



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

**PAULO ROBERTO BOSE XIMENES PEDROSA**

**HIV, TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
diagnósticos diferenciais com base em relato de caso**

**RIO DE JANEIRO**

**2024**

Paulo Roberto Bose Ximenes Pedrosa

HIV, TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
diagnósticos diferenciais com base em relato de caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Gastroenterologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Cyrla Zaltman  
Coorientadora: Isabel Fonseca Santos

Rio de Janeiro

2024

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Paulo Roberto Bose Ximenes Pedrosa

HIV, TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:  
diagnósticos diferenciais com base em relato de caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Gastroenterologia.

Aprovada em:

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Cyrla Zaltman

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - UFRJ/HUCFF

---

Isabel Fonseca Santos

Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

---

Carolina Passos Telles Taveira Martins

Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

---

Eduardo Antonio Pereira Peixoto  
Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família e a meus professores por mais essa etapa concluída em minha trajetória acadêmica.

## RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) têm etiologia multifatorial. A associação de DII e de infecção pelo HIV, a qual é pouco prevalente, é um desafio diagnóstico e terapêutico. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e traz o relato de caso de um paciente jovem com SIDA (síndrome da imunodeficiência humana adquirida) e histórico de tuberculose prévia, que evoluiu com quadro de abdome agudo e foi submetido a múltiplas cirurgias por complicações infecciosas, evoluindo com fístulas enterocutâneas. Foi submetido, por fim, à ileocelectomia direita. A ausência de achados microbiológicos específicos, de resposta clínica ao tratamento empírico com RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) e de achados anatomopatológicos da peça cirúrgica sugestivos ou comprobatórios de tuberculose intestinal fortaleceu a hipótese de doença de Crohn (DC) penetrante. A estratégia terapêutica foi semelhante à estratégia de pacientes sem infecção pelo HIV, priorizando o nível de segurança da medicação.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Tuberculose Intestinal; HIV

## **ABSTRACT**

Inflammatory bowel diseases (IBD) have a multifactorial etiology. The association between IBD and HIV infection, which is not very prevalent, is a diagnostic and therapeutic challenge. This study was approved by the Ethics Committee of its institution and presents the case report of a young patient with AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) and a history of previous tuberculosis, who developed acute abdomen and underwent multiple surgeries due to infectious complications, developing enterocutaneous fistulas. He was ultimately referred for right ileocelectomy. The absence of specific microbiological findings, clinical response to empirical treatment with RHZE (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) and anatomopathological findings of the surgical specimen suggestive or conclusive of intestinal tuberculosis reinforce the hypothesis of penetrating Crohn's disease (CD). The therapeutic strategy was similar to the one of patients without HIV, prioritizing the level of medication safety for opportunistic infections.

Keywords: Crohn's Disease; Intestinal Tuberculosis; HIV

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 -	Fistulografia evidenciando fístula colo-cutânea complexa	14
Figura 2 -	Ceco e válvula ileocecal com aspecto infiltrado e ulcerado na colonoscopia	15
Figura 3 -	Foto da última cirurgia, evidenciando os orifícios fistulosos	16
Figura 4 -	Foto da última cirurgia, evidenciando os orifícios fistulosos	16
Tabela 1 -	Principais diagnósticos diferenciais das doenças inflamatórias intestinais	20
Tabela 2 -	Aspectos clínicos, endoscópicos, histopatológicos e radiológicos diferenciais entre doença de Crohn e tuberculose intestinal	22

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
GALT	Tecido linfoide associado à mucosa
ITB	Tuberculose intestinal
LF-LAM	Teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina
MDR	Multi-droga resistente
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PVHA	Pessoa que vive com HIV e AIDS
RHZE	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
TARV	Terapia antirretroviral
TC	Tomografia computadorizada

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. RELATO DE CASO.....	12
3. DISCUSSÃO.....	18
4. CONCLUSÃO.....	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
6. ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA....	29

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), em que se inclui a doença de Crohn (DC), têm etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e disbiose (1). A prevalência e incidência das DII vêm se elevando tanto nos países em desenvolvimento quanto nos países subdesenvolvidos, sendo nesses últimos também observada alta prevalência de doenças infecciosas, como HIV e tuberculose (1).

Enquanto as DII representam uma resposta imunológica desregulada contra o epitélio de barreira do trato gastrointestinal e seu microbioma, a infecção pelo HIV gera uma síndrome de imunodeficiência, elevando o risco de doenças oportunistas e algumas neoplasias (1). Em 2022, a infecção pelo HIV acometia 39 milhões de pessoas no mundo, sendo que apenas 76% delas tinha acesso à terapia antirretroviral (TARV). Desde 2010, sua incidência vem caindo, com exceção de algumas regiões da África (1).

Não existe até o momento nenhum exame padrão-ouro para o diagnóstico das DII, sendo este realizado pela combinação de aspectos clínicos, exames laboratoriais, métodos de imagem e endoscópicos e análise histopatológica (8). O diagnóstico diferencial das DII deve ser feito com cautela e, no caso de indivíduos infectados pelo HIV, torna-se fundamental a exclusão de infecções, sobretudo a tuberculose intestinal.

Estima-se que 25% da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, o que equivale a cerca de dois bilhões de pessoas. Apenas 5% a 10% desses indivíduos desenvolverão a doença ativa durante a vida; contudo, as pessoas portadoras de HIV e SIDA (PVHA) têm chance 15 a 21 vezes maior que a da população geral de evoluir com a doença ativa, além de ser esta a principal causa de óbito neste grupo (2).

Em 2023, o Brasil apresentava quase 1 milhão de PVHA (2) com alta incidência de casos de tuberculose - 36,3 casos/ 100 mil habitantes (5) - sendo considerado um país com alta carga de coinfeção de tuberculose e HIV. A maioria dos casos dessa coinfeção se concentrava respectivamente no Rio de Janeiro, São Paulo e Manaus. Ressalta-se que o diagnóstico laboratorial ou bacteriológico da tuberculose na PVHA pode ser difícil devido a apresentações atípicas ou

paucibacilares (5).

Este é um relato de caso de um paciente jovem com SIDA em uso irregular de TARV, com histórico prévio de tuberculose, que inicia quadro de dor abdominal, febre, sudorese noturna e perda ponderal. Foi desafiador o diagnóstico diferencial entre doença de Crohn e tuberculose intestinal, sendo por fim excluída esta última após extensa abordagem investigativa e cirúrgica. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de sua respectiva instituição; código - CAAE 82946424.1.0000.5257 (Anexo 1).

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 34 anos, natural do Rio de Janeiro. Ex-presidiário, portador de HIV há 10 anos (SIDA), com tratamento irregular e linfócitos CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>. Histórico de 3 episódios de tuberculose ativa, sendo apenas um comprovado microbiologicamente há 9 anos (forma ganglionar, com bacilo multidroga-resistente - MDR).

Em relação à história familiar, sua mãe também vivia com HIV, sem outras comorbidades e seu pai era faleceu por atropelamento. Na história social, o paciente referia ser tabagista (carga tabágica não quantificável), etilista e usuário de drogas ilícitas, não tendo fornecido informações sobre orientação sexual nem profissão.

Em julho de 2022, após ser liberado para o regime semi-aberto em vigência de tratamento para tuberculose pulmonar há um mês, iniciou dor abdominal difusa, em cólica, predominando em mesogástrio, associada à febre vespertina diária (39 a 40°C), sudorese noturna e perda ponderal de 18 kg em 11 meses. Negava diarreia ou distensão abdominal.

Durante a investigação, teve curta internação em hospital municipal em setembro de 2022, quando realizou uma tomografia computadorizada de abdome que evidenciou espessamento parietal de íleo terminal e ceco, com trajeto fistuloso entre alça de delgado e ceco, com apêndice de tamanho normal (0,8 cm). Nessa mesma época, fez também uma colonoscopia que evidenciou uma estenose da válvula ileocecal, que exibia mucosa irregular e nodular, não transponível, mas era possível observar mucosa irregular de íleo terminal; o restante do cólon não apresentava alterações. A biópsia da válvula ileocecal demonstrava ileíte erosiva moderada em atividade, com criptite e microabscessos de cripta, destruição glandular, sem granulomas no material.

Embora a clínica do paciente, as comorbidades, a colonoscopia e o contexto social, não permitissem excluir o diagnóstico de tuberculose intestinal, após o resultado da biópsia, o paciente foi avaliado por médico externo e recebeu o diagnóstico de doença de Crohn inicialmente. Recebeu prescrição de sulfassalazina 2g/dia e cursos de prednisona 40mg/dia, mas manteve o tratamento para tuberculose. Nos três meses posteriores, com o fim do tratamento para tuberculose,

não houve melhora clínica e o paciente evoluiu com surgimento de nódulo doloroso em fossa ilíaca direita com sinais flogísticos.

Em abril de 2023 (cerca de 09 meses após o início do quadro abdominal), o paciente evoluiu com dor abdominal de forte intensidade e foi levado à emergência de outro hospital municipal, onde foi diagnosticado com abdome agudo e submetido à laparotomia exploradora. Nessa cirurgia, foram identificadas múltiplas aderências de aspecto inflamatório, inclusive uma aderência de íleo terminal na parede abdominal com coleção na parede, que foi drenada com dreno de Blake. No dia seguinte, o paciente evoluiu com choque séptico e peritonite fecal; a partir daí foi submetido a seis novas cirurgias (sendo a última em junho de 2023), ficando inclusive em peritoneostomia com bolsa de Bogotá. As cirurgias consistiram em lavagens de cavidade e desbridamentos e identificaram a presença de uma fístula entérica mas não ressecaram nenhum segmento do intestino. Foi realizada apenas uma biópsia durante as intervenções, de uma aderência da parede abdominal, que teve como histopatológico a presença de fibrose e abscesso crônico.

O paciente passou três meses internado neste hospital municipal antes de ser transferido ao hospital atual. Na admissão, em julho de 2023, apresentava-se em mau estado geral, emagrecido, taquicárdico, com dor abdominal e em uso de nutrição parenteral associada a dieta líquida por via oral. Relatava saída de fezes pelo ânus e por quatro óstios de fístulas abdominais, por onde também saía secreção purulenta. Ao exame, o abdome apresentava-se doloroso à palpação superficial e profunda de flanco direito e fossa ilíaca direita, sem sinais de irritação peritoneal. Havia uma cicatriz cirúrgica mediana de peritoneostomia com orifício fistuloso com débito mínimo de secreção purulenta. No flanco direito havia outro orifício fistuloso com drenagem de fezes líquidas, sem sinais de flogose. Havia mais dois orifícios fistulosos menores em fossa ilíaca direita: um deles com a presença de uma sonda de Foley em seu trajeto e débito fecaloide e outro com drenagem purulenta e sinais de flogose. Região perianal não evidenciava alterações. Laboratorialmente, o paciente apresentava anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 7,0 g/dL), proteína C reativa de 134 mg/L e albumina de 3,1 g/dL, sem outras alterações significativas.

Foi inicialmente oferecido suporte clínico com acesso venoso profundo, hemoculturas, antibioticoterapia, fisioterapia, desmame da nutrição parenteral e progressão de dieta.

Foram realizados novos exames para tentativa de diagnóstico diferencial entre DII e infecções oportunistas, com foco principal em tuberculose. Colonoscopia (figura 1) em julho de 2023, de difícil realização devido à formação de alças, mostrava íleo terminal sem alterações; válvula ileocecal deformada, estenosada e infiltrada com ulceração; ceco também deformado com mucosa infiltrada e com pseudopólipos, sem a identificação do óstio apendicular. As biópsias de íleo, ceco e restante do cólon tinham alterações inflamatórias mínimas; a biópsia da válvula ileocecal mostrava processo inflamatório crônico com extensa ulceração, sem destruição glandular; cultura de micobactérias e fungos negativa; baciloscopia com coloração de Ziehl-Neelsen para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e teste rápido molecular (geneXpert) negativos. A colonoscopia foi repetida um mês depois e mantinha achados e biópsias semelhantes. A endoscopia digestiva alta foi normal.



Figura 1 - Ceco e válvula ileocecal com aspecto infiltrado e ulcerado na colonoscopia (acervo pessoal)

Considerando-se que, na admissão na instituição atual, o paciente tinha carga viral de 1.870 cópias/mL e linfócitos T CD4 de 183 células/mm<sup>3</sup>, o teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LF-LAM), utilizado para pesquisa de tuberculose ativa, sobretudo em PVHA com linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, foi solicitado e teve resultado. A pesquisa de histoplasmose por sorologia também foi negativa.

Enterotomografia de julho de 2023 evidenciava inflamação pericecal com fístulas para parede abdominal anterior e posterior pelos músculos ílaco e psoas, dissecando para glúteo direito. Foram realizadas novas tomografias de abdome,

incluindo uma fistulografia (figura 2) com injeção de contraste por uma das fístulas utilizando um cateter de Foley. O contraste administrado percorria a luz do cateter até a sua extremidade distal, onde se comunicava com a luz da transição do cólon ascendente e ceco, lateralmente, além de progredir também para íleo distal; havia extravasamento na superfície cutânea, configurando fístula enterocutânea (com orifício externo na projeção da fossa ilíaca direita).

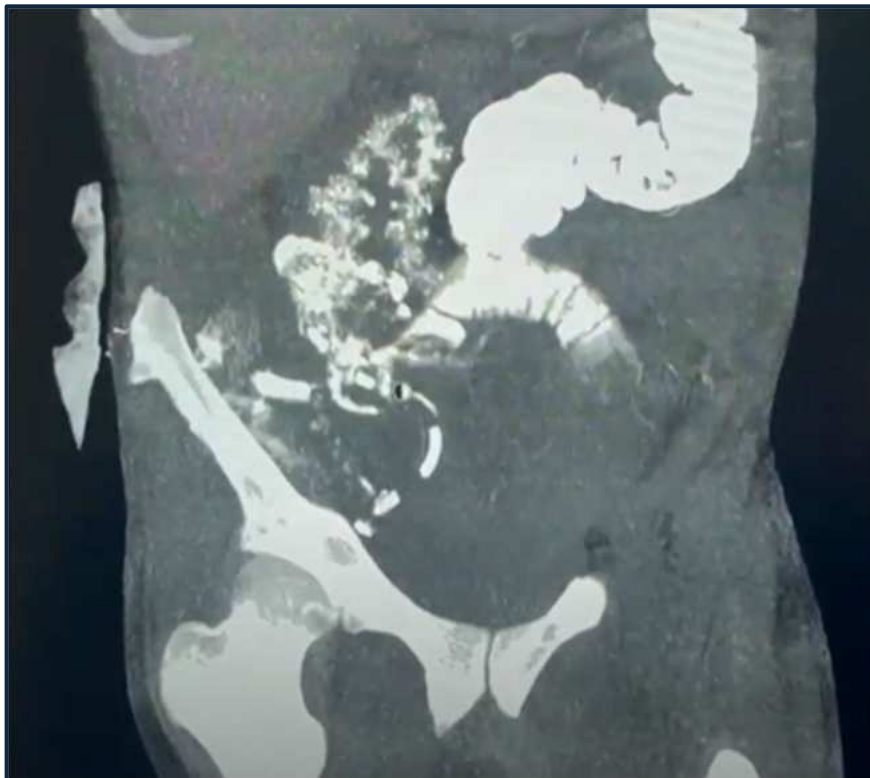


Figura 2 - Fistulografia evidenciando fístula colo-cutânea complexa (acervo pessoal)

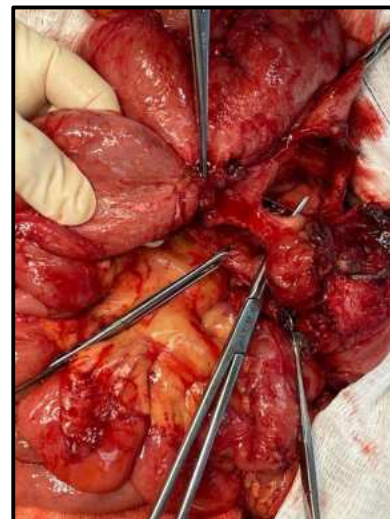
O caso passou por discussões inter e multidisciplinares buscando definir um diagnóstico definitivo e como abordar essas fístulas abdominais. O diagnóstico definitivo era um desafio, visto que se tratava de um paciente com SIDA, que já teve tuberculose previamente e que, apesar de ter sido submetido a múltiplas cirurgias, em nenhuma delas foram ressecados segmentos intestinais e havia pouco material histopatológico elucidativo disponível. Era essencial afastar o diagnóstico de tuberculose intestinal antes de considerar o diagnóstico e tratamento de DII, já que isso poderia resultar em tuberculose disseminada ou infecção oportunista diante de um HIV mal controlado.

A abordagem das fístulas era outro desafio, já que a última cirurgia do paciente

era recente, ele estava desnutrido e havia grande chance de abdome congelado no intra-operatório ou nova peritoneostomia caso fosse feita nova abordagem precocemente.

O caso foi acompanhado em conjunto pelas equipes de infectologia e fisiologia. Mesmo após resultados negativos para tuberculose, considerando alta suspeição clínica, foi optado por reiniciar o tratamento para tuberculose com esquema básico RHZE (associado à piridoxina). O tratamento foi feito por 06 meses, de setembro de 2023 até março de 2024; ressaltando-se que a rifampicina precisou ser substituída pela rifabutina devido à interação medicamentosa com a TARV.

O paciente foi manejado com tratamento conservador e melhora nutricional. Foi retirada a sonda de Foley abdominal e durante todos os meses subsequentes o paciente mantinha alto débito nas fístulas (300 a 800ml/dia). Em 31 de janeiro de 2024, o paciente foi submetido à laparotomia, na qual foram identificadas cinco fístulas ileais e inúmeras aderências. Foi feita ileocelectomia direita (figuras 3 e 4), além de enteroplastia e ressecções de orifícios fistulosos. Foi confeccionada ileostomia e fístula mucosa de cólon transverso.



Figuras 3 e 4 - Fotos da última cirurgia, evidenciando os orifícios fistulosos (gentilmente cedidas por Dra. Rosane Louzada)

A análise histopatológica da peça cirúrgica mostrou, no produto da ileocelectomia direita, colite crônica acentuada com distorção arquitetural glandular, focos de criptite neutrofílica, microabscessos de cripta, notando-se ulceração com tecido de granulação e formação de trajeto fistulosos transmural, determinando

fibrose ao redor do apêndice cecal. No segmento ileal não havia alterações significativas. Não foram encontrados granulomas em todo o material analisado.

Considerando os resultados de todos os exames realizados ao longo da internação, a ausência de achados microbiológicos comprobatórios de tuberculose, a ausência de resposta clínica ao tratamento com RHZE e os achados anatomopatológicos da ileocectomia, concluiu-se que o diagnóstico de doença de Crohn apresentava-se como o mais provável para este paciente. Neste cenário, trata-se então de uma doença de Crohn ileocolônica fistulizante - pela classificação de Montreal A2 L3 B3.

O paciente teve melhora clínica e laboratorial importante após a cirurgia, teve ganho de 3kg de peso em dois meses e está sem corticóide, imunossupressor ou terapia nutricional específica. Está sendo avaliada terapia biológica com cautela devido ao contexto clínico e social do paciente (detento em regime semiaberto, usuário de drogas ilícitas e carga viral do HIV ainda detectável, com linfócitos CD4+ menores que 200 células/mm<sup>3</sup>).

## DISCUSSÃO

O trato gastrointestinal é o principal sítio de replicação do HIV e também seu reservatório (5,6,7). Descrito em 1983 como agente causador da SIDA, já em 1984 se observaram anormalidades histopatológicas na mucosa gastrointestinal em PVHA. A enteropatia pelo HIV envolve diarreia, disabsorção e aumento da inflamação local podendo ocorrer na fase aguda ou avançada da doença - e na ausência de bactérias ou outros agentes patogênicos (6). Um dos primeiros eventos que ocorrem em uma infecção aguda pelo HIV é a perda rápida da integridade da mucosa e das junções de oclusão, aumentando sua permeabilidade e permitindo a translocação de produtos da microbiota através dessa mucosa danificada, o que contribui para um estado inflamatório crônico e fibrose (6).

Essas alterações seriam comuns na fisiopatologia das DII e do HIV. Na DC, parece ser muito importante como mecanismo perpetuador da inflamação a disbiose e a resposta alterada de células CD4+ (resposta Th1 e Th17), enquanto na RCU os defeitos na barreira epitelial e a ativação de células T-helper-2 são importantes na fisiopatologia (7). Entretanto, a infecção pelo HIV também promove uma depleção maciça de linfócitos T CD4+ periféricos e na mucosa gastrointestinal, além de uma troca de resposta Th1 por Th2.

Sabe-se que o tecido linfoide associado à mucosa (GALT) contém 60% dos linfócitos T CD4+ do organismo (7). A partir dessa perspectiva, começou-se a pensar na relação possível entre as duas condições e, a partir de estudos clínicos controversos, surge a hipótese de que o declínio progressivo na contagem de linfócitos T CD4+ pelo HIV poderia reduzir a atividade de doença das DII, bem como contribuir para sua remissão. Alguns estudos corroboraram, de fato, essa teoria, como um estudo retrospectivo com 145 pacientes com RCU, que tiveram menor tempo e custo de internação (6).

Em revisão sistemática de 2015, Skamnelos *et al* (17) avaliam 13 trabalhos que associam DII e HIV. A prevalência da associação dessas duas condições é baixa, de modo que há poucos pacientes nos estudos. Outro ponto importante é que o número absoluto de linfócitos CD4+ em sangue periférico não costuma refletir o número desses mesmos linfócitos na mucosa gastrointestinal nem a capacidade funcional dos mesmos. Os autores concluem que os dados atuais da literatura impedem aceitar ou refutar essa hipótese do CD4, mas que se tivessem que se

posicionar, escolheriam o lado a favor dela, visto que os pacientes dos trabalhos avaliados tinham um quadro de DII menos agressivo quando possuíam também HIV (1). Ressalta-se que o paciente do caso relatado tinha DC com fenótipo fistulizante e agressivo, mesmo com linfócitos CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> em sangue periférico.

Uma recente revisão sistemática feita por Sousa *et al* em 2024 (1) avaliou 33 artigos. Dentre eles, 4 reforçavam a hipótese da remissão induzida pela depleção de CD4; 02 mostravam resultados contraditórios e 01 refutava essa hipótese - de modo que, mais uma vez, essa hipótese segue sem confirmação.

A prevalência da associação entre DII e HIV persiste baixa, variando de 0,1 a 2%, mas devido à cronicidade e natureza das duas condições, segue válida a recomendação de testagem para HIV antes de iniciar um tratamento para DII. Nenhum estudo mostrou piora do HIV após um diagnóstico de DII. Houve aumento de câncer colorretal em pacientes com SIDA e DII em relação a pacientes com DII sem HIV; o risco de câncer de canal anal é aumentando em PVHA e há crescente preocupação de que esse risco seja ainda maior se associado a DII (1).

Em relação às DII, não existe até o momento nenhum dado patognomônico para seu diagnóstico, que é feito a partir de uma combinação de sintomas clínicos, exames laboratoriais, métodos de imagem e endoscópicos e análise histopatológica. O quadro clínico das DII costuma englobar dor abdominal, diarreia e sangramento nas fezes; além de febre, perda ponderal, fadiga, náuseas/vômitos ou outras manifestações extraintestinais. Diversas condições podem mimetizar as DII e, portanto, o diagnóstico diferencial deve ser sempre feito com cautela (8).

Dentre as causas infecciosas, independentemente de viver ou não com HIV, devem ser pesquisadas tuberculose intestinal, infecções por *Yersinia*, actinomicose, infecções sexualmente transmissíveis (sífilis, gonorreia, herpes simples), histoplasmose, amebíase e helmintíase. Dentre as causas vasculares, citam-se colite isquêmica e vasculites (de grandes vasos, Behçet). São importantes ainda as colites induzidas por drogas (como anti-inflamatórios não esteroidais, micofenolato, inibidores de *checkpoints* imunes); por radiação (actínicas); associadas à diverticulose; e ainda as monogênicas (associadas a alguns genes, que costumam ser raras e se apresentam na infância) (8).

Nas PVHA, por sua vez, as causas infecciosas devem ser exaustivamente pesquisadas. Dentre as causas bacterianas, destacam-se as infecções por *Salmonella* e *Campylobacter jejuni*, além do linfogranuloma venéreo. Este último é

causado pelos sorotipos L1-L3 da *Chlamydia trachomatis* e era endêmico da África e do Caribe até 2003; desde então, re-emergiu como importante infecção sexualmente transmissível e, ao contrário de sua forma genital característica com linfonodomegalia inguinal dolorosa, sua forma com acometimento da mucosa causa ulcerações no reto e no cólon, além de linfonodomegalias que drenam o reto, que podem coalescer e fistulizar, sendo portanto importante diagnóstico diferencial com as DII, sobretudo em pacientes que praticam sexo anal ou PHVA. (7). Nesse sentido, é importante que, sobretudo diante de proctites ou proctocolites, pacientes com DII e HIV que praticam sexo anal façam testes moleculares e sorológicos em relação a infecções sexualmente transmissíveis, de modo que não sejam tratados equivocadamente como uma DII em atividade (7).

Também são importantes causas infecciosas a citomegalovirose, candidíase, histoplasmose e parasitas que costumam causar infecções oportunistas - *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, e microsporídeos, particularmente *Enterocytozoon bienneusi* e *Encephalocytozoon intestinalis*. Por fim, devem ser afastadas as causas associadas a malignidade, como linfomas e sarcoma de Kaposi; o uso de TARV (manifestações gastrointestinais como efeito colateral da zidovudina e do ritonavir); a insuficiência pancreática exócrina pelo HIV e a própria enteropatia por HIV (9). Um resumo dos principais diagnósticos diferenciais se encontra na tabela 1.

Tabela 1 - Principais diagnósticos diferenciais das doenças inflamatórias intestinais (7, 8)

Causas infecciosas	Tuberculose intestinal, <i>Yersinia</i> , actinomicose, infecções sexualmente transmissíveis (sífilis, gonorreia, herpes simples, linfogranuloma venéreo), histoplasmose, amebíase, helmintíase
Causas vasculares	Colite isquêmica, vasculites (de grandes vasos, doença de Behçet)
Colites induzidas por drogas	Anti-inflamatórios não esteroidais, micofenolato, inibidores de <i>checkpoints</i>

	imunológicos
Miscelânea	Radiação (actínica), associadas à diverticulose, monogênicas
Causas importantes nas pessoas que vivem com HIV e SIDA	Citomegalovirose, candidíase, histoplasmose, <i>Isospora belli</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , microsporídeos, malignidade (sarcoma de Kaposi e linfoma), medicações (zidovudina, ritonavir), insuficiência pancreática exócrina pelo HIV, enteropatia pelo HIV

De todos os diagnósticos diferenciais citados, o mais relevante (e desafiador) para o paciente do caso foi a tuberculose intestinal (ITB), sobretudo considerando que o paciente negava diarreia e se queixava de febre, sudorese noturna, perda ponderal e dor abdominal. A tabela 2 descreve as principais diferenças entre ITB e DC. Tanto a DC quanto a ITB podem ter a mesma apresentação clínica e nenhum desses sinais ou sintomas é específico de nenhuma dessas doenças, porém uma duração de sintomas mais prolongada sugere DC. Diarreia, hematoquezia, doença perianal e manifestações extraintestinais (como artralgia, úlceras aftóides, manifestações oculares e dermatológicas) sugerem DC; enquanto febre, sudorese noturna, acometimento pulmonar, ascite ou manifestações extraintestinais atípicas (como pseudotumores) sugerem mais ITB (10).

Do ponto de vista endoscópico, as mesmas alterações podem ser encontradas tanto na DC quanto na ITB. Na ITB, que mais comumente se apresenta com acometimento de ceco e válvula ileocecal, é mais frequente observa-se a presença de úlcera transversal e aspecto patológico da válvula ileocecal. Por outro lado, na DC, além do acometimento de região ileocecal, pode haver também envolvimento do reto e do sigmoide, úlcera longitudinal ou aftoide, padrão em pedra de calçamento, acometimento saltatório da mucosa, pontes mucosas e alterações perianais (10).

Em 2006, um escore foi proposto por Lee *et al* para prever um dos dois diagnósticos a partir das alterações endoscópicas. Foram avaliados 8 parâmetros

(úlceras transversais, menos de 4 segmentos acometidos, aspecto patológico da válvula ileocecal, pseudopólipos, úlcera longitudinal, úlcera aftoide, aspecto de pedra de calçamento e lesão perianal); na presença de cada um soma-se 1 ponto e na ausência, subtrai-se 1 ponto. Este modelo diagnosticou corretamente 87,5% dos pacientes; um total de pontos > 0 era sugestivo de DC (valor preditivo positivo, VPP, de 95%) e < 0 era sugestivo de TBI (VPP 89%) (10). O paciente do caso pontuaria zero nesse modelo (possuía úlcera transversal, menos de 4 segmentos acometidos, aspecto patológico da válvula ileocecal e pseudopólipos, mas não possuía os demais critérios), logo indeterminado.

Na histologia, anormalidades estruturais podem estar presentes nas duas condições, embora sejam mais comuns na DC, enquanto a presença de granulomas é mais comum na ITB. Quando presentes na ITB, os granulomas costumam ser grandes (maiores que 200 ou 400 micrômetros), confluentes, densos (> 5-10/campo), localizados na submucosa e com necrose caseosa central (esta última característica é específica da ITB, mas a ITB também pode apresentar granulomas não-caseosos ou ausência de granulomas). Os granulomas na DC costumam ser pequenos (microgranulomas), discretos e esparsos.

A tuberculose intestinal é uma forma paucibacilar e, portanto, os testes microbiológicos apresentam baixa sensibilidade e alta especificidade. São opções possíveis as culturas para *Mycobacterium tuberculosis*, reação de polimerase em cadeia (PCR) para BAAR ou para o *Mycobacterium tuberculosis* - este último, por exemplo, tem sensibilidade de 8,1% e especificidade de 91-100% em biópsias intestinais. Dentre esses métodos, a cultura para *Mycobacterium tuberculosis* é considerada o padrão-ouro, com sensibilidade de 9,3% e especificidade de 100% (9). Na radiologia a presença de linfonodos necróticos em exames de imagem é quase exclusiva da ITB (10).

Tabela 2 - Aspectos clínicos, endoscópicos, histopatológicos e radiológicos diferenciais entre doença de Crohn e tuberculose intestinal (9,14)

Aspectos	DC	ITB
Clínicos	Diarreia, hematoquezia, doença perianal	<b>Febre, sudorese noturna,</b>

	manifestações extraintestinais ( artralgia, úlceras aftóides, manifestações oculares e dermatológicas); duração de sintomas mais prolongada	acometimento pulmonar, ascite ou manifestações extraintestinais atípicas (como pseudotumores)
Endoscópicos	Envolvimento do reto e do sigmoide são mais comuns do que na Tbl; úlcera longitudinal ou aftóide, padrão em pedra de calçamento, acometimento saltatório da mucosa, pontes mucosas e alterações perianais	<b>Acometimento de ceco e válvula ileocecal, úlcera transversal e aspecto patológico da válvula ileocecal</b>
Histopatológicos	<b>Anormalidades estruturais</b> são mais comuns, granulomas são menos comuns (encontrados em 15-36% das biópsias e 40-60% das peças cirúrgicas), tendem a ser menores (microgranulomas), discretos e esparsos	Granulomas caseosos tendem a ser grandes (maiores que 200 ou 400 micrômetros), confluentes, densos (> 5-10/campo), localizados na submucosa e com necrose caseosa central
Radiológicos	<b>Ausência de linfonodos necróticos</b>	Presença de linfonodos necróticos

*Características apresentadas pelo paciente do caso estão em negrito.*

Todo esse cenário de dúvidas e acurácias diagnósticas limitadas em

diferentes modalidades (além de modelos preditores também limitados) leva a situações em que não é possível uma definição imediata entre DII e ITB. Contudo, o paciente necessita iniciar tratamento e o uso de corticoide ou terapia avançada em um cenário de ITB poderia ser catastrófico com tuberculose disseminada. Por isso, nessas situações, pode ser recomendável uma terapia anti-tuberculose como teste terapêutico por 2-3 meses, seguida de reavaliação clínica e, se houver melhora do quadro, prosseguir a uma nova reavaliação clínica e endoscópica no sexto mês da terapia. Se houver piora, considerar DC e trocar terapêutica (10).

A grande dificuldade do paciente do caso relatado é que ele já havia tido diagnóstico de tuberculose MDR no passado e um teste terapêutico com RHZE poderia não funcionar nesse cenário. Por outro lado, não houve concordância em utilizar esquema alternativo para tuberculose MDR de forma empírica, considerando-se a dificuldade em liberação para essas medicações, os efeitos colaterais e a possibilidade de diagnósticos alternativos. Mesmo assim, considerando a complexidade do caso, foi optado por fazer novo teste terapêutico.

Por fim, uma vez feito o diagnóstico definitivo de doença de Crohn, deve ser instituído o tratamento adequado. Considerando se tratar de uma doença de Crohn moderada a grave, segundo consensos atuais, a indução deverá ser feita com corticoide ou terapia avançada; a manutenção poderá ser feita com imunossupressores ou terapia avançada. Reforça-se que, para usar imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina) como manutenção nessa situação, o paciente não deve apresentar fatores de mau prognóstico. Caso apresente algum desses fatores, o ideal é utilizar terapia avançada, com anti-TNF, anti-integrinas ou anti-interleucinas (3). Os fatores de mau prognóstico na DC bem estabelecidos são idade ao diagnóstico (abaixo de 40 anos de idade), necessidade de corticoides para tratamento do primeiro surto da doença, doença perianal e doença extensa (L3) (12). O paciente do caso tinha menos de 40 anos de idade e apresentava doença ileocolônica (L3). Logo, apresentava fatores de mau prognóstico, sendo um candidato à terapia avançada.

Surgem então as questões em relação à segurança das drogas para DII em PVHA. Na revisão sistemática de Sousa *et al* (1), foi curioso que na maioria dos estudos, os pacientes com DII + HIV recebiam menos corticoide, imunossupressores ou terapia avançada do que no grupo DII sem HIV. Fica o questionamento se isso ocorreu por um fenótipo menos agressivo das DII nesses pacientes com HIV

(corroborando para a hipótese do CD4) ou se os médicos optavam por deixar os pacientes sem medicação ou apenas com derivados do ácido aminosalicílico por medo de infecções oportunistas e complicações. Alguns estudos, de fato, mostraram aumento de infecções oportunistas ou neoplasias, mas sem diferença estatística significativa e segue válida a afirmação de que qualquer tratamento para DII pode ser utilizado em PVHA, sobretudo naqueles que possuem linfócitos CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> (1). Outro estudo retrospectivo com 195 pacientes também reforçou o perfil de segurança dos biológicos, corroborando a necessidade de prescrever o tratamento adequado a esse grupo de pacientes (12).

Considerando-se o diagnóstico definitivo de DC moderada a grave para o paciente do caso, estaria indicada terapia inicial com corticoterapia e/ou terapia avançada e manutenção com imunossupressores e/ou terapia avançada (3). Na presença de fatores de mau prognóstico - idade jovem, necessidade de corticoide sistêmico, doença penetrante ou extensa - a terapia avançada é recomendada, devendo ser iniciada em até 3 meses de pós-operatório (11, 16). Qualquer opção terapêutica para DII pode ser utilizada em PVHA, sobretudo se linfócitos CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>, devendo ser priorizadas drogas com menor associação a infecções oportunistas (1, 12). Portanto, as melhores opções terapêuticas seriam as anti-integrinas e anti-interleucinas, posicionadas no topo da pirâmide de segurança, desde que acessíveis (13).

## CONCLUSÃO

A prevalência de DII em associação com HIV é baixa e, conseqüentemente, mais estudos ainda são necessários para chegarmos a conclusões mais robustas e com maior nível de evidência. O que se tem até o momento é que o curso e a gravidade das DII seguem a mesma tendência em pacientes com ou sem HIV (apesar da hipótese da remissão associada a baixas contagens de linfócitos T CD4+). Além disso, os mesmos tratamentos podem ser utilizados em pacientes com e sem HIV, sobretudo se a contagem de linfócitos T CD4+ é maior que 200 células/mm<sup>3</sup>, reforçando que devem ser priorizadas drogas mais seguras (como anti-integrinas e anti-interleucinas) e que estes pacientes devem ser acompanhados de perto em relação a neoplasias ou infecções oportunistas.

Um dos grandes desafios nesse tema, além das decisões em relação à imunossupressão dos pacientes, talvez seja o correto e definitivo diagnóstico da DII, visto que o diagnóstico diferencial é extenso. Em PVHA, devem ser descartadas exaustivamente as causas infecciosas, sobretudo a tuberculose que, nessa população, pode apresentar formas atípicas e paucibacilares que dificultam a confirmação bacteriológica. Embora nem sempre presentes, o achado de linfonodos necróticos em exames de imagem, a presença de granulomas caseosos nas análises histopatológicas e algum teste microbiológico positivo (cultura de *Mycobacterium tuberculosis* ou PCR de *Mycobacterium tuberculosis*) são os fatores que mais corroboram um diagnóstico de ITB quando há dúvida em sua diferenciação com DII.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sousa H, Barroso J, Tavares R *et al.* Managing IBD Patients with Concomitant HIV Infection - a Systematic Review. **Curr Gastroenterol Rep.** 26(1):1–8. Janeiro de 2024
2. BRASIL. Ministério da Saúde. AIDS. **Boletim epidemiológico 2022.** Dezembro de 2022.
3. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC de *et al.* SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). **Arq Gastroenterol**; 59(supl 1):20–50. Março de 2023
4. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **J Crohns Colitis**; Junho de 2024
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Coinfecção tuberculose-HIV. **Boletim epidemiológico 2022.** Fevereiro de 2023
6. Alzahrani J, Hussain T, Simar D *et al.* Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: Parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities. **EBioMedicine**; 46:522–31. Agosto de 2019
7. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. **Mucosal Immunol**;1(1):23–30. Janeiro de 2008
8. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. **Lancet Gastroenterol Hepatol**; 3(9):644–53. Setembro de 2018
9. Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ *et al.* Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. **BMC Gastroenterol**; 22(1):89. Março de 2022
10. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS *et al.* Differentiating Crohn's disease

from intestinal tuberculosis. **World J Gastroenterol**; 25(4):418–32. Janeiro de 2019

11. Spencer EA, Agrawal M, Jess T. Prognostication in inflammatory bowel disease. **Front Med**; 9:1025375. Outubro de 2022

12. Guillo L, Uzzan M, Beaugerie L *et al.* Impact of HIV Infection on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Drug Safety Profile: A Multicenter GETAID Study. **Clin Gastroenterol Hepatol**; 20(4):787–97.e2. Abril de 2022

13. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. **Curr Opin Gastroenterol**; 36(4):257–64. Julho de 2020

14. MOLNÁR, T. *et al.* Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**: WJG, v. 11, n. 20, p. 3118–3121, 28 maio 2005.

15. MINTZ, M. J.; LUKIN, D. J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues. **Translational gastroenterology and hepatology**, v. 8, p. 28–28, 1 jul. 2023.

16. SHAH, R. S.; CLICK, B. H. Medical therapies for postoperative Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 14, p. 175628482199358, jan. 2021.

17. SKAMNELOS, A. *et al.* CD4 Count Remission Hypothesis in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection: A Systematic Review of the Literature. **Annales de gastroenterologie et d'hépatologie**, v. 28, n. 3, p. 337–346, Jul 2015.

## ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

PAULO ROBERTO BOSE XIMENES PEDROSA | V4.0.7\_RC03  
Sua sessão expira em: 39min 36

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

### CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:  Número do Parecer:

*Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.*

#### DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Número do CAAE:  Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer:  Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma:  Data Fim do Cronograma:  Contato Público: