe, que consiste em um inibidor da *janus* quinase (JAK), tem demonstrado ser uma boa opção para pacientes com DC perianal e exposição prévia a outros biológicos. Análise *post-hoc* de dois ensaios clínicos de indução, o U-EXCEL e o U-EXCEED, e, um ensaio clínico de manutenção, o U-ENDURE, revelou que pacientes no grupo experimental tiveram taxas significativamente mais elevadas de resolução da drenagem e cicatrização das fístulas.(151,152)

5.3.5. Derivação de trânsito intestinal

A derivação do trânsito intestinal representa a formação de uma ileostomia em alça ou colostomia em alça, sendo uma tentativa de obter resposta clínica e cicatrização

dos trajetos fistulosos, evitando assim a realização da proctectomia, que é considerada a opção cirúrgica definitiva para a DC perianal fistulizante.(153)

No presente estudo, derivação de trânsito intestinal foi mais frequente no grupo de pacientes com desnutrição (47,1% *versus* 25,5%; $p = 0,101$), entretanto, essa diferença não alcançou significância estatística. Fenótipo fistulizante foi o único fator preditor associado ao risco de derivação de trânsito intestinal (OR 10,76; IC 1,02 – 113, 61; $p = 0,048$).

Vinte pacientes (31,3%) foram submetidos a derivação de trânsito intestinal devido refratariedade ao tratamento da doença perianal. Dentre esses pacientes, apenas dois tiveram controle da doença perianal e realizaram reversão do estoma, sem recorrência das lesões perianais, contabilizando uma taxa de sucesso de 10%. Quinze pacientes realizaram proctectomia (75%) e três pacientes ainda continuam com estomas em alça.

Singh e colaboradores (2015) conduziram revisão sistemática e metanálise sobre o papel da derivação de trânsito no manejo da DC perianal. Dezesesseis trabalhos foram incluídos, englobando um total de 556 pacientes. A análise revelou que 63,8% dos pacientes tiveram melhora clínica após a derivação intestinal. Tentativa de reversão do estoma ocorreu em 34,5% dos casos. Dos pacientes que realizaram reconstrução de trânsito, 26,5% realizaram nova derivação intestinal. Tipicamente, a recorrência dos sintomas ocorreu precocemente, cerca de 2 a 6 meses após a reversão do estoma. A necessidade de proctectomia por falha ao tratamento com derivação temporária do trânsito intestinal foi de 41,6%. Apenas 16,6% dos pacientes que realizaram derivação de trânsito intestinal com intuito temporário conseguiram reversão do trânsito intestinal, sem retorno dos sintomas. Proctite foi o principal fator associado com refratariedade ao tratamento.(154)

Metanálise subsequente sobre o tema foi publicada em 2025 por Hartley e colaboradores, dessa vez, com inclusão de 17 estudos, que englobaram 714 pacientes com DC perianal fistulizante. Derivação de trânsito intestinal resultou em melhora clínica em 65% dos casos. Reconstrução de trânsito intestinal ocorreu em 29% dos pacientes, entretanto, 10% necessitaram de nova derivação. A taxa de proctectomia foi de 37%. Fatores associados com o sucesso da derivação de trânsito foram a ausência de envolvimento retal e doença luminal quiescente.(155)

5.3.6. Proctectomy

Quinze pacientes (23,4%) realizaram proctectomia e estoma definitivo. A ocorrência de proctectomia foi significativamente mais elevada no grupo de pacientes com desnutrição (47,06% versus 14,89%; $p = 0,007$). Na análise multivariada, desnutrição (OR 7,7; IC 1,2-48,3; $p = 0,03$) foi identificada como fator de risco independente para proctectomia durante o seguimento.

Considerando os limites da revisão bibliográfica realizada no presente estudo, esse parece ser o primeiro trabalho a relacionar desnutrição como fator de risco para necessidade de proctectomia em pacientes com DC perianal fistulizante.

A proctectomia é considerada o tratamento definitivo para pacientes com DC perianal fistulizante, sendo indicada nos casos com destruição perineal irreversível, refratariedade à derivação temporária do trânsito intestinal e nas situações onde os sintomas limitam a qualidade de vida de maneira marcante.(12)

Aaltonen e colaboradores (2019) conduziram análise retrospectiva de 125 pacientes com DC de acometimento colônico e/ou anorretal, que realizaram ressecções intestinais, entre 2006 e 2016, no Hospital Universitário de Helsinque. Proctectomia foi realizada em 36 pacientes (28,8%). Os fatores de risco independentemente associados à proctectomia foram sexo feminino, duração da doença e acometimento perianal.(156)

Galandiuk e colaboradores (2005) avaliaram fatores preditores para estoma definitivo em 86 pacientes com DC perianal. No grupo, quarenta e dois pacientes (49%) necessitaram de estoma definitivo. Presença de acometimento colônico e estenose anorretal foram fatores preditores independentes para o desfecho.(157)

Chama a atenção o fato de o comportamento intestinal fistulizante ter sido associado a maior risco de derivação de trânsito intestinal e proctectomia nessa coorte. Zhan e colaboradores (2024) avaliaram desfechos da doença perianal fistulizante em uma coorte chinesa de 504 pacientes com DC, dos quais 136 (27%) apresentavam lesões perianais ao final do acompanhamento mediano de 10 anos. Dentre os pacientes com acometimento perianal, 104 pacientes (76,5%) necessitaram de abordagens locais das fístulas, sendo posicionamento de seton em 17 pacientes, fistulotomia em 67 e fistulectomia em 37. Trinta e seis pacientes, ou seja, 26,5% dos pacientes com DC perianal, evoluíram com lesões persistentes. Análise multivariada revelou que o

comportamento intestinal fistulizante foi associado com a incidência de lesões perianais durante o seguimento. Além disso, o fenótipo penetrante também foi associado com maior risco de fistulotomia e fistulectomia, e, também, com lesões perianais refratárias, predizendo um pior prognóstico.(158) Apesar de a publicação não ter explorado desfechos como derivação de trânsito intestinal e proctectomia, espera-se que pacientes com lesões perianais refratárias evoluam mais frequentemente com necessidade dessas abordagens.

Na coorte do presente estudo, dentre os pacientes que realizaram proctectomia, ileostomia terminal foi o estoma realizado em 11 pacientes (73,33%) e colostomia terminal em quatro pacientes (26,67%). Recorrência ileal ocorreu em dois pacientes com ileostomia e em um paciente com colostomia. Todos necessitaram de abordagem cirúrgica. Nenhum paciente apresentou recorrência periestomal.

Há divergência na literatura médica acerca do tipo de estoma a ser adotado após proctectomia. Esse debate surge do relato de recorrência da doença no cólon remanescente nos casos de proctectomia isolada.(159) As razões para preservação de parte do cólon e escolha de uma colostomia em detrimento da ileostomia incluem menor débito da colostomia, o que evita desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e disfunções renais, menor risco de dermatite periestomal e presunção de uma melhor qualidade de vida.(160) Por outro lado, historicamente, colostomias terminais têm sido associadas a taxas elevadas de recorrência da DC.(161)

De Buck van Overstraeten e colaboradores (2013) analisaram retrospectivamente 10 casos consecutivos de pacientes com DC perianal refratária ao tratamento clínico, que realizaram proctectomia com dissecação interesfincteriana e confecção de colostomia terminal. Recorrência no cólon proximal foi evidenciada em nove pacientes, e totalização da colectomia foi necessária em 50% dos casos.(160) Em oposição, Lightner e colaboradores analisaram dados de 63 pacientes que realizaram proctectomia com colostomia terminal, reportando que 14 (22,2%) apresentaram recorrência clínica e três (4,76%) necessitaram de totalização da colectomia.(159)

5.4.Limitações

O presente estudo envolve análise retrospectiva e observacional de uma coorte, fato que impõe algumas limitações e vieses inerentes ao desenho epidemiológico. Dentre eles, é possível citar a dificuldade em assegurar a qualidade dos dados coletados dos prontuários médicos e o controle de fatores confundidores. A formação da casuística também pode ter sofrido viés de seleção, visto que o estudo foi realizado em centros de referências, que, teoricamente, recebem pacientes com maior perfil de complexidade.

O tamanho da amostra, à despeito da inclusão dos dois principais centros de referência em tratamento de DIIs do Distrito Federal, é pequeno. Isso pode explicar a ausência de significância estatística em algumas associações e a potencial presença do erro tipo II.

Nenhuma classificação endoscópica foi avaliada no estudo devido a heterogeneidade das descrições dos laudos de colonoscopia nos centros hospitalares incluídos.

Ademais, é notório que o estado nutricional pode apresentar flutuações durante o curso da doença, sendo influenciado pela atividade inflamatória, ocorrência de complicações e respostas aos tratamentos implementados. Sendo assim, a escolha do “ponto zero” para determinação da variável de exposição é sujeita a discussão. Por conveniência na formação da amostra e necessidade de estabelecer homogeneidade no momento da coleta da variável de exposição, no presente estudo os pacientes foram selecionados na primeira admissão hospitalar para posicionamento de sedelhos de drenagem. Tal fato pode ter excluído da amostra, pacientes com fístulas simples ou com acometimento perianal não diagnosticado, que iniciaram terapia biológica e evoluíram com cicatrização dos trajetos fistulosos, sem a necessidade de intervenção cirúrgica. Adicionalmente, o tempo de uso da terapia biológica e o intervalo entre o posicionamento dos sedelhos e o início da terapia biológica não foram explorados.

Além disso, os critérios de avaliação nutricional propostos pela GLIM não são específicos para pacientes com DC, não sendo possível excluir a ocorrência de subdiagnóstico de desnutrição na coorte. É necessário relatar também que não houve nenhuma avaliação de massa muscular ou composição corporal nos pacientes incluídos no estudo, entretanto, tal limitação não parece ter afetado a avaliação dos critérios GLIM,

pois, todos os pacientes triados como em risco nutricional de acordo com o NRS-2002, fecharam critérios para desnutrição pelo GLIM.

A subclassificação da desnutrição pelos critérios GLIM, em moderada e grave, não foi utilizada devido ao tamanho amostral, o que gera a indagação se os pacientes com desnutrição grave teriam piores desfechos do que os pacientes com desnutrição moderada.

Quinze cirurgiões estiveram envolvidos na realização dos procedimentos de posicionamento de sedenho. No entanto, aproximadamente 75% dos procedimentos foram realizados por apenas dois cirurgiões. Deve ser reconhecido que variações na técnica podem ter afetado os desfechos. Além disso, o tempo para retirada dos sedenhos e a cicatrização radiológica dos trajetos fistulosos também não foram explorados.

6. CONCLUSÃO

Desnutrição foi identificada como fator de risco independente para a necessidade de proctectomia em pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante. Além disso, indivíduos com desnutrição apresentaram maiores taxas de desfechos adversos, incluindo persistência das fístulas anorretais, necessidade de abordagens cirúrgicas abdominais para manejo de complicações da doença, troca de terapia biológica durante o seguimento e maior frequência de derivações intestinais.

Esses achados ressaltam a relevância do estado nutricional na evolução clínica desses pacientes. Estudos prospectivos, com amostras maiores e multicêntricos, são necessários para validar esses resultados e fortalecer a base de evidências para a adoção de estratégias nutricionais sistemáticas no cuidado de pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, abr. 2017.
- [2] MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46- 54.e42, jan. 2012.
- [3] QUARESMA, A. 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, p. 100298, set. 2022.
- [4] DOLINGER, M.; TORRES, J.; VERMEIRE, S. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 403, n. 10432, p. 1177–1191, 23 mar. 2024.
- [5] BOLSHINSKY, V.; CHURCH, J. Management of Complex Anorectal and Perianal Crohn's Disease. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 32, n. 04, p. 255–260, jul. 2019.
- [6] EGLINTON, T. W. et al. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 55, n. 7, p. 773–777, jul. 2012.
- [7] ZABOT, G. P. et al. Modern surgical strategies for perianal Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 42, p. 6572–6581, 14 nov. 2020.
- [8] YAMAMOTO, T. et al. Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). **Journal of Crohn's and Colitis**, p. jjad038, 4 mar. 2023.
- [9] ATIA, O. et al. Perianal Crohn's Disease Is Associated With Poor Disease Outcome: A Nationwide Study From the epiIIRN Cohort. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 20, n. 3, p. e484–e495, mar. 2022.
- [10] DIAS, C. C. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 24, p. 3866, 2013.
- [11] TRUONG, A.; ZAGHIYAN, K.; FLESHNER, P. Anorectal Crohn's Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 6, p. 1151–1162, dez. 2019.
- [12] GELDOLF, J. et al. Classifying perianal fistulising Crohn's disease: an expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 7, n. 6, p. 576–584, jun. 2022.

- [13] SPINELLI, A. et al. The Impact of Crohn's Perianal Fistula on Quality of Life: Results of an International Patient Survey. **Crohn's & Colitis** 360, v. 5, n. 3, 1 jul. 2023.
- [14] HIRSCH, R. D. et al. Direct health care costs of managing perianal Crohn's Disease in a population based cohort. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 57, n. 4, p. 432–438, 3 abr. 2022.
- [15] MCCURDY, J. D. et al. Perianal Fistulas Are Associated with Persistently Higher Direct Health Care Costs in Crohn's Disease: A Population-Based Study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 68, n. 12, p. 4350–4359, dez. 2023.
- [16] CAO, S.; COLONNA, M.; DEEPAK, P. Pathogenesis of Perianal Fistulising Crohn's Disease: Current Knowledge, Gaps in Understanding, and Future Research Directions. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. 6, p. 1010–1022, 16 jun. 2023.
- [17] MCGREGOR, C. G. C.; TANDON, R.; SIMMONS, A. Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2023.
- [18] SINGH, A. et al. Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 30, n. 9, p. 1579–1603, 3 set. 2024.
- [19] SINGH, J. P. et al. Navigating the complexities of perianal Crohn's disease: Diagnostic strategies, treatment approaches, and future perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 44, p. 4745–4753, 28 nov. 2024.
- [20] SCHWARTZ, D. A. et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. **Gastroenterology**, v. 121, n. 5, p. 1064–1072, nov. 2001.
- [21] PARKS, A. G.; GORDON, P. H.; HARDCASTLE, J. D. A classification of fistula-in-ano. **Journal of British Surgery**, v. 63, n. 1, p. 1–12, 1 jan. 1976.
- [22] ADAMINA, M. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 2, p. 155–168, 10 fev. 2020.
- [23] TORRES, J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4–22, 1 jan. 2020.
- [24] KOTZE, P. G. et al. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. **Arquivos De Gastroenterologia**, v. 51, n. 4, p. 284–289, 2014.
- [25] KOTZE, P. G. et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. **Gut**, v. 67, n. 6, p. 1181–1194, jun. 2018.

- [26] SINGH, B. et al. Perianal Crohn's disease. **British Journal of Surgery**, v. 91, n. 7, p. 801–814, 17 jun. 2004.
- [27] HART, A. L. et al. What Are the Top 10 Research Questions in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease? A Priority Setting Partnership with the James Lind Alliance. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 2, p. 204–211, fev. 2017.
- [28] MASSIRONI, S. et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 6, p. 579–590, jun. 2023.
- [29] CAIO, G. et al. Nutritional Treatment in Crohn's Disease. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1628, 12 maio 2021.
- [30] HWANG, C.; ROSS, V.; MAHADEVAN, U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc: **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 10, p. 1961–1981, out. 2012.
- [31] BONSACK, O. et al. Food avoidance and fasting in patients with inflammatory bowel disease: Experience from the Nancy IBD nutrition clinic. **United European Gastroenterology Journal**, v. 11, n. 4, p. 361–370, maio 2023.
- [32] YELENCICH, E. et al. Avoidant Restrictive Food Intake Disorder Prevalent Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 6, p. 1282- 1289.e1, jun. 2022.
- [33] ADAMINA, M. et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 4, p. 431–444, 21 maio 2020.
- [34] KARACHALIOU, A. et al. Assessment of Dietary Adequacy and Quality in a Sample of Patients with Crohn's Disease. **Nutrients**, v. 14, n. 24, p. 5254, 9 dez. 2022.
- [35] BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 3, p. 352–379, 1 mar. 2023.
- [36] ZHU, P. et al. [Analysis of clinical characteristics of perianal Crohn's disease in a single-center]. **Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 19, n. 12, p. 1384–1388, 25 dez. 2016.
- [37] XU, M.-M. et al. ANALYSIS OF THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PERIANAL FISTULISING CROHN'S DISEASE IN A SINGLE CENTER. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 1, p. e1420, 2019.
- [38] NGUYEN, G. C. et al. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 11, p. 1433–1438, 28 out. 2019.
- [39] SHAH, R. S. et al. Hypoalbuminaemia, Not Biologic Exposure, Is Associated with Postoperative Complications in Crohn's Disease Patients Undergoing

- Ileocolic Resection. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 15, n. 7, p. 1142–1151, 5 jul. 2021.
- [40] HASHASH, J. G. et al. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. **Gastroenterology**, v. 166, n. 3, p. 521–532, mar. 2024.
- [41] ALVES MARTINS, B. A. et al. Nutritional status in perianal Crohn's disease: are we underestimating the impact? **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1271825, 7 set. 2023.
- [42] HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. **The Lancet**, v. 315, n. 8167, p. 514, mar. 1980.
- [43] HENDRIX, J. M.; GARMON, E. H. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [44] CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, jan. 1987.
- [45] SILVERBERG, M. S. et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. suppl a, p. 5A-36A, 2005.
- [46] **A healthy lifestyle - WHO recommendations.** , 6 maio 2010. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>>. Acesso em: 13 out. 2024
- [47] KONDRUP, J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 4, p. 415–421, ago. 2003.
- [48] CEDERHOLM, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 1–9, fev. 2019.
- [49] OMRAN, M. L.; MORLEY, J. E. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part II: laboratory evaluation. **Nutrition**, v. 16, n. 2, p. 131–140, fev. 2000.
- [50] ORGANIZATION, W. H. **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.** [s.l.] World Health Organization, 2011.
- [51] JENSEN, G. L. et al. Guidance for assessment of the inflammation etiologic criterion for the GLIM diagnosis of malnutrition: A modified Delphi approach. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, p. jpen.2590, 15 jan. 2024.

- [52] SANDBORN, W. J. et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 125, n. 5, p. 1508–1530, nov. 2003.
- [53] YAMAMOTO, T. et al. Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. 8, p. 1193–1206, 21 ago. 2023.
- [54] CHUN, J. et al. Association of Perianal Fistulas with Clinical Features and Prognosis of Crohn's Disease in Korea: Results from the CONNECT Study. **Gut and Liver**, v. 12, n. 5, p. 544–554, 15 set. 2018.
- [55] MAK, W. Y. et al. Significant Medical and Surgical Morbidity in Perianal Crohn's Disease: Results from a Territory-Wide Study. **Journal of Crohn's and Colitis**, 25 set. 2018.
- [56] GARGALLO-PUYUELO, C. J. et al. Sex-Related Differences in the Phenotype and Course of Inflammatory Bowel Disease: SEXEII Study of ENEIDA. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 11, p. 2280–2290, nov. 2024.
- [57] CARVALHO, A. L. D. et al. Profile of Crohn's Disease Patients Who Underwent Anorectal Examination under Anesthesia. **Journal of Coloproctology**, v. 41, n. 03, p. 275–280, set. 2021.
- [58] TSAI, L. et al. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 28, n. 10, p. 1477–1484, 3 out. 2022.
- [59] GÖTTGENS, K. W. A. et al. Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 29, n. 5, p. 595–601, maio 2017.
- [60] JULIAO-BAÑOS, F. et al. Clinical characteristics and treatment of perianal fistulising Crohn's disease in Colombia: Results of a multicentric registry. **Gastroenterología y Hepatología (English Edition)**, v. 45, n. 9, p. 690–696, nov. 2022.
- [61] HANNA, L. N. et al. Isolated perianal Crohn's disease: a systematic review and expert consensus proposing novel diagnostic criteria and management advice. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, abr. 2025.
- [62] SCHWARTZ, D. A. et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. **Gastroenterology**, v. 122, n. 4, p. 875–880, abr. 2002.
- [63] SANGMO, L. et al. Natural History of Clinically Suspected Isolated Perianal Fistulizing Crohn's Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 4, p. 671–673.e2, mar. 2025.

- [64] MUNSTER, L. J. et al. Fistulizing Perianal Disease as a First Manifestation of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 16, p. 4734, 12 ago. 2024.
- [65] BROCHARD, C. et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 2, p. e102–e110, fev. 2022.
- [66] LI, J. et al. Prevalence and risk factors of depression among patients with perianal fistulizing Crohn's disease. **World Journal of Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 715–725, 19 maio 2024.
- [67] MAHADEV, S. et al. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 3, p. 331–335, mar. 2012.
- [68] HANNA, L. N. et al. Perianal Fistulizing Crohn's Disease: Utilizing the TOpClass Classification in Clinical Practice to Provide Targeted Individualized Care. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 6, p. 914–926, maio 2025.
- [69] HALABLAB, S. M. et al. Smoking Is Not an Independent Risk Factor for Surgery in Patients with Crohn's Disease on Biologic Therapy. **Inflammatory Intestinal Diseases**, v. 8, n. 1, p. 34–40, 2023.
- [70] NUNES, T. et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 38, n. 7, p. 752–760, out. 2013.
- [71] HEDIN, C. R. H. et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 5, p. 541–554, 26 abr. 2019.
- [72] GORDON, H. et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, n. 1, p. 1–37, 27 jan. 2024.
- [73] ROGLER, G. et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. **Gastroenterology**, v. 161, n. 4, p. 1118–1132, out. 2021.
- [74] PEYRIN-BIROULET, L. et al. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 1, p. 43–48, jan. 2012.
- [75] LIAVA, C. et al. Prevalence, Clinical Features, and Extraintestinal Manifestations in Patients with Familial Inflammatory Bowel Diseases. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 70, n. 4, p. 1467–1476, abr. 2025.

- [76] ANDREU, M. et al. Disease severity in familial cases of IBD. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 3, p. 234–239, mar. 2014.
- [77] MAGRO, F.; SOUSA, P.; MINISTRO, P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 4, p. 393–408, maio 2014.
- [78] PEYRIN-BIROULET, L. et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. **Gut**, v. 61, n. 1, p. 78–85, jan. 2012.
- [79] 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**, v. 57, n. 11, p. 1518–1523, 1 nov. 2008.
- [80] ADEGBOLA, S. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease. **Annals of Gastroenterology**, 2018.
- [81] PANES, J. et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 42, p. 4821–4834, 14 nov. 2018.
- [82] LICHTENSTEIN, G. R. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 120, n. 6, p. 1225–1264, jun. 2025.
- [83] MEYER, J. et al. Rectovaginal Fistula in Crohn's Disease: When and How to Operate? **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 35, n. 01, p. 010–020, jan. 2022.
- [84] ADAMINA, M. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, n. 10, p. 1556–1582, 15 out. 2024.
- [85] BOUCHARD, D. et al. Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. **Techniques in Coloproctology**, v. 21, n. 9, p. 683–691, set. 2017.
- [86] HUGHES, L. E. Clinical classification of perianal Crohn's disease. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 35, n. 10, p. 928–932, out. 1992.
- [87] LIGHTNER, A. L.; REGUEIRO, M. Anorectal Strictures in Complex Perianal CD: How to Approach? **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 35, n. 01, p. 044–050, jan. 2022.
- [88] STEINHAGEN, E.; BAFFORD, A. **Anorectal Crohn's Disease. ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery**. [s.l.] Springer Nature Switzerland AG, 2022.

- [89] GORDON, H. 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, 15 out. 2024.
- [90] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. 28 nov. 2017.
- [91] VASUDEVAN, A. et al. Approach to medical therapy in perianal Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 25, p. 3693–3704, 7 jul. 2021.
- [92] PRESENT, D. H. et al. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 18, p. 1398–1405, 6 maio 1999.
- [93] SANDS, B. E. et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 9, p. 876–885, 26 fev. 2004.
- [94] COLOMBEL, J. 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, jan. 2007.
- [95] ABOURSHEID, T. et al. Comparison Between Adalimumab and Infliximab in Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Gastro Hep Advances**, v. 4, n. 8, p. 100697, 2025.
- [96] MA, C. et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, n. 9, p. 1232–1243, maio 2017.
- [97] KHORRAMI, S. et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1662–1669, jul. 2016.
- [98] SANDBORN, W. J. et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 8, p. 711–721, 22 ago. 2013.
- [99] FEAGAN, B. G. et al. Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 12, n. 5, p. 621–626, 27 abr. 2018.
- [100] ZHANG, Y. et al. Validation of the GLIM criteria for diagnosis of malnutrition and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter, prospective, observational study. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 6, p. 1297–1306, jun. 2022.

- [101] SONG, X. et al. The simplified GLIM criteria for assessment of malnutrition and its correlation with clinical outcomes in Crohn's disease patients. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1414124, 7 jan. 2025.
- [102] BEZZIO, C. et al. Prevalence, Risk Factors and Association with Clinical Outcomes of Malnutrition and Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. **Nutrients**, v. 16, n. 23, p. 3983, 21 nov. 2024.
- [103] CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, fev. 2017.
- [104] WAGNER, I. J.; ROMBEAU, J. L. Nutritional Support of Surgical Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 91, n. 4, p. 787–803, ago. 2011.
- [105] SANDALL, A. M.; WALL, C. L.; LOMER, M. C. E. Nutrition Assessment in Crohn's Disease using Anthropometric, Biochemical, and Dietary Indexes: A Narrative Review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 120, n. 4, p. 624–640, abr. 2020.
- [106] YADAV, D. P. et al. Body Composition in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Correlation with Disease Severity and Duration. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2017, p. 1–8, 2017.
- [107] SVOLOS, V. et al. ECCO Consensus on Dietary Management of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, 12 jul. 2025.
- [108] MAEDA, K. et al. A preoperative low nutritional prognostic index correlates with the incidence of incisional surgical site infections after bowel resection in patients with Crohn's disease. **Surgery Today**, v. 45, n. 11, p. 1366–1372, nov. 2015.
- [109] SOETERS, P. B.; WOLFE, R. R.; SHENKIN, A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, n. 2, p. 181–193, fev. 2019.
- [110] DIGNASS, A. U. et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 3, p. 211–222, 1 mar. 2015.
- [111] ZHANG, K. et al. Malnutrition Contributes to Low Lymphocyte Count in Early-Stage Coronavirus Disease-2019. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 6 jan. 2022.
- [112] NDZO, J. et al. Association between nutritional status assessed by body mass index and Crohn's disease phenotype: A Nation-wide analysis. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 64, p. 290–295, dez. 2024.

- [113] KELJO, D. J. et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 15, n. 3, p. 383–387, 1 mar. 2009.
- [114] GARCIA, C. A. B. et al. Obesity and Associated Factors in Brazilian Adults: Systematic Review and Meta-Analysis of Representative Studies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 21, n. 8, p. 1022, 2 ago. 2024.
- [115] LIMA, J. et al. Body Mass Index Profile of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease in a Multicenter Study in Northeastern Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. Volume 16, p. 213–224, nov. 2023.
- [116] CONDE, W. L.; SILVA, I. V. D.; FERRAZ, F. R. Undernutrition and obesity trends in Brazilian adults from 1975 to 2019 and its associated factors. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. suppl 1, 2022.
- [117] SUN, J. et al. Unravelling the Relationship Between Obesity and Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, 21 maio 2025.
- [118] MORAN, G. W. et al. The Increasing Weight of Crohn's Disease Subjects in Clinical Trials: A Hypothesis-generatings Time-trend Analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 13, p. 2949–2956, dez. 2013.
- [119] HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 35, p. 7868, 2016.
- [120] KARASKOVA, E. et al. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 4226, 19 abr. 2021.
- [121] MALIK. Obesity is Associated With Poor Surgical Outcome in Crohn's Disease. **Gastroenterology Research**, 2013.
- [122] VELHO, S. et al. Body composition and Crohn's disease behavior: Is adiposity the main game changer? **Nutrition**, v. 108, p. 111959, abr. 2023.
- [123] ALJILANI, B. et al. Association between body mass index and age of disease onset with clinical outcomes in paediatric-onset Crohn's Disease (CD): a UK nation-wide analyses using the NIHR-IBD BioResource. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, n. 6, p. 534–540, jun. 2024.
- [124] BLAIN, A. et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. **Clinical Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 51–57, fev. 2002.
- [125] XIONG, Z. et al. The relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in Crohn's disease: an observational study. **Insights into Imaging**, v. 13, n. 1, p. 156, 24 set. 2022.

- [126] JANSEN, I. et al. Inflammation-driven malnutrition: a new screening tool predicts outcome in Crohn's disease. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 6, p. 1061–1067, 28 set. 2016.
- [127] NATASHA HASKEY et al. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel disease. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 27, n. 4, 26 jul. 2018.
- [128] FIORINDI, C. et al. Relationship between Nutritional Screening Tools and GLIM in Complicated IBD Requiring Surgery. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3899, 30 out. 2021.
- [129] WALL, C. L.; WILSON, B.; LOMER, M. C. E. Development and validation of an inflammatory bowel disease nutrition self-screening tool (IBD-NST) for digital use. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1065592, 2023.
- [130] MCKAY, C. et al. Epidemiology, treatment patterns, and associated risk factors in perianal fistulizing Crohn's disease: A systematic literature review. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 17, n. 7, 27 jul. 2025.
- [131] STELLINGWERF, M. E. et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. **BJS Open**, v. 3, n. 3, p. 231–241, jun. 2019.
- [132] MEIMA - VAN PRAAG, E. M. et al. Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy alone for Crohn's perianal fistulas (PISA-II): long-term outcomes of an international, multicentre patient preference, randomised controlled trial. **eClinicalMedicine**, v. 61, p. 102045, jul. 2023.
- [133] YASSIN, N. A. et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 40, n. 7, p. 741–749, out. 2014.
- [134] HAENNIG, A. et al. The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. **Colorectal Disease**, v. 17, n. 4, p. 311–319, abr. 2015.
- [135] BRAITHWAITE, G. C. et al. Prognostic factors affecting outcomes in fistulating perianal Crohn's disease: a systematic review. **Techniques in Coloproctology**, v. 21, n. 7, p. 501–519, jul. 2017.
- [136] AZZAM, N. et al. Predictors of long-term outcomes of radiologically defined perianal fistulizing Crohn's disease treated with antitumor necrosis factor- α agents based on Parks' classification. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 187–192, fev. 2020.

- [137] ALESSANDRONI, L. et al. P291 Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease: a retrospective study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, p. S125–S126, fev. 2013.
- [138] LEE, J. B. et al. The Clinical Features and Predictive Risk Factors for Reoperation in Patients With Perianal Crohn Diseases; A Multi-Center Study of a Korean Inflammatory Bowel Disease Study Group. **Annals of Coloproctology**, v. 31, n. 5, p. 176, 2015.
- [139] WASMANN, K. A. et al. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 8, p. 1049–1056, 7 set. 2020.
- [140] SCHAAD, M. et al. Long-Term Outcome of Surgery for Perianal Crohn's Fistula. **Medicina**, v. 60, n. 7, p. 1035, 24 jun. 2024.
- [141] TAJRA, J. B. M. et al. ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR SURGERY TREATMENT OF CROHN'S DISEASE: A HOSPITAL COHORT. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 36, 2023.
- [142] FERREIRA, S. D. C. et al. Factors associated with surgical resection in patients with Crohn's disease: long-term evaluation. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 39, 2024.
- [143] WEWER, M. D. et al. The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997–2015. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 15, n. 1, p. 5–13, 13 jan. 2021.
- [144] CAMERON, K. et al. Review Article: Albumin and Its Role in Inflammatory Bowel Disease: The Old, the New, and the Future. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 40, n. 4, p. 808–820, abr. 2025.
- [145] KUMAR, P. et al. Serum albumin is the strongest predictor of anti-tumor necrosis factor nonresponse in inflammatory bowel disease in resource-constrained regions lacking therapeutic drug monitoring. **Intestinal Research**, v. 21, n. 4, p. 460–470, 31 out. 2023.
- [146] SYAL, G. et al. Hypoalbuminemia and Bandemia Predict Failure of Infliximab Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 1, p. 199–205, jan. 2021.
- [147] BEAUGERIE, L. et al. Predictors of Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 650–656, mar. 2006.
- [148] CHAPUIS-BIRON, C. et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. **American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 11, p. 1812–1820, nov. 2020.

- [149] CHAPUIS-BIRON, C. et al. Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 51, n. 7, p. 719–727, abr. 2020.
- [150] SHANI, U. et al. The effectiveness of second- and third-line biologics in perianal Crohn's disease—a multicenter propensity score-matched study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 19, n. 6, 4 jun. 2025.
- [151] COLOMBEL, J.-F. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 6, p. 1019–1029, maio 2025.
- [152] LOFTUS, E. V. et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 21, p. 1966–1980, 25 maio 2023.
- [153] MENNIGEN, R. et al. Temporary Fecal Diversion in the Management of Colorectal and Perianal Crohn's Disease. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2015, p. 1–5, 2015.
- [154] SINGH, S. et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 42, n. 7, p. 783–792, out. 2015.
- [155] HARTLEY, I. et al. Outcomes of Fecal Diversion in Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Digestive Diseases**, 15 jun. 2025.
- [156] AALTONEN, G. et al. Risk factors for proctectomy in consecutive Crohn's colitis surgical patients in a reference colorectal centre. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 34, n. 8, p. 1401–1406, ago. 2019.
- [157] GALANDIUK, S. et al. Perianal Crohn Disease: Predictors of Need for Permanent Diversion. **Annals of Surgery**, v. 241, n. 5, p. 796–802, maio 2005.
- [158] ZHAN, W. et al. Perianal fistulizing lesions of Crohn's disease are associated with long-term behavior and its transition: a Chinese cohort study. **Intestinal Research**, v. 22, n. 4, p. 484–495, 30 out. 2024.
- [159] LIGHTNER, A. L. et al. Colonic disease recurrence following proctectomy with end colostomy for anorectal Crohn's disease. **Colorectal Disease**, v. 23, n. 9, p. 2425–2435, set. 2021.
- [160] DE BUCK VAN OVERSTRAETEN, A. et al. Intersphincteric proctectomy with end-colostomy for anorectal Crohn's disease results in early and severe proximal colonic recurrence. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 6, p. e227–e231, jul. 2013.

- [161] MIHES, Y. et al. Completion Proctectomy for Crohn's Colitis: Lessons Learned. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 7, p. 894–897, jul. 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo “*Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact*”, publicado na revista *Frontiers in Nutrition*, em 07 de setembro de 2023



OPEN ACCESS

EDITED BY
Lidia Santarpia,
University of Naples Federico II, Italy

REVIEWED BY
Raffaele Pellegrino,
University of Campania Luigi Vanvitelli, Italy

*CORRESPONDENCE
Bruno Augusto Alves Martins
✉ brunomartins.coloprocto@gmail.com

RECEIVED 02 August 2023
ACCEPTED 22 August 2023
PUBLISHED 07 September 2023

CITATION
Alves Martins BA, Filho OdM, Lopes ACB, de Faria RJ, Silva C, Lemos GdO, Silveira DB and de Sousa JB (2023) Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact?
Front. Nutr. 10:1271825.
doi: 10.3389/fnut.2023.1271825

COPYRIGHT
© 2023 Alves Martins, Filho, Lopes, de Faria, Silva, Lemos, Silveira and de Sousa. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact?

Bruno Augusto Alves Martins^{1,2*}, Oswaldo de Moraes Filho^{1,2}, Ana Carolina Benvindo Lopes³, Ricardo Jacarandá de Faria³, Clíslian Silva⁴, Gabriela de Oliveira Lemos⁵, Dannilo Brito Silveira⁶ and João Batista de Sousa^{1,2}

¹Medical Sciences Postgraduate Program, School of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil,

²Department of Colorectal Surgery, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil, ³IBD Unit,

Department of Gastroenterology, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil, ⁴Department of

Nutrition and Dietetics, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil, ⁵Multiprofessional Nutritional

Therapy Team, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil, ⁶Department of Colorectal Surgery,

Hospital de Base-IGESDF, Brasília, Brazil

Symptomatic perianal disease is common in patients with Crohn’s disease (CD), and perianal fistulas represent the primary form of anal involvement. This type of involvement is associated with a poor prognosis and a disabling course. The treatment is challenging and involves both surgical and medical approaches. Despite combined therapy, a significant portion of patients may still require proctectomy to control the symptoms. Consequently, investigating factors that may influence the outcome of perianal disease remains a priority area of research in CD. Nutritional deficiencies are well documented among CD patients with luminal forms of involvement and are closely related to poor clinical outcomes, therapy response, and postoperative complications. As a result, leading guidelines recommend regular nutritional assessment and correction of nutritional deficiencies in patients requiring a surgical approach. Despite these recommendations and the high rate of surgeries among CD patients with perianal disease, there is a shortage of studies addressing the real impact of nutritional status on the course and outcomes of perianal disease. This knowledge gap underscores the importance of further research to understand better and improve the management of perianal CD. This narrative review aims to provide an overview of nutritional status assessment and the influence of nutritional status on the outcomes of patients with perianal CD.

KEYWORDS

(MeSH terms): inflammatory bowel diseases, Crohn’s disease, rectal fistula, nutritional status, malnutrition

1. Introduction

Crohn’s disease (CD) is a chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract, predominantly affecting the terminal ileum and colon. It is characterized by a relapsing and remitting course and can lead to progressive bowel damage (1). Symptomatic perianal disease is common in CD patients, with a prevalence of up to 50% over their lifetime (2, 3). Approximately 5% of individuals with CD experience anal disease as their initial manifestation, occurring even before luminal bowel inflammation (2, 4). Perianal fistulas are the primary form

of anal involvement, with reported incidence rates of approximately 30%, followed by abscesses, fissures/ulcers, skin tags, and strictures (3). These lesions significantly impact the quality of life and are associated with fatigue and impairment of daily activities (5). In addition, the perianal disease is predictive of severe and disabling disease course (6, 7).

The treatment of perianal fistulizing CD represents a challenge and generally demands a combined surgical and medical approach (see Figure 1). The primary objective of the surgery is to treat and prevent perianal sepsis through examination under anesthesia and seton drainage, thereby enabling the safe initiation of anti-TNF therapy (8, 9). Despite medical and surgical intervention, a considerable number of patients experience refractory disease, and up to 20% may require proctectomy with a permanent stoma (10). Therefore, the investigation into factors that may influence the outcome of perianal disease is one of the key areas of research in CD (11).

The prevalence of nutritional deficiencies is high among CD patients, with estimated prevalence rates of approximately 65–75% (12). The main reasons for that are related to reduced appetite, self-imposed food avoidance/restriction (13), disordered eating behavior (14, 15), persistent mucosal and systemic inflammation, nutrient malabsorption, increased nutrient requirements, medication side effects, and high gastrointestinal losses through chronic diarrhoea, fistulas, and stomas. It is well established that poor nutritional status is a predictive factor for worse clinical outcomes in CD. It is also a risk factor for hospitalization following emergency department attendance and admission due to infection. Additionally, in patients who require surgery, malnutrition is associated with a greater occurrence of postoperative complications (8, 16, 17).

Considering the negative impacts of malnutrition on the prognosis of surgical CD patients, current guidelines recommend conducting routine preoperative nutritional assessments in all patients requiring surgical intervention. Furthermore, optimizing nutritional status before surgeries is advised whenever feasible (8, 16).

Despite these recommendations, which seem to be more widely followed in abdominal surgeries involving bowel resection, there is a lack of emphasis on clinical practice regarding nutritional assessment and correction of nutritional deficiencies in patients with perianal Crohn's disease (pCD). This discrepancy could be explained by the fact that most patients undergo minor procedures such as abscess drainage, fistulotomy, and seton placement, which are associated with low rates of postoperative complications. Therefore, the actual impact of nutritional status on fistula healing and the prognosis of patients with pCD still need to be explored.

This review aims to give an overview of nutritional status assessment in pCD patients and review the evidence regarding the influence of nutritional status on the outcomes of pCD patients. We searched for relevant publications using the Medline/PubMed

database up to 1 July 2023. The following Medical Subject Heading [MeSH] terms alone or matched with the Boolean operators 'AND' or 'OR' were used: 'Crohn's Disease,' 'perianal disease,' 'fistulizing disease,' 'nutritional status,' and 'malnutrition.'

2. How to assess nutritional status in pCD patients?

The current evidence regarding nutritional status and pCD is extrapolated mainly from data regarding bowel disease, primarily due to the need for studies explicitly addressing that subset of the disease. However, other factors contribute to limitations in pCD research, such as the heterogeneity of endpoints and the diversity of methods used to evaluate therapy response and fistula healing and activity (18).

According to the *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), malnutrition can be defined as "a state resulting from lack of intake or uptake of nutrition that leads to altered body composition (decreased fat-free mass) and body cell mass leading to diminished physical and mental function and impaired clinical outcome from disease" (19).

Despite this definition, there is controversy regarding the correct way to assess nutritional status in IBD. Commonly, some authors have used assessment tools and parameters such as body mass index (BMI), unintentional weight loss, and serum albumin levels to define malnutrition (20, 21). Additionally, it is common to consider anemia to indicate nutritional deficiency in IBD.

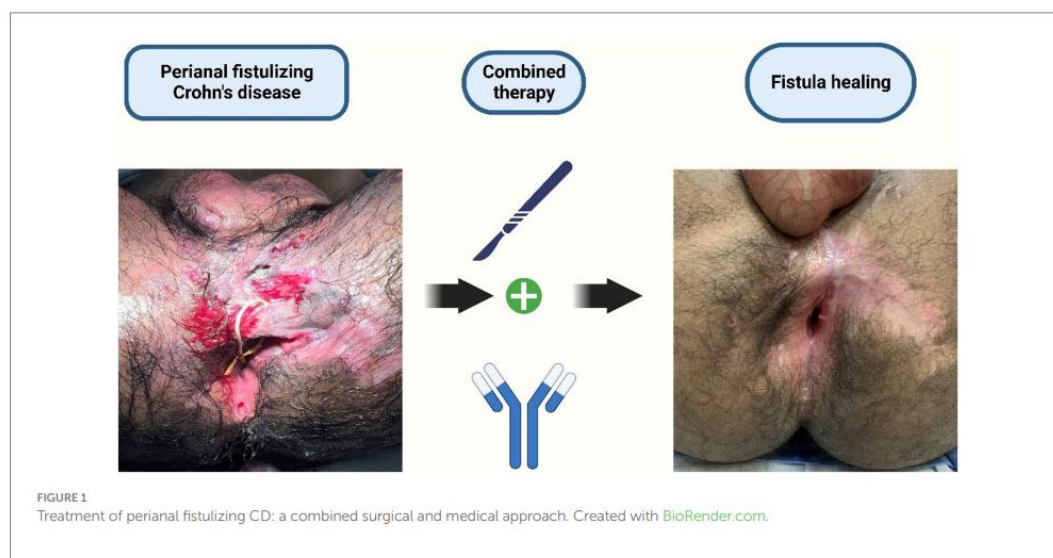
Zhu et al. (22) analyzed clinical data from 52 patients with pCD and identified low body weight in 44.2% of patients, low albumin in 26.9% of patients, and anemia in 42.3% of patients. Subsequently, the same research group published data from an analysis of 139 patients with perianal fistulizing CD, demonstrating that low BMI (<18.5 Kg/m²) was present in 44.6% of patients and 26.6% of patients presented a history of weight loss. Additionally, low levels of hemoglobin (<12.0 g/dL for men and <11.0 g/dL for women) and albumin (<3.5 g/dL) were found in 38.8 and 23.7% of patients, respectively (23).

Retrospective analysis of 6,082 CD patients who underwent IBD-related major abdominal surgery in the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program [ACS-NSQIP] between 2005 and 2012 identified that severe hypoalbuminemia was independently associated with a higher risk of 30-day postoperative complications. Low BMI and obesity were also associated with worse postoperative outcomes. Perianal surgeries were not included, and the percentage of patients with perianal disease was also not described (24).

Hypoalbuminemia was also independently associated with 90-day postoperative intra-abdominal septic complication in a retrospective analysis of 815 CD patients who underwent ileocolic resection at Cleveland Clinic Foundation. In total, 33.9% of the patients had prior perianal disease and 17.1% had perianal disease at the time of surgery (25).

Although body weight, BMI, albumin, and hemoglobin levels are commonly used to assess nutritional status, they may not always provide accurate interpretations. Malnutrition can also be expressed with overweight, obesity, and sarcopenia (26). Individuals with IBD experience disturbed body composition, depending on the severity and duration of the illness (27). They tend to exhibit a reduction in lean mass and an increase in obesity over time, rendering body weight

Abbreviations: BMI, body mass index; CD, Crohn's disease; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; GLIM, Global Leader Initiative on Malnutrition; IBD, inflammatory bowel disease; IBD-NST, IBD-specific nutrition self-screening tool; MST, malnutrition screening tool; MUST, malnutrition universal screening tool; NRS-2002, nutritional risk screening; NS-IBD, IBD nutritional screening tool; pCD, perianal Crohn's disease; SaskIBD-NR, Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease–Nutrition Risk Tool.



and BMI unreliable indicators. Assessing BMI in isolation may overlook essential factors such as body composition, muscle strength, and serum micronutrients, which are often altered in CD patients (21).

Nardone et al. (28) retrospectively evaluated the presence of sarcopenia in a cohort of 63 CD patients with moderate-to-severe clinical activity who underwent CT enterography. In total, 23.8% of patients presented perianal lesions in this cohort. They detected sarcopenia signs in 68.3% of patients. Sarcopenia was associated with a higher risk of infections within 1 year (28). Furthermore, myopenia has also been associated with primary non-response to anti-TNF therapy (29).

Albumin levels tend to be altered in inflammatory conditions as serum albumin decreases due to increased capillary permeability, clearance, and liver synthesis alterations (24, 30). Moreover, its relatively long half-life of approximately 20 days may not accurately reflect the current nutritional status, rendering it unreliable for evaluating responses to nutritional interventions (20).

Anemia is considered the most common extraintestinal manifestation in IBD patients, and it is primarily linked to iron deficiency, chronic disease, and mixed origins. Iron deficiency typically stems from intestinal blood loss due to ulcerated mucosa, reduced intake of dietary iron sources, and impaired mucosal absorption. On the other hand, the anemia of chronic disease is associated with chronic inflammation, leading to disruptions in iron metabolism, reduced erythropoietin production, and inhibition of erythropoiesis (31).

Frequently, there is an overlap between iron deficiency and anemia of chronic disease. Consequently, isolated measurements of hemoglobin levels and blood counts are unreliable for diagnosing iron deficiency anemia. The diagnosis of iron deficiency requires considering the level of inflammatory activity and should include an evaluation of complete blood count, ferritin levels, transferrin saturation, and C-reactive protein (17).

The ESPEN guidelines recommend that IBD patients should be screened for malnutrition at diagnosis and regularly thereafter. It is

TABLE 1 Nutrition screening tools for patients with IBD.

Not specifically developed for IBD	Specifically developed for IBD
• NRS-2002	• MIRT
• MUST	• SaskIBD-NR
• GLIM	• NS-IBD
	• IBD-NST

emphasized that this assessment should be performed with validated tools, such as the *Nutritional Risk Screening-2002* (NRS-2002) and the *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) (19, 32). However, these assessment tools were not specifically designed and tailored for IBD patients. Table 1 presents some examples of nutritional screening tools used in patients with IBD.

Some pieces of evidence have demonstrated that NRS-2002 is associated with a missing rate of patients at potential malnutrition risk. Wang et al. (33) retrospectively analyzed clinical data from 146 CD patients. They showed that the malnutrition prevalence rate was 59.6 and 82.2% when NRS-2002 and MUST were used as the first step of the *Global Leader Initiative on Malnutrition* (GLIM) criteria assessment (33).

Recently, the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria have been validated in patients with IBD (34). The GLIM criteria analyze etiologic and phenotypic parameters in patients at risk of malnutrition and grade malnutrition according to phenotypic criteria (35). Li et al. (36) conducted a retrospective nutritional assessment of 108 CD patients using NRS-2002 and GLIM criteria. The prevalence of perianal lesions in that population was 54.6%. According to NRS-2002 criteria, high nutrition risk was present in 46.3% of participants. Approximately 70% of patients were

classified as malnourished when applying the GLIM criteria. The presence of perianal disease was not associated with a higher risk of malnutrition (36).

Developing a nutritional screening tool tailored explicitly for Crohn's disease, which considers the intricacies of the chronic inflammatory state, is a natural path in research. Jansen et al. (37) proposed a screening tool called "Malnutrition Inflammation Risk Toll (MIRT)" based on BMI, unintentional weight loss over 3 months, and C-reactive protein. They evaluated 55 CD patients in remission, and the screening tool successfully predicted clinical outcomes such as flares, hospitalizations, and surgeries (37). Nevertheless, the tool requires validation in larger and more diverse populations, including those with active disease settings.

Another example of a nutritional screening tool specifically developed for IBD is the "Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease–Nutrition Risk Tool" (SaskIBD-NR). The SaskIBD-NR assesses four components as follows: gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, and diarrhoea), unintentional weight loss, anorexia, and food restrictions. In the initial study, 110 patients with IBD were screened using SaskIBD-NR, and it demonstrated greater sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value than MUST. Among the evaluated population, 14.7% were found to have perianal disease (38).

In parallel, Camilla Fiorindi et al. (39) have proposed a new screening tool for patients with IBD requiring surgery—the IBD Nutritional Screening tool (NS-IBD). This tool is based on BMI, weight loss, gastrointestinal symptoms, ileostomy presence, and previous surgery history. They found the NS-IBD tool to have increased sensitivity in screening malnutrition, compared with SASKIBD-NR, MUST, Malnutrition Screening Tool (MST), NRS-2002, and MIRT (39).

Wall et al. (40) recently proposed a patient-centered tool, validated for digital use in the outpatient setting that enables nutrition self-screening. The study involved 282 patients with IBD, of whom 175 had CD, but the percentage of perianal disease was not described. The "IBD-specific nutrition self-screening" tool (IBD-NST) evaluated the following components: BMI, weight loss, IBD symptoms, and nutritional concerns. Among the analyzed population, the tool identified 30% of patients at moderate or high nutrition risk (40). One of the possible advantages of this new tool is the ability to identify patients at nutrition risk who are likely to benefit from specialized dietetic assessment and intervention.

Another crucial point that needs to be addressed in an eventual screening tool specific for Crohn's disease (CD) is the impact of disease location and phenotype on nutritional status. The nutritional consequences of jejunoileal strictures are expected to differ from those of ileosigmoid fistula, pancolitis, or a complex fistulizing perianal disease.

Finally, rather than considering nutritional deficiencies purely as a consequence of IBD, it is time to recognize the nutritional status and dietary factors as one of the causal triggers leading to disturbances in the composition of the gut microbiome, altered homeostasis, and chronic inflammation. This creates a vicious cycle between malnutrition and inflammation that unfortunately is still not completely understood (26).

The "Western" dietary pattern, characterized by high consumption of snacks, prepared meals, condiments, and sauces and coupled with a low intake of vegetables and fruits, has been linked to the development of CD (41). Dietary intake and composition also play a pivotal role in influencing and being influenced by the disease activity. Patients with active disease tend to adhere to the Mediterranean diet less than those in remission (42). Conversely, diets with increased

TABLE 2 Nutritional risk factors and their repercussion in perianal Crohn's disease.

Nutritional risk factor	Outcome of perianal Crohn's disease
Low BMI	- Poor fistula healing (44) - Persistent perianal disease (45)
Obesity	- Higher risk to develop perianal disease, earlier and more frequent episodes of fistulas and abscesses (46) - Postoperative complications (47)
Visceral adipose tissue	Anorectal fistula activity (48)

intake of fruits and vegetables, reduction of processed meats and refined carbohydrates, and preference for water for hydration are associated with reduced symptoms of IBD (43).

3. Influence of nutritional status on perianal disease course

Despite some data indicating a high prevalence of nutritional deficiencies and malnutrition among individuals with pCD, evidence is scarce regarding their repercussions on pCD disease course, fistula healing, and other clinical outcomes (see Table 2).

Azzam et al. (44) evaluated the clinical data from 61 patients with perianal fistulizing CD treated with anti-TNF agents. By considering the radiological assessment of the fistula response using MRI, they identified that low BMI was the only predictor of poor fistula healing based on the multivariable analyses (44). The therapeutic effect of biologics appears to be influenced by the nutritional status. Therefore, assessing the nutritional status of all patients with CD is crucial before introducing biologics. Additionally, nutritional optimization should be provided to those at nutritional risk (49).

Low BMI is also associated with chronic/recurrent perianal disease in children newly diagnosed with CD. An analysis of data obtained from the Pediatric IBD Collaborative Group Registry Database, a prospective and multicenter American observational registry, revealed that out of 276 patients with perianal disease, 15% developed perianal lesions within 30 days of diagnosis. The study demonstrated that patients with chronic fistulizing disease had significantly lower BMI values at onset (value of p of 0.028) and after 2 years (value of p of 0.036) than those with resolving disease (45).

Obesity and the role of visceral adipose tissue in intestinal inflammation are also concerning issues in CD. Adipose tissue is an endocrine and immune organ that influences inflammatory processes. Cytokines and adipokines produced in the mesenteric adipose tissue likely play a crucial role in IBD pathogenesis (50). Obesity also seems to be linked with the disease course of IBD and its response to medical therapy (51). Additionally, visceral obesity is associated with a 2.9 times higher risk of surgery, and obese patients are 2.5 times more likely to experience poor surgical outcomes than non-obese patients (52, 53). Obesity also affects the quality of life, as it is independently

associated with higher anxiety, depression, fatigue, pain, and worse social function (54).

Regarding pCD, obese patients appear to have a higher likelihood of developing anoperineal disease. Anoperineal abscesses and fistulas tend to be more frequent and occur earlier in obese patients (46). A recent study examined the relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in CD. The study used pelvic MRI and abdominal CT to analyze adipose tissue characteristics and fistula activity scores in 136 patients with perianal fistulizing CD. Patients in the high-activity group showed a higher density of visceral adipose tissue and a higher ratio between visceral adipose tissue and total adipose tissue, suggesting a higher overall inflammatory load (48).

Regarding postoperative outcomes in obese patients, Manne et al. (47) conducted a case-control study that demonstrated a trend toward poorer surgical outcomes (postoperative wound infection, delayed wound healing or prolonged recovery, wound dehiscence, and development of an abscess or death) among obese patients. However, this analysis did not reach statistical significance (47).

The available evidence concerning the impact of nutritional status on the outcomes of patients with pCD is still limited and primarily derived from studies focused on luminal disease. Even a dedicated and universally validated instrument for evaluating the nutritional status of pCD patients is currently lacking. Investigations regarding the healing of fistulas and therapy response in pCD should henceforth incorporate nutritional status as a pertinent variable. Establishing the correlation between nutritional disorders and the prognosis of pCD patients would open a door to implementing nutritional therapy as an additional strategy to manage the perianal disease, thereby enhancing the overall quality of life for these individuals. Moreover, substantial scope exists for exploration in areas such as the role of dietary factors, body composition, and microbiota in triggering and perpetuating inflammation.

4. Conclusion

Although data is limited, the incidence of nutritional disorders seems comparably significant in perianal disease as in luminal disease. Moreover, these disorders appear to correlate with the earlier onset and more aggressive progression of perianal disease. There is a need for nutritional assessment tools specifically tailored for Crohn's disease patients, taking into account several factors such as body composition,

quality of dietary pattern, disease activity, disease phenotype, and location. Further studies are required to determine the true impact of nutritional status on the pathogenesis and course of perianal Crohn's disease.

Author contributions

BA: Conceptualization, Methodology, Resources, Writing – original draft, Writing – review & editing. OF: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. AL: Writing – review & editing. RF: Writing – review & editing. CS: Writing – review & editing. GL: Writing – review & editing. DS: Writing – review & editing. JS: Conceptualization, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

In memory of João Batista Monteiro Tajra, the authors would like to thank him who was one of the staunch supporters of this study.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. (2017) 389:1741–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Bolshinsky V, Church J. Management of complex anorectal and perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. (2019) 32:255–60. doi: 10.1055/s-0039-1683907
- Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The Spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. (2012) 55:773–7. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825228b0
- Zabot GP, Cassol O, Saad-Hossne R, Bemelman W. Modern surgical strategies for perianal Crohn's disease. *WJG*. (2020) 26:6572–81. doi: 10.3748/wjg.v26.i42.6572
- Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, Takatsu N, Fujii T, et al. Diagnosis and clinical features of perianal lesions in newly diagnosed Crohn's disease: subgroup analysis from inception cohort registry study of patients with Crohn's disease (iCREST-CD). *J Crohn's Colitis*. (2023) 17:1193–206. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad038
- Atia O, Asayag N, Focht G, Lujan R, Ledder O, Greenfield S, et al. Perianal Crohn's disease is associated with poor disease outcome: a nationwide study from the epiIIRN cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2022) 20:e484–95. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.007
- Dias CC. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *WJG*. (2013) 19:3866–71. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3866
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohn's Colitis*. (2020) 14:155–68. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohn's Colitis*. (2020) 14:4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
- Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. (2004) 91:801–14. doi: 10.1002/bjs.4613

11. Geldof J, LeBlanc J-F, Lucaci L, Segal J, Lees CW, Hart A. Are we addressing the top 10 research priorities in IBD? *Frontline Gastroenterol.* (2021) 12:564–9. doi: 10.1136/flgastro-2020-101579
12. Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G, et al. Nutritional treatment in Crohn's disease. *Nutrients.* (2021) 13:1628. doi: 10.3390/nu13051628
13. Bonsack O, Caron B, Baumann C, Heba AC, Vieujeun S, Arnone D, et al. Food avoidance and fasting in patients with inflammatory bowel disease: experience from the Nancy IBD nutrition clinic. *UEG J.* (2023) 11:361–70. doi: 10.1002/ueg2.12385
14. Peters JE, Basnayake C, Hebbard GS, Salzberg MR, Kamm MA. Prevalence of disordered eating in adults with gastrointestinal disorders: a systematic review. *Neurogastroenterology Motil.* (2022) 34:e14278. doi: 10.1111/nmo.14278
15. Yelencich E, Truong E, Widaman AM, Pignotti G, Yang L, Jeon Y, et al. Avoidant restrictive food intake disorder prevalent among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2022) 20:1282–1289.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.009
16. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, Zmora O, de Buck van Overstraeten A, Campmans-Kuijpers M, et al. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* (2020) 14:431–44. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz160
17. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* (2023) 42:352–79. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
18. Caron B, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Endpoints for perianal Crohn's disease trials: past, present and future. *J Crohn's Colitis.* (2021) 15:1387–98. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab026
19. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* (2017) 36:49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
20. Wagner IJ, Rombeau JL. Nutritional support of surgical patients with inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am.* (2011) 91:787–803. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.013
21. Sandall AM, Wall CL, Lomer MCE. Nutrition assessment in Crohn's disease using anthropometric, biochemical, and dietary indexes: a narrative review. *J Acad Nutr Diet.* (2020) 120:624–40. doi: 10.1016/j.jand.2019.04.013
22. Zhu P, Chen Y, Gu Y, Chen H, An X, Cheng Y, et al. Analysis of clinical characteristics of perianal Crohn's disease in a single-center. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* (2016) 19:1384–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.12.016
23. Xu M-M, Zhu P, Wang H, Yang B-L, Chen H-J, Zeng L. Analysis of the clinical characteristics of perianal fistulizing Crohn's disease in a single center. *Arq Bras Cir Dig.* (2019) 32:e1420. doi: 10.1590/0102-672020180001e1420
24. Nguyen GC, Du L, Chong RY, Jackson TD. Hypoalbuminaemia and postoperative outcomes in inflammatory bowel disease: the NSQIP surgical cohort. *J Crohn's Colitis.* (2019) 13:1433–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz083
25. Shah RS, Bachour S, Jia X, Holubar SD, Hull TL, Achkar J-P, et al. Hypoalbuminaemia, not biologic exposure, is associated with postoperative complications in Crohn's disease patients undergoing ileocolic resection. *J Crohn's Colitis.* (2021) 15:1142–51. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa268
26. Massironi S, Viganò C, Palermo A, Pirola L, Mulinacci G, Allocca M, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* (2023) 8:579–90. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00011-0
27. Yadav DP, Kedia S, Madhusudhan KS, Bopanna S, Goyal S, Jain S, et al. Body composition in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlation with disease severity and duration. *Can J Gastroenterol Hepatol.* (2017) 2017:1–8. doi: 10.1155/2017/1215035
28. Nardone OM, Ponsiglione A, De Sire R, Calabrese G, Luzzi R, Testa A, et al. Impact of sarcopenia on clinical outcomes in a cohort of Caucasian active Crohn's disease patients undergoing multidetector CT-enterography. *Nutrients.* (2022) 14:3460. doi: 10.3390/nu14173460
29. Ding NS, Malietzis G, Lung PFC, Penez L, Yip WM, Gabe S, et al. The body composition profile is associated with response to anti-TNF therapy in Crohn's disease and may offer an alternative dosing paradigm. *Aliment Pharmacol Ther.* (2017) 46:883–91. doi: 10.1111/apt.14293
30. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enter Nutr.* (2019) 43:181–93. doi: 10.1002/jpen.1451
31. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* (2015) 9:211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009
32. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* (2020) 39:632–53. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.002
33. Wang M, Guo Q, Liu H, Liu M, Tang C, Wu J, et al. GLIM criteria using NRS-2002 and MUST as the first step adequately diagnose the malnutrition in Crohn's disease inpatients: a retrospective study. *Front Nutr.* (2023) 9:1059191. doi: 10.3389/fnut.2022.1059191
34. Zhang Y, Zhang L, Gao X, Dai C, Huang Y, Wu Y, et al. Validation of the GLIM criteria for diagnosis of malnutrition and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter, prospective, observational study. *Clin Nutr.* (2022) 41:1297–306. doi: 10.1016/j.clnu.2022.04.016
35. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* (2019) 38:1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
36. Li Y, Peng Z, Xu D, Peng Y, Liu X. The GLIM criteria represent a more appropriate tool for nutritional assessment in patients with Crohn's disease. *Front Nutr.* (2022) 9:826028. doi: 10.3389/fnut.2022.826028
37. Jansen I, Prager M, Valentini L, Büning C. Inflammation-driven malnutrition: a new screening tool predicts outcome in Crohn's disease. *Br J Nutr.* (2016) 116:1061–7. doi: 10.1017/S0007114516003044
38. Haskey N, Peña-Sánchez JN, Jones JL, Fowler SA. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel diseases. *Asia Pac J Clin Nutr.* (2018) 27:756–62. doi: 10.6133/apjcn.112017.01
39. Fiorindi C, Dragoni G, Scaringi S, Staderini F, Nannoni A, Ficari F, et al. Relationship between nutritional screening tools and GLIM in complicated IBD requiring surgery. *Nutrients.* (2021) 13:3899. doi: 10.3390/nu13113899
40. Wall CL, Wilson B, Lomer MCE. Development and validation of an inflammatory bowel disease nutrition self-screening tool (IBD-NST) for digital use. *Front Nutr.* (2023) 10:1065592. doi: 10.3389/fnut.2023.1065592
41. Peters V, Bolte L, Schuttert E, Andreu-Sánchez S, Dijkstra G, Weersma R[K], et al. Western and carnivorous dietary patterns are associated with greater likelihood of IBD development in a large prospective population-based cohort. *J Crohn's Colitis.* (2022) 16:931–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab219
42. Karachaliou A, Yannakoulia M, Bletsas M, Mantzaris GJ, Archavlis E, Karampekos G, et al. Assessment of dietary adequacy and quality in a sample of patients with Crohn's disease. *Nutrients.* (2022) 14:5254. doi: 10.3390/nu14245254
43. Limketkai BN, Hamideh M, Shah R, Sauk JS, Jaffe N. Dietary patterns and their association with symptoms activity in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* (2022) 28:1627–36. doi: 10.1093/ibd/izab335
44. Azzam N, Alharbi O, Almadi M, Aljebreen A, AlAmeel T, Alabbas M, et al. Predictors of long-term outcomes of radiologically defined perianal fistulizing Crohn's disease treated with antitumor necrosis factor- α agents based on parks' classification. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2020) 32:187–92. doi: 10.1097/MEG.0000000000001634
45. Keljo DJ, Markowitz J, Markowitz J, Langton CR, Lerer T, Boussvaros A, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* (2009) 15:383–7. doi: 10.1002/ibd.20767
46. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr.* (2002) 21:51–7. doi: 10.1054/clnu.2001.0503
47. Manne A, Khan AS, Malik TA. Obesity and outcome of Crohn's associated perianal fistula surgery: a case-control study. *Gastroenterol Res.* (2015) 8:291–5. doi: 10.14740/gr698e
48. Xiong Z, Zhou Z, Hao L, Li Y, Hu X, Hu D, et al. The relationship between perianal fistula activity and abdominal adipose tissue in Crohn's disease: an observational study. *Insights Imaging.* (2022) 13:156. doi: 10.1186/s13244-022-01293-6
49. Sumi R, Nakajima K, Iijima H, Wasa M, Shinzaki S, Nezu R, et al. Influence of nutritional status on the therapeutic effect of infliximab in patients with Crohn's disease. *Surg Today.* (2016) 46:922–9. doi: 10.1007/s00595-015-1257-5
50. Karaskova E, Velganova-Veghova M, Geryk M, Foltanova H, Kucerova V, Karasek D. Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease. *IJMS.* (2021) 22:4226. doi: 10.3390/ijms22084226
51. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *WJG.* (2016) 22:7868–81. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7868
52. Malik TA, Manne A, Oster RA, Eckhoff A, Inusah S, Gutierrez AM. Obesity is associated with poor surgical outcome in Crohn's disease. *Gastroenterology Res.* (2013) 6:85–90. doi: 10.4021/gr553w
53. Velho S, Morão B, Gouveia C, Agostinho L, Torres J, Maio R, et al. Body composition and Crohn's disease behavior: is adiposity the main game changer? *Nutrition.* (2023) 108:111959. doi: 10.1016/j.nut.2022.111959
54. Jain A, Nguyen NH, Proudfoot JA, Martin CF, Sandborn WJ, Kappelman MD, et al. Impact of obesity on disease activity and patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* (2019) 114:630–9. doi: 10.14309/ajg.0000000000000197

APÊNDICE B – Resumo apresentado no “European Crohn’s and Colitis Organisation 2025”, intitulado, “*Nutritional status and the risk of proctectomy in patients with perianal fistulising Crohn’s disease*”, e, publicado no *Journal of Crohn’s and Colitis*, em 22 de Janeiro de 2025.

i892

Poster Presentations

Clinical: Diagnosis and Outcome

Abstract citation ID: jjae190.0571

P0397

Nutritional status and the risk of proctectomy in patients with perianal fistulising Crohn’s disease

B. Martins¹, I.S. Torminn Borges², C. Silva³, G. Lemos⁴, O. de Moraes Filho¹, H. Ribeiro⁴, D. Silveira⁴, J.B. de Sousa¹

¹Hospital Universitário de Brasília, Colorectal Surgery, Brasília, Brazil ²Hospital Universitário de Brasília, Gastroenterology, Brasília, Brazil ³Hospital Universitário de Brasília, Nutrition and dietetics, Brasília, Brazil ⁴Hospital Universitário de Brasília, Multiprofessional Nutritional Therapy Team, Brasília, Brazil ⁵Universidade de Brasília, Medical Sciences Postgraduate Program, Brasília, Brazil ⁶Hospital de Base-IGESDF, Colorectal Surgery, Brasília, Brazil

Background: Perianal fistulas are the most common type of anal involvement in Crohn’s disease (CD), affecting approximately one-third of the patients.¹ They are associated with a poor quality of life and can lead to significant disability.² Despite combined medical and surgical treatments, many patients experience refractory disease, with up to 20% requiring proctectomy, which results in a permanent stoma.³ Consequently, investigating factors that may influence the outcomes of perianal disease is a critical area of research in CD. One such factor that remains to be explored is the impact of nutritional status on fistula healing and the overall prognosis of patients with perianal CD.⁴ This study aimed to evaluate how nutritional status influences the risk of undergoing proctectomy.

Methods: A retrospective cohort study was conducted with 64 patients with CD presenting chronic symptomatic anorectal fistulas. These patients underwent seton placement at two healthcare centres in Brasília, DF, Brazil, from January 2010 to December 2022. Data were extracted from the electronic patient records, including demographic and clinical characteristics. At the first hospital admission, nutritional risk screening was evaluated by applying the NRS-2002. The nutritional status was assessed retrospectively using the GLIM criteria. The prevalence of malnutrition and its association with the risk of proctectomy were analysed. Binary logistic regression with univariate analysis was used to screen independent risk factors for building a final multivariate model by including variables with clinical or statistical significance.

Results: Seventeen out of sixty-four patients were diagnosed with malnutrition (26.6%). The median follow-up was 53 months. The malnourished group had a higher prevalence of proctitis (100% vs 78.7%, $p=0.038$) and lower mean albumin (34.7 vs 39.7 g/L, $p=0.002$) and haemoglobin levels (10.9 vs 12.5 g/dL, $p=0.003$). Malnourished patients were younger at diagnosis (24.2 vs 30y, $p=0.046$) and presented lower BMI (19.7 vs 24.9 kg/m², $p<0.001$), higher Harvey-Bradshaw Index levels (10 vs 5, $p<0.001$) and rates of corticosteroid therapy (29.4% vs 4.3%, $p=0.012$). The proctectomy rate was 47.1% in the malnourished group compared to 14.9% in non-malnourished patients ($p=0.007$). The binary logistic regression results indicated that malnutrition (OR=6.24; 95% CI= 1.27 - 30.57; $p=0.024$) was an independent risk factor for proctectomy.

Conclusion: Malnutrition, as assessed by GLIM criteria, was a significant risk factor for a proctectomy procedure in patients with CD presenting chronic symptomatic perianal fistulas. Future research should examine whether nutritional interventions can improve the prognosis of patients with perianal fistulising CD.

References:

1. Eglington TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The Spectrum of Perianal Crohn’s Disease in a Population-Based Cohort. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012;55(7):773-777. doi:10.1097/DCR.0b013e31825228b0.
2. Atia O, Asayag N, Focht G, et al. Perianal Crohn’s Disease Is Associated With Poor Disease Outcome: A Nationwide Study From the epiIIRN Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e484-e495. doi:10.1016/j.cgh.2021.04.007.
3. Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn’s disease. *British Journal of Surgery*. 2004;91(7):801-814. doi:10.1002/bjs.4613.
4. Alves Martins BA, Filho ODM, Lopes ACB, et al. Nutritional status in perianal Crohn’s disease: are we underestimating the impact? *Front Nutr*. 2023;10:1271825. doi:10.3389/fnut.2023.1271825.

Figure(s)/Table(s): see next page

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with or without malnutrition assessed by the GLIM criteria

Variables	Malnourished n=17 (26.6%)	Non-malnourished n=47 (73.4%)	p
Age at assessment, years	30.1 ± 9.71	34.4 ± 10.4	0.145
Age at diagnosis, years	24.2 ± 7.4	30 ± 10.9	0.046
Female, n (%)	11 (64.7%)	22 (46.8%)	0.206
BMI (kg/m ²)	19.7 ± 4.15	24.9 ± 4.71	<0.001
Age, n (%)			
A1 < 16 y	4 (23.5%)	5 (10.6%)	0.176
A2 16-40 y	13 (76.5%)	35 (74.5%)	
A3 > 40 y	0	7 (14.9%)	
Behaviour, n (%)			
B1 (inflammatory)	12 (70.6%)	31 (66%)	0.912
B2 (stricturing)	3 (17.6%)	11 (23.4%)	
B3 (penetrating)	2 (11.8%)	5 (10.6%)	
Location, n (%)			
L1 (ileal)	0	4 (8.5%)	0.237
L2 (colonic)	9 (52.9%)	20 (42.6%)	
L3 (ileocolonic)	8 (47.1%)	16 (34%)	
L4 (upper GI)	0	0	
Isolated perianal CD	0	7 (14.9%)	
HBI - median	10 [7-11]	5 [5-7]	<0.001
Extraintestinal manifestations	6 (35.3%)	7 (14.9%)	0.073
Smoking, n (%)	2 (11.8%)	6 (12.8%)	0.915
ASA			
II	15 (88.2%)	45 (95.7%)	0.285
III	2 (11.8%)	2 (4.3%)	
CCI			
0	14 (82.4%)	33 (70.2%)	0.851
1-4	3 (17.6%)	14 (28.8%)	
5-ASA compounds	6 (35.3%)	10 (21.3%)	0.253
Corticosteroid	5 (29.4%)	2 (4.3%)	0.012
Immunosuppressants	9 (52.9%)	23 (48.9%)	0.779
Biologic therapy			
Infliximab	7 (41.2%)	28 (59.6%)	0.498
Adalimumab	9 (52.9%)	16 (34%)	
Certolizumab	0	1 (2.1%)	
Ustekinumab	1 (5.9%)	1 (2.1%)	
Vedolizumab	0	1 (2.1%)	
Previous biologic therapy	4 (23.5%)	9 (19.1%)	0.732
ALB (g/L)	34.7 ± 5.5	39.7 ± 5.6	0.002
Hb (g/dL)	10.9 ± 1.34	12.5 ± 1.91	0.003
Lymphocyte count (/mm ³)	1844 ± 766	2027 ± 714	0.379
CRP (mg/L)	17 [4-35.4]	17 [5.9-25]	0.807
Parks' classification			
Intersphincteric	4 (23.5%)	15 (31.9%)	0.752
Transphincteric	11 (64.7%)	24 (51.1%)	
Suprasphincteric	1 (5.9%)	2 (4.3%)	
Extrasphincteric	1 (5.9%)	6 (12.8%)	
Proctitis	17 (100%)	37 (78.7%)	0.038
Anorectal stricture	7 (41.2%)	9 (19.1%)	0.072

BMI: body mass index; HBI: Harvey Bradshaw Index; CCI: Charlson Comorbidity Index; ALB: albumin; Hb: haemoglobin; CRP: C reactive protein. Bold-faced values indicate statistically significant at alpha < 0.05.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of clinical characteristics and nutritional status in relation to proctectomy

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	P
Female	1.563 (0.482-5.060)	0.457	-	
Age at diagnosis (<29 y)	3.840 (0.962-15.318)	0.057	-	
Smoking	0.429 (0.048-3.794)	0.446	-	
Corticosteroid	1.354 (0.235-7.812)	0.735	-	
Malnutrition	5.079 (1.461-17.653)	0.011	6.238 (1.273-30.571)	0.024
Anorectal stricture	5.857 (1.651-20.774)	0.006	-	

Bold-faced values indicate statistically significant at alpha < 0.05. Multivariate analysis included sex, age at diagnosis, smoking, corticosteroid therapy, nutritional status, and anorectal stricture. AUC: 0.793. R²: 0.234.

APÊNDICE C – Artigo “*Long-Term Complications of Proctectomy for Refractory Perianal Crohn’s Disease: A Narrative Review*”, publicado na revista *Journal of Clinical Medicine*, em 18 de abril de 2025



Review

Long-Term Complications of Proctectomy for Refractory Perianal Crohn’s Disease: A Narrative Review

Bruno Augusto Alves Martins ^{1,2,*}, Mariana Trotta Villar ², Luna Vitória Gondim Ferreira ², Beatriz da Costa Rossi Ramos de Carvalho ², Nicolas Avellaneda ³ and João Batista de Sousa ^{1,2}

¹ Department of Colorectal Surgery, Hospital Universitário de Brasília, Federal District, Brasília 70330-750, Brazil

² Medical Sciences Postgraduate Program, School of Medicine, University of Brasília, Federal District, Brasília 70910-900, Brazil

³ Department of General Surgery and Academic Investigations Unit, CEMIC University Hospital, Buenos Aires C1430EFA, Argentina

* Correspondence: brunomartins.coloprocto@gmail.com

Abstract: Despite a combination of medical and surgical treatments, many patients with perianal Crohn’s disease (CD) continue to experience refractory disease, requiring proctectomy or proctocolectomy, with the creation of a permanent stoma. Although proctectomy is seen as an ultimate treatment aimed at effectively relieving debilitating symptoms and enhancing quality of life, many patients may still face long-term and chronic complications. This narrative review aims to provide an overview of the main complications that patients undergoing proctectomy for CD may experience throughout their lives. Relevant publications addressing complications of proctectomy for refractory perianal CD were searched in the Medline/PubMed, Embase, Cochrane, and LILACS databases. The main long-term complications that patients encounter are related to impaired perineal wound healing, stoma-related issues, sexual and urinary dysfunction, small bowel obstructions, and CD recurrence. These complications negatively affect the quality of life and frequently necessitate further treatment. Patients should receive preoperative counselling regarding the implications of these particular issues, and regular follow-up must be guaranteed to identify any problems early, allowing for prompt treatment.

Keywords: Crohn’s disease; inflammatory bowel disease; proctectomy; anal fistula; postoperative complications; surgical stomas



Academic Editor: Simone Saibeni

Received: 7 March 2025

Revised: 4 April 2025

Accepted: 16 April 2025

Published: 18 April 2025

Citation: Alves Martins, B.A.; Villar, M.T.; Ferreira, L.V.G.; Ramos de Carvalho, B.d.C.R.; Avellaneda, N.; de Sousa, J.B. Long-Term Complications of Proctectomy for Refractory Perianal Crohn’s Disease: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 2802. <https://doi.org/10.3390/jcm14082802>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Crohn’s disease (CD) is an immune-mediated, chronic condition that involves recurring periods of inflammation in the gastrointestinal tract, leading to bowel damage and disability. The entire gastrointestinal tract can be impacted, with the terminal ileum and colon being the most frequently involved. Inflammation tends to be segmental, asymmetrical, and transmural. While most patients are diagnosed with an inflammatory phenotype, complications such as strictures, fistulas, or abscesses arise over time in about fifty percent of patients, often necessitating surgical intervention [1].

About 40% of individuals with CD present symptomatic perianal disease [2]. Perianal fistulas are the main type of anal involvement, with incidence rates of approximately 30%, followed by abscesses, fissures/ulcers, skin tags, and strictures [2]. Perianal CD is predictive of severe disease course [3]. The chronic and disabling symptoms such as pain, discomfort, discharge, and fecal incontinence result in a significant impact on quality of

life [4]. Patients end up experiencing frequent hospitalisations and psychological, sexual, social, and work-related problems [4].

Treatment often requires multimodal therapy, with a collaborative effort between gastroenterologists and colorectal surgeons. Nearly 90% of patients with perianal fistulizing CD need surgical treatment, often requiring multiple procedures [5]. The specific type of surgery performed depends on factors such as the presence of proctitis, anal canal ulcers or stenosis, scarring from previous surgeries, and the number and location of fistula tracts [5]. Despite a combination of medical and surgical treatments, many patients continue to experience refractory disease, with around 20% requiring proctectomy or proctocolectomy, with the creation of a permanent stoma [6]. It is not surprising that the optimal treatment strategy for perianal CD and the individual factors that determine this are regarded as one of the top ten research questions in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) [7].

Although proctectomy is seen as an ultimate treatment aimed at effectively relieving debilitating symptoms and enhancing quality of life, many patients may still face long-term and chronic complications. Recently, a new classification of perianal fistulising CD has determined that Class 4 includes patients who experience persistent perineal symptoms following proctectomy [4]. However, long-term complications following proctectomy are not limited to perianal symptoms and may encompass a broad range of manifestations. This narrative review aims to provide an overview of the main complications that patients undergoing proctectomy for CD may experience throughout their lives.

2. Materials and Methods

We searched for relevant publications addressing long-term complications of proctectomy for refractory perianal CD using the Medline/PubMed, Embase, Cochrane, and LILACS databases up to 1 April 2025. The following Medical Subject Heading [MeSH] terms alone or matched with the Boolean operators 'AND' or 'OR' were used: 'Crohn's Disease', 'perianal disease', 'fistulising disease', 'proctectomy', and 'complications'.

Study types included randomized clinical trials, prospective and retrospective observational studies, case series, case reports, systematic or narrative reviews, and guidelines of scientific societies. The exclusion criteria were the following: (1) video vignettes, (2) animal studies, and (3) non-available full-text articles. No specific language restrictions were applied. The reference lists from the selected studies were reviewed to identify any additional relevant studies. No ethical approval was obtained for this review since the included data were retained from published reports.

Overall, 1024 articles were identified with initial screening. A total of 220 duplicate articles were removed. The titles and abstracts of articles were collected using the search strategy and were reviewed by the authors to identify studies that could potentially align with the study's objectives. Articles that did not meet the specified search criteria were excluded. The full texts of 87 potentially eligible studies were then obtained and assessed for relevance. Finally, 71 articles were included in this review.

We divided the narrative report into the following topics: perineal wound complications, stoma-related complications, sexual and urinary dysfunction, small bowel obstructions, and CD recurrence.

3. Perineal Wound Complications

Impaired postoperative perineal wound healing poses a particular challenge for the medical team and patients undergoing proctectomy. This troublesome complication can lead to chronic discharge of purulent material, pain, and occasional bleeding, adversely impacting patients' quality of life and often requiring repeated surgical procedures. While this issue can arise in patients with rectal cancer or familial adenomatous polyposis, it

is more commonly observed in individuals with inflammatory bowel diseases (IBDs), particularly CD [8].

The manifestations of impaired healing can range from superficial wound dehiscence to deep abscesses and long presacral tracts [9,10] (see Figure 1). A chronic perineal sinus (CPS) is a perineal wound that persists for more than 6 months following proctectomy [11]. The reported incidence of CPS in patients undergoing proctectomy for IBD can be as high as 70% [8]. Typically, those sinuses present at the perineal examination as a long fibrous tract covered by infected granulation tissue and an external opening [11].



Figure 1. Chronic perineal sinus following proctocolectomy with end ileostomy. The image was taken during the clinical practice of the first author, Mr. Alves Martins, and an informed consent statement for the publication of the photograph was obtained from the patient.

The exact mechanisms that lead to impaired wound healing in these patients are still not fully understood. Pelvic or perineal sepsis, male gender, younger age, fecal contamination, and rectal involvement have been identified as factors associated with poor healing [9,12–14]. A study at the Cleveland Clinic Florida involving data from 136 patients with CD who underwent proctectomy showed a perineal non-healing rate of 21.3% [9]. The only factor linked to delayed healing and non-healing was preoperative sepsis [9]. Grant and collaborators (2020) reviewed data from 103 patients with perianal CD who underwent proctectomy, and almost 40% had a failure of wound healing at 12 months post proctectomy. Male gender was the only variable associated with poor wound healing [13]. Yamamoto and collaborators (1999) analyzed data from 145 patients with CD who underwent proctocolectomy. Multivariate analysis identified younger age, rectal involvement, and fecal contamination at the time of surgery as independent risk factors for perineal sinus [14].

These findings highlight the necessity of a personalized approach that combines the management of preoperative complications with technical considerations to enhance wound healing. Clinical optimization is key to improving outcomes, and preoperative measures such as control of chronic conditions, correction of anemia, nutritional interventions, smoking cessation, steroid tapering, and control of local sepsis must be addressed [10,11]. Control of perineal sepsis before resection with drainage of abscesses and placement of setons is mandatory, and fecal diversion may be considered to reduce perineal inflammation and contamination [10].

Surgeons must be aware of the technical aspects of proctectomy in the context of IBD, as it differs from the conventional abdominoperineal resection for cancer. This is particularly important when addressing extrasphincteric versus intersphincteric dissec-

tion. Yamamoto and collaborators (1999) demonstrated that extrasphincteric excision is associated with a greater risk of CPS [14]. Careful hemostasis, debridement, and curettage of chronic inflammatory tissue are also essential to decrease the risk of infection [10]. Regarding mesorectal excision versus close rectal dissection, de Groof and collaborators (2018) have associated mesorectum preservation with higher rates of postoperative perineal complications [15]. Additionally, filling the empty pelvis with omental flaps may be beneficial, using fluorescence angiography with indocyanine green to assess omental perfusion [11,16].

When it comes to treating CPS, the options range from curettage and debridement of necrotic tissue to more complex procedures such as reconstructive surgeries [8,10,11]. The rectus abdominis myocutaneous flap, gracilis muscle transposition, Karydakis flap, cleft closure, and omentoplasty have been described as possible options for treating CPS, presenting an adequate safety profile and reasonable healing rates [16–23]. Adjuvant therapies, including hyperbaric oxygen therapy and negative pressure wound treatment, may play a role in the postoperative closure of perineal wounds [24–27]. Chan and collaborators (2013) reported their experience using preoperative hyperbaric oxygen therapy in conjunction with rectus abdominis myocutaneous flap repair in four patients with CPS. This approach resulted in complete perineal healing for all patients [24].

Aside from CPS, it is important to note primary CD manifestations that can lead to perineal problems. Perianal CD encompasses non-fistulizing lesions, such as cavitating ulcers, with an incidence of 5–10% [28]. Those ulcerations generally present a prominent margin and an inflammatory aspect. Pain is often severe and unremitting. They may be non-commissural, multiple and extend below the anal margin, through the perineum. Although medical treatment is the primary approach for perianal CD ulcerations, proctectomy may be necessary if medical treatment fails. However, ulcerations can persist or recur even following proctectomy, generating considerable impairment to quality of life [29,30].

Cutaneous Crohn's disease (CCD) is another condition that can lead to perineal problems following proctectomy [31–33]. It is a rare CD extraintestinal manifestation characterized by granulomatous lesions that are non-contiguous with the gastrointestinal tract. CCD lesions can present as plaques, nodules, fistulas, and ulcers, with a particular preference for skin folds. The primary emphasis in diagnosis is the histopathological examination of skin biopsies [34]. Histological features are similar to those encountered in the gastrointestinal tract, with the hallmark finding being inflammatory infiltration characterized by sterile, non-caseating sarcoid-like granulomas, accompanied by an abundance of multinucleated giant cells and plasma cells in the dermis [35]. CCD management is challenging and requires a multidisciplinary approach, encompassing dermatology, gastroenterology, and colorectal surgery. Treatment options include systemic and topical steroids, immunomodulators, and biologics [35]. Surgical debridement and hyperbaric oxygen therapy may be applied in some cases; however, evidence on the issue is scarce [26,35,36].

The malignancy of chronic perineal wounds is a rare yet serious complication. The incidence of malignancy in CPS remains unknown, but in patients with fistulizing perianal CD, the incidence of perianal fistula-related cancer is about 0.8% [37]. The process of carcinogenesis in a non-healing wound can be linked to constant inflammation and trauma, which lead to sustained epithelial regeneration, tissue hypovascularity, and chronic infection. Immunosuppression is also a risk factor for malignant transformation, with persistent symptoms such as pain and changes in wound appearance serving as indicators for careful monitoring and regular biopsies [38–40].

4. Stoma-Related Complications

An ileostomy or colostomy can significantly enhance a patient's quality of life. Although it may be straightforward to construct in some patients, if performed outside of ideal conditions and without appropriate planning and consideration of technical and anatomical aspects, it can lead to a range of life-altering complications, affecting both physical and mental well-being [41]. Sadly, stoma creation is linked to considerable morbidity, with high rates of complications occurring both early and later on [42]. Stoma-related complications occur at rates between 20% and 70%. Obesity, emergency surgery, and lack of preoperative marking are associated with increased risk of complications [42]. Early complications encompass ischemia or necrosis, retraction, mucocutaneous separation, and parastomal abscesses. Late complications consist of parastomal hernias, prolapses, and retraction [42].

Parastomal hernias are the most common complications associated with ostomies, occurring in nearly 60% of cases and frequently necessitating surgery [41]. Factors that increase the likelihood of parastomal hernias include obesity, weakness in the abdominal wall, collagen disorders, steroid use, postoperative abdominal sepsis, a large fascial opening (over 3 cm), and any conditions that raise intra-abdominal pressure [43]. While urgent repairs are required for serious issues like incarceration or strangulation, elective repair is recommended for patients experiencing symptoms like intermittent obstruction, incarceration, pain, or trouble keeping the appliance secure on the stoma, even with the use of conservative methods such as ostomy belts, filler rings, and adhesives [41].

Stomal prolapse is full-thickness protrusion of bowel through a stoma. While this complication can arise with any type of ostomy, it is more frequently observed with colostomies than with ileostomies, particularly in loop colostomies of the transverse colon, where it occurs in up to 42% of cases [41,43]. Some risk factors commonly associated with prolapse development include advanced age, obesity, abdominal wall fragility, a large fascial opening, bowel obstruction at the time of stoma creation, redundancy of proximate bowel segments, and conditions that increase intra-abdominal pressure such as chronic cough, ascites, or constipation [41,43]. Elective surgical treatment is primarily indicated for symptomatic patients experiencing pain, skin irritation, or difficulty maintaining an appliance. Emergency surgical indications include incarceration, obstruction, or strangulation of the prolapsed segment [41,42].

Stomal retraction occurs in up to 30% of the cases and is often associated with additional complications such as leakage, peristomal skin irritation, mucocutaneous separations, and peristomal abscess [42,43]. This arises from excessive tension on the stoma, usually secondary to inadequate mobilisation of the intestine. If left untreated, it can lead to stenosis, making ostomy care more difficult [41,43]. Retracted stomas can be primarily managed using convex appliance systems that compress the peristomal skin, thereby enhancing the interface between the appliance and the skin. Additional ostomy accessories, such as belts and binders, may also be utilized. However, if leakage and hygiene problems continue despite these interventions or if stenosis is present, surgical revision should be considered [43].

In addition to the traditional long-term complications associated with stomas, such as parastomal hernia, prolapse, and retraction, specific issues can arise for patients with CD. Those encompass recurrent CD, pyoderma gangrenosum, peristomal fistulae, ulcerations, strictures, granulomas, and peristomal abscesses [41,44].

For those undergoing proctectomy, one particularly concerning complication is the recurrence of CD around the stoma site. Peristomal recurrence can result in skin irritation, dermatitis, nonhealing ulcers, increased stoma output, fistulas, abscesses, stomal retraction,

and strictures. Often, these patients need surgical intervention to revise the stoma, with or without additional bowel resections [41,45].

When patients with medically refractory anorectal Crohn's disease require definitive surgery that results in a permanent stoma, there is some disagreement on whether to perform an isolated proctectomy with an end colostomy or a proctocolectomy with an end ileostomy. This debate stems from the unclear likelihood of disease recurrence in the remaining colon [46]. The reasons for opting to preserve part of the colon and to choose a colostomy over an ileostomy include significantly lower stoma output, which helps avoid dehydration, a lower risk of issues related to peristomal skin, and the assumption of better quality of life [47]. On the other hand, historically, end colostomy has been associated with a higher rate of disease recurrence [48]. De Buck van Overstraeten and colleagues, retrospectively, analyzed ten consecutive patients with refractory distal and perianal CD who underwent intersphincteric proctectomy with end-colostomy. Recurrence in the proximal colon was noted in nine patients, and completion colectomy was necessary in 50% of the patients [47]. Conversely, Lightner and colleagues analyzed data from 63 patients who underwent proctectomy with end colostomy for distal CD, reporting that approximately 29% of the patients experienced endoscopic colonic recurrence and nearly 5% required a completion total abdominal colectomy [46].

Parastomal pyoderma gangrenosum is another complication that may arise in CD patients following proctectomy or proctocolectomy [49]. This condition is marked by a painful superficial ulcer with a clearly defined red border, typically indicating persistent inflammation [41]. Angriman and collaborators (2022) reported follow-up data from a cohort of 54 consecutive patients who underwent surgery for CD involving the creation of any type of stoma, and the incidence rate of pyoderma gangrenosum was approximately 5.5% [44]. Iesalnieks (2022) [49] analyzed outcomes from 99 patients with CD undergoing intestinal resection that included the formation of an ostomy. Ten percent developed peristomal pyoderma gangrenosum, all in the presence of an ileostomy. Non-stricturing and non-penetrating disease, along with preoperative intake of biologics, were identified as risk factors for developing peristomal pyoderma gangrenosum during the postoperative period [49]. In addition to wound care and managing persistent underlying inflammation, the first-line treatment options that have the most robust evidence include systemic corticosteroids, cyclosporine, and tumor necrosis factor-alpha inhibitors [41,50,51].

Surgeons must have a comprehensive understanding of stoma complications and their management. A meticulous approach to creating a stoma, particularly in the context of permanent stomas, can significantly reduce the associated morbidity of this procedure.

5. Small Bowel Obstructions

Colorectal surgery has the highest rate of readmissions related to adhesions among all abdominal surgeries [52]. These procedures carry a 30% risk of adhesion-related complications within four years [52]. Approximately one-third of individuals who develop adhesional obstruction do so within one year of surgery, and up to 18% of patients with adhesional bowel obstruction require reoperation with adhesiolysis [53]. Consequently, this issue significantly impacts the quality of life for patients undergoing colorectal surgery.

The incidence of small bowel obstruction (SBO) in the context of proctocolectomy and end ileostomy for treating CD is unclear. However, it is believed to be high, as the procedure is complex, demands stoma formation, and requires extensive tissue manipulation, which can lead to the formation of adhesions. Adhesions that involve the small intestine and result in obstruction typically occur between the small bowel and the scar, between the small bowel and the site of surgery, and among the loops of the small bowel [53] (See

Figure 2). Furthermore, the empty pelvic space that arises from proctectomy may become a location for trapping the small bowel, also generating SBO.



Figure 2. Abdominal CT scan demonstrating signs of small bowel obstruction in a patient with CD following proctocolectomy with end ileostomy.

Minimally invasive surgery (MIS) is a helpful approach to reducing the incidence of SBO [52]. Ha and collaborators (2016) conducted a meta-analysis to assess the incidence of adhesion-related readmissions and surgery for adhesive SBO in patients who underwent colorectal surgery, and found that laparoscopic colorectal surgery significantly decreases the incidence of adhesive SBO and the rate of subsequent surgeries for adhesive SBO compared with open surgery [52]. MIS allows for precise dissection, minimal blood loss, and less bowel exposure to the environment during surgery, thereby theoretically reducing the failure of peritoneal tissue repair mechanisms and consequently reducing adhesion formation [52].

SBO can also indicate jejunoileal recurrence of the disease, which ultimately results in inflammatory or fibrotic stenosis. Symptoms include diminished or absent output from the ileostomy, recurrent episodes of abdominal pain, and vomiting [45]. Ecker and collaborators (2000) analyzed the reconstructions of the ileostomy in 92 patients who underwent colectomies. Approximately 30% of patients required ileostomy reconstruction during the follow-up period, and pre-stomal recurrence was the primary clinical indication in nearly 12% of cases [54].

6. Sexual and Urinary Dysfunction

Sexual function is likely to be impaired in patients with IBD, occurring more frequently in females than in males, with reported rates of 40–70% and 10–50%, respectively [55–58]. Sexual dysfunction in individuals with IBD can be attributed to several factors, including disease activity, surgical interventions, various medications, depression, and hypogonadism [56]. Active disease detrimentally impacts the overall quality of life, with debilitating symptoms like diarrhea, incontinence, perianal fistula discharge, and abdominal pain significantly hindering sexual function [56]. In fact, active perianal disease is a predictive factor of sexual dysfunction in female patients [59].

In the postoperative phase, sexual activity, particularly with a permanent ostomy, may be influenced by factors such as pain, feelings of unattractiveness due to scars and healing wounds, embarrassment regarding a stoma, or discomfort during intercourse [56]. Pelvic dissection can damage sympathetic and parasympathetic nerves or lead to scar tissue,

which can impact sexual response. Specifically, injury to the autonomic nerves can lead to reduced vaginal lubrication, retrograde ejaculation, and erectile dysfunction [56].

Another issue associated with proctectomy in women is its detrimental impact on fertility. This is believed to result from significant surgical manipulation within the pelvis, which can cause adhesions and block the fallopian tubes. Key supporting structures, such as the pelvic floor, the lateral ligaments of the rectum, and the sphincter muscles, are closely connected to the female urogenital system. During proctectomy, these structures are partially or entirely excised, leading to unavoidable distortion and damage to the reproductive organs due to resulting postoperative adhesions and fibrosis. Radiological studies of pelvic changes in women following proctocolectomy demonstrate that most patients develop dorsal displacement of the vagina, as well as deformation and displacement of the uterus and adnexa towards the bottom of the pelvis [60]. Data from the Swedish National Patient Register demonstrated that women with IBD who underwent colectomy had a substantially lower fertility compared with the matched cohort from the general population [HR 0.65, CI 0.61–0.69]. Additionally, fertility seems to be dramatically reduced after completion proctectomy for any IBD subtype [HR 0.52, CI 0.47–0.58] [61].

Bladder dysfunction is another complication that may arise following pelvic colorectal surgery. Typically, this results from autonomic disruption during pelvic dissection, which leads to detrusor denervation and impaired bladder contractility. Most cases resolve within six months without long-term complications; however, patients should be monitored for developing small-capacity, poorly compliant, high-pressure bladders. Urinary dysfunction can result in additional harmful sequelae, including urinary tract infections, hydronephrosis, urinary reflux, pyelonephritis, and impaired renal function. Treatment and follow-up are tailored to each individual, taking into account urodynamic results, patient expectations, capabilities, and family dynamics support [62–64]. Neal and collaborators (1982) conducted a bladder function evaluation of 37 patients who underwent proctectomy for inflammatory bowel disease. They compared these patients with 34 control patients who underwent bowel resection without proctectomy. Symptoms of urinary dysfunction, particularly straining during micturition and a sensation of incomplete bladder emptying, were found to be significantly more common in patients after proctectomy than in the controls. Evidence of denervation of the bladder was observed in six patients after proctectomy, as indicated by the presence of capacious bladders with poor detrusor function. In contrast, none of the controls exhibited this finding. Additionally, the residual volume of urine in the bladder after micturition was significantly greater in patients after proctectomy compared to the controls [64].

7. CD Recurrence

Although proctectomy with a definitive stoma is deemed the definitive treatment for refractory CD colitis with anorectal involvement, patients and clinicians must still grapple with the specter of clinical recurrence following surgery [65]. The 20-year cumulative incidence of recurrence is estimated to reach 50% following proctocolectomy with end ileostomy, while the 15-year cumulative reoperation rate is approximately 25% [66–68]. Recurrence may occur in the proximal colon, small bowel, or even at the stoma, resulting in peristomal fistula, abscess, stenosis, obstruction, or bleeding. This phenomenon adversely impacts the quality of life of patients with CD and leads to a risk of further surgeries [65].

The risk factors for further disease progression differ across studies and are typically based on retrospective analyses of small cohorts from single centres. Some studies have demonstrated that patients with anorectal CD requiring proctectomy should undergo proctocolectomy with end-ileostomy rather than colostomy, regardless of whether proximal colonic involvement is absent. This is due to the fact that end-colostomy is linked with

an early severe recurrence in the proximal colon and debilitating peristomal cutaneous lesions [47,65]. Other factors linked to clinical recurrence include male gender, the presence of anorectal lesions, prior small bowel surgery for CD, younger age at diagnosis, and small-bowel disease at the time of surgery [65,67–69].

Calvo and collaborators (2018) reported recurrence data for a cohort of 44 patients with CD who underwent total proctocolectomy with end ileostomy. They found an estimated clinical recurrence rate of 39% at 20 years, with the only risk factor for clinical recurrence being the presence of small bowel disease at the time of surgery [68]. Amiot and collaborators (2011) also analyzed data from a cohort of 55 patients, and clinical recurrence was significantly higher for patients with penetrating disease behavior [70]. Notably, they also described the absence of perianal disease as a risk factor for clinical recurrence, which seems paradoxical since perianal disease has traditionally been viewed as a marker of poor prognosis. Yamamoto and collaborators (1998) reported follow-up data from 103 patients with CD who underwent single-stage proctocolectomy. The 15-year cumulative reoperation rate for small bowel recurrence was 25 percent. Multivariate analysis revealed that male gender (HR, 2.4; $p = 0.03$) and age at operation of less than 30 years (HR, 2.6; $p = 0.04$) were the only risk factors for surgical recurrence [67].

During follow-up, clinical and endoscopic surveillance of patients undergoing proctocolectomy should be advisable to identify asymptomatic disease recurrence, guide early therapy, and avoid new surgeries [68]. At present, there are nearly no data to support prophylactic therapy for this group. However, through more extensive multicenter studies, criteria for effective risk stratification could be identified and validated, facilitating the creation of management algorithms specifically tailored for this population [71].

8. Conclusions

Long-term complications such as impaired perineal wound healing, stoma-related issues, sexual and urinary dysfunction, small bowel obstructions, and CD recurrence are common following proctectomy or proctocolectomy with definitive stoma. Those complications negatively affect quality of life and frequently necessitate further treatment. Patients should receive preoperative counselling regarding the implications of these particular issues, and regular follow-up must be guaranteed to identify any problems early, allowing for prompt treatment. Effective communication between the IBD multidisciplinary team and a personalized, patient-centered approach is key for successful surgical outcomes.

9. Future Directions

Complications following proctectomy for CD are frequent and not limited to non-healing perineal wounds. Future research must encompass the wide range of manifestations that can occur after proctectomy, generating more extensive series and multicentric data to ascertain which clinical factors are associated with a higher likelihood of complications. This may facilitate improved preoperative counselling and the prevention and early diagnosis of complications. It is crucial to emphasize the need to establish specialized centres in IBD surgery. Dedicated and multidisciplinary teams are likely to provide better outcomes.

The continual development of medical therapies is expected to lead to better disease control and prophylaxis of recurrence. Furthermore, the expansion and improvement of minimally invasive surgery are anticipated to enhance surgical outcomes. Minimal tissue manipulation is expected to lead to lower rates of adhesional obstruction. Additionally, improved visualization of the pelvis and precise dissection of anatomical structures may minimize tissue damage and inflammation, preserving sexual function, urinary health, and fertility.

Author Contributions: Conceptualization, B.A.A.M., N.A. and J.B.d.S.; methodology, B.A.A.M. and J.B.d.S.; investigation, all authors; writing—original draft preparation, B.A.A.M., M.T.V., L.V.G.F. and B.d.C.R.R.d.C.; writing—review and editing, N.A. and J.B.d.S.; supervision, J.B.d.S.; project administration, B.A.A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Consent was obtained for the publication of images.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study. Data sharing does not apply to this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Torres, J.; Mehandru, S.; Colombel, J.-F.; Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* **2017**, *389*, 1741–1755. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Eglinton, T.W.; Barclay, M.L.; Gearry, R.B.; Frizelle, F.A. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Dis. Colon Rectum* **2012**, *55*, 773–777. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Atia, O.; Asayag, N.; Focht, G.; Lujan, R.; Ledder, O.; Greenfeld, S.; Kariv, R.; Dotan, I.; Gabay, H.; Balicer, R.; et al. Perianal Crohn's Disease Is Associated With Poor Disease Outcome: A Nationwide Study From the epiIIRN Cohort. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *20*, e484–e495. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Geldof, J.; Iqbal, N.; LeBlanc, J.-F.; Anandabaskaran, S.; Sawyer, R.; Buskens, C.; Bemelman, W.; Gecse, K.; Lundby, L.; Lightner, A.L.; et al. Classifying perianal fistulising Crohn's disease: An expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *7*, 576–584. [\[CrossRef\]](#)
5. Lightner, A.L. Perianal Crohn's Disease. *Dis. Colon Rectum* **2020**, *63*, 1023–1026. [\[CrossRef\]](#)
6. Singh, B.; McC Mortensen, N.J.; Jewell, D.P.; George, B. Perianal Crohn's disease. *Br. J. Surg.* **2004**, *91*, 801–814. [\[CrossRef\]](#)
7. Hart, A.L.; Lomer, M.; Verjee, A.; Kemp, K.; Faiz, O.; Daly, A.; Solomon, J.; McLaughlin, J. What Are the Top 10 Research Questions in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease? A Priority Setting Partnership with the James Lind Alliance. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 204–211. [\[CrossRef\]](#)
8. Papasotiriou, S.D.; Dumanian, G.A.; Strong, S.A.; Hanauer, S.B. Persistent perineal sinus following proctocolectomy in the inflammatory bowel disease patient. *JGH Open* **2023**, *7*, 740–747. [\[CrossRef\]](#)
9. Li, W.; Stocchi, L.; Elagili, F.; Kiran, R.P.; Strong, S.A. Healing of the perineal wound after proctectomy in Crohn's disease patients: Only preoperative perineal sepsis predicts poor outcome. *Tech. Coloproctol.* **2017**, *21*, 715–720. [\[CrossRef\]](#)
10. Holubar, S.D. Expert Commentary on Chronic Perineal Sinus After Proctectomy for Crohn's Disease: Risk Reduction Strategies and Management. *Dis. Colon Rectum* **2022**, *65*, 472. [\[CrossRef\]](#)
11. Fuschillo, G.; Pellino, G. Chronic Perineal Sinus After Proctectomy for Crohn's Disease: Risk Reduction Strategies and Management. *Dis. Colon Rectum* **2022**, *65*, 468–471. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Alipouriani, A.; Erozkhan, K.; Schabl, L.; Sancheti, H.; Sebastian, S.; Wong, S.-Y.; Tozer, P.; Cohen, B.L.; Holubar, S.D. TOPClass Class 4 Perineal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Perineal Wound Complication After Proctectomy in Crohn's Patients. *Inflamm. Bowel Dis.* **2025**, *31*, 1150–1157. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Grant, R.K.; Elosua-González, A.; Bouri, S.; Sahnan, K.; Brindle, W.M.; Dilke, S.M.; Vincent, M.L.M.; Adegbola, S.O.A.; Warusavitarne, J.H.; Tozer, P.J.; et al. Prognostic factors associated with unhealed perineal wounds post-proctectomy for perianal Crohn's disease: A two-centre study. *Color. Dis.* **2021**, *23*, 2091–2099. [\[CrossRef\]](#)
14. Yamamoto, T.; Bain, I.M.; Allan, R.N.; Keighley, M.R.B. Persistent perineal sinus after proctocolectomy for Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum* **1999**, *42*, 96–101. [\[CrossRef\]](#)
15. De Groof, E.J.; Van Der Meer, J.H.M.; Tanis, P.J.; De Bruyn, J.R.; Van Ruler, O.; D'Haens, G.R.A.M.; Van Den Brink, G.R.; Bemelman, W.A.; Wildenberg, M.E.; Buskens, C.J. Persistent Mesorectal Inflammatory Activity is Associated With Complications After Proctectomy in Crohn's Disease. *J. Crohns Colitis* **2019**, *13*, 285–293. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Slooter, M.D.; Blok, R.D.; De Krom, M.A.; Buskens, C.J.; Bemelman, W.A.; Tanis, P.J.; Hompes, R. Optimizing omentoplasty for management of chronic pelvic sepsis by intra-operative fluorescence angiography: A comparative cohort study. *Color. Dis.* **2020**, *22*, 2252–2259. [\[CrossRef\]](#)
17. Rius, J.; Nessim, A.; Nogueras, J.J.; Wexner, S.D. Gracilis Transposition in Complicated Perianal Fistula and Unhealed Perineal Wounds in Crohn's Disease. *Eur. J. Surg.* **2000**, *166*, 218–222. [\[CrossRef\]](#)
18. Au, S.; Moyes, L.H.; Telfer, J.R.C.; Anderson, J.H. Karydakias flap for post-proctectomy perineal sinus: A case series and review. *Int. J. Surg. Case Rep.* **2016**, *23*, 157–159. [\[CrossRef\]](#)

ANEXOS

ANEXO A – Documento de Aprovação pelo Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O estado nutricional pré-operatório influencia os desfechos clínicos de pacientes com doença de Crohn de acometimento perianal fistulizante?

Pesquisador: Bruno Augusto Alves Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68687723.9.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.099.768

Apresentação do Projeto:

TRATA-SE DE UM ESTUDO DE REVISÃO DE PRONTUÁRIOS QUE VISA COMPARAR O ESTUADO NUTRICIONAL PRÉVIO COM O DESFECHO CIRÚRGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E IMUNOBOLÓGICOS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Avaliar se o estado nutricional influencia a cicatrização de fístulas nos pacientes com doença de Crohn perianal.

Objetivos secundários

*Avaliar se o estado nutricional influencia a necessidade de abordagens cirúrgicas perineais adicionais nos pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

*Avaliar se o estado nutricional influencia a necessidade de troca de terapia biológica nos pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

*Avaliar se o estado nutricional influencia a necessidade de derivação de trânsito intestinal nos pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

*Avaliar se o estado nutricional influencia a necessidade de proctectomia nos pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB**



Continuação do Parecer: 6.099.768

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco está apenas na quebra do sigilo dos pacientes. O estudo solicita dispensa do TCLE. Há assinatura de termo de compromisso da EBSERF da responsabilidade da integridade dos dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa interessante que tem um bom poder descritivo para os pacientes atendidos no HUB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO E CONCORDÂNCIA: ADEUADOS

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA: A redação da solicitação está imprópria pois justifica o pedido na ausência de intervenção. No entanto com o conjunto de documentos assinados e a natureza da pesquisa não prevejo risco ético adicional, uma vez que o pesquisador sabe claramente da responsabilidade com os dados.

Recomendações:

Vide acima

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 31/05/2023 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado. OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2076287.pdf	14/03/2023 15:26:53		Aceito
Outros	Curriculo_lattes_Bruno_augusto.pdf	14/03/2023 15:25:49	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento.pdf	14/03/2023 15:25:01	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_institucional.pdf	14/03/2023 15:24:36	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.099.768

Outros	Termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	14/03/2023 15:24:11	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Outros	Termo_responsabilidade.pdf	14/03/2023 15:23:16	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Outros	Resumo_do_projeto.docx	14/03/2023 15:21:39	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Bruno_Augusto.docx	14/03/2023 15:17:26	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	14/03/2023 15:17:07	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Orçamento	planilhaorcamentaria2.xlsx	14/03/2023 15:16:54	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitao_de_Dispensa_do_TCLE_assinado.pdf	14/03/2023 15:14:33	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	14/03/2023 15:14:15	Bruno Augusto Alves Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Junho de 2023

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br