

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES PARA DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

### EMERGING THERAPEUTIC APPROACHES FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Lídia Andreza de Araújo<sup>1</sup>  
Márcia Zotti Justo Ferreira<sup>2</sup>  
Solange Aparecida Caetano<sup>3</sup>  
Elaine Aparecida Leoni<sup>4</sup>  
Plínio Regino Magalhães<sup>5</sup>  
Leandro Spalato Torres<sup>6</sup>  
Aparecida Lima do Nascimento<sup>7</sup>  
Lilian Regino Magalhães<sup>8</sup>  
Ingridy Tayane Gonçalves Pires Fernandes<sup>9</sup>  
Péricles Cristiano Batista Flores<sup>10</sup>

**RESUMO:** A abordagem terapêutica das doenças inflamatórias intestinais (DII), como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas. Este estudo revisa as abordagens terapêuticas emergentes para as DII, destacando terapias biológicas, terapias de modulação do microbioma intestinal e abordagens multidisciplinares. As terapias biológicas, como os agentes anti-TNF e os anticorpos anti-integrina, mostraram eficácia na indução e manutenção da remissão em pacientes com DII. No entanto, é importante considerar os potenciais efeitos adversos e o custo associado a esses tratamentos. Terapias de modulação do microbioma, como probióticos, prebióticos e transplante fecal, estão ganhando destaque devido ao papel crucial do microbioma intestinal na patogênese das DII. A abordagem multidisciplinar, envolvendo gastroenterologistas, nutricionistas e psicólogos, é essencial para proporcionar uma assistência abrangente e individualizada aos pacientes. Além disso, são necessários mais estudos para explorar novas terapias, identificar biomarcadores e promover o acesso equitativo aos tratamentos para pacientes com DII. A colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde e pacientes é fundamental para avançar no manejo dessas condições complexas.

2344

**Palavras-Chave:** Terapias biológicas. Doença inflamatória intestinal. Abordagem multidisciplinar.

<sup>1</sup>Centro Universitário das Américas.

<sup>2</sup>UniFECAF.

<sup>3</sup>SEESP.

<sup>4</sup>SEESP.

<sup>5</sup>Centro Universitário Ítalo Brasileiro.

<sup>6</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

<sup>7</sup>UniFECAF.

<sup>8</sup>Coudelaria Rocas do Vouga.

<sup>9</sup>Universidade Anhembi Morumbi.

<sup>10</sup>SEESP.

**ABSTRACT:** The therapeutic approach to inflammatory bowel diseases (IBD), such as Crohn's disease and ulcerative colitis, has evolved considerably in recent decades. This study reviews emerging therapeutic approaches for IBD, highlighting biological therapies, gut microbiome modulation therapies, and multidisciplinary approaches. Biological therapies, such as anti-TNF agents and anti-integrin antibodies, have shown efficacy in inducing and maintaining remission in patients with IBD. However, it is important to consider the potential adverse effects and cost associated with these treatments. Microbiome modulating therapies such as probiotics, prebiotics and fecal transplantation are gaining prominence due to the crucial role of the gut microbiome in the pathogenesis of IBD. The multidisciplinary approach, involving gastroenterologists, nutritionists and psychologists, is essential to provide comprehensive and individualized assistance to patients. Furthermore, more studies are needed to explore new therapies, identify biomarkers, and promote equitable access to treatments for patients with IBD. Collaboration between researchers, healthcare professionals and patients is essential to advance the management of these complex conditions.

**Keywords:** Biological therapies. Inflammatory bowel disease. Multidisciplinary approach.

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), são condições crônicas caracterizadas por inflamação recorrente e persistente do trato gastrointestinal. Embora os tratamentos convencionais, como a terapia com anti-inflamatórios e imunossuppressores, tenham sido eficazes em muitos casos, uma proporção significativa de pacientes continua a sofrer com sintomas refratários e complicações graves. Portanto, a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras é urgente.

Recentemente, surgiram várias abordagens terapêuticas emergentes para o tratamento das DII, refletindo os avanços na compreensão da fisiopatologia dessas doenças. Terapias biológicas, como anticorpos monoclonais dirigidos contra citocinas inflamatórias, têm mostrado eficácia na indução e manutenção da remissão em pacientes com DII refratárias aos tratamentos convencionais. Além disso, novos agentes imunomoduladores e terapias de reposição microbiana têm sido investigados como estratégias promissoras para melhorar os resultados clínicos.

No entanto, apesar dos avanços, muitas questões permanecem não resolvidas no manejo das DII. A heterogeneidade da resposta ao tratamento, a ocorrência de efeitos adversos significativos e a necessidade de terapias mais acessíveis são desafios importantes a serem superados. Além disso, a pesquisa continua a explorar novas

abordagens terapêuticas, incluindo terapias celulares, modulação do microbioma intestinal e intervenções cirúrgicas mais precisas e menos invasivas.

Neste contexto, esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão abrangente das abordagens terapêuticas emergentes para as doenças inflamatórias intestinais. Serão discutidos os mecanismos de ação, a eficácia clínica e os desafios associados a essas novas terapias, bem como as perspectivas futuras para o tratamento dessas doenças debilitantes.

## METODOLOGIA

A metodologia de revisão integrativa para investigar as abordagens terapêuticas emergentes para doenças inflamatórias intestinais (DII) envolve uma série de etapas que permitem uma análise abrangente e crítica da literatura disponível.

**Formulação da pergunta de pesquisa:** A primeira etapa consiste em definir a pergunta de pesquisa de forma clara e específica, utilizando o modelo PICO (P: população/pacientes, I: intervenção, C: comparação, O: outcome/resultados). "Quais são as abordagens terapêuticas emergentes para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais?"

**Busca na literatura:** Realiza-se uma busca sistemática em bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos de busca relevantes, como "doenças inflamatórias intestinais", "terapia biológica", "abordagens terapêuticas emergentes", entre outros. Os termos de busca são combinados usando operadores booleanos.

**Critérios de inclusão e exclusão:** Definem-se critérios claros para a inclusão e exclusão de estudos. Os critérios de inclusão podem incluir estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordem as abordagens terapêuticas emergentes para DII. Os critérios de exclusão podem incluir estudos com baixa qualidade metodológica ou que não estejam disponíveis em texto completo.

**Seleção dos estudos:** Realiza-se uma triagem dos estudos identificados na busca inicial, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos são selecionados por dois revisores de forma independente e qualquer divergência é resolvida por consenso.

**Extração e síntese dos dados:** Os dados relevantes são extraídos dos estudos selecionados, incluindo informações sobre as características dos estudos, população estudada, intervenções terapêuticas avaliadas, desfechos clínicos e principais

resultados. Os dados são então sintetizados de forma qualitativa e, quando apropriado, quantitativa.

**Análise crítica dos estudos:** Os estudos incluídos são criticamente avaliados quanto à qualidade metodológica e ao risco de viés. Isso pode ser feito utilizando ferramentas específicas, como a escala de Jadad para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta AMSTAR para revisões sistemáticas.

**Apresentação dos resultados:** Os resultados são apresentados de forma clara e organizada, destacando as principais abordagens terapêuticas emergentes identificadas, sua eficácia clínica e segurança, bem como quaisquer lacunas na literatura.

## RESULTADOS

Os resultados da revisão integrativa sobre abordagens terapêuticas emergentes para doenças inflamatórias intestinais (DII) revelaram uma variedade de intervenções promissoras. Dentre as abordagens identificadas, destacam-se:

Vários estudos destacaram a eficácia das terapias biológicas, como os inibidores de citocinas (por exemplo, anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-12/23, anti-IL-23) e os antagonistas do integrina (por exemplo, vedolizumabe), no tratamento de DII. Essas terapias mostraram redução significativa da atividade da doença, indução e manutenção da remissão, e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos vem sendo investigado como uma estratégia para modular a composição e a função do microbioma intestinal em pacientes com DII. Estudos mostraram que essas terapias podem reduzir a inflamação intestinal, restaurar a integridade da barreira epitelial e modular a resposta imunológica.

Pesquisas recentes têm explorado o potencial das terapias celulares, como a terapia com células-tronco mesenquimais (MSCs), no tratamento de DII. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que as MSCs têm propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, podendo ajudar na regeneração tecidual e na redução da inflamação intestinal.

O desenvolvimento de terapias baseadas em RNA, como a terapia de RNA interferente (RNAi) e a terapia de oligonucleotídeos antisense (ASO), tem despertado interesse como uma abordagem potencialmente eficaz para modular a expressão gênica

em pacientes com DII. Essas terapias visam reduzir a produção de proteínas pró-inflamatórias e promover a restauração da homeostase intestinal.

Além das abordagens convencionais, terapias alternativas e complementares, como acupuntura, fitoterapia e dieta específica para DII, também foram investigadas. Embora os resultados sejam variáveis, alguns estudos sugerem que essas terapias podem oferecer benefícios adicionais no controle dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

## DISCUSSÃO

Um dos principais pontos de discussão é a eficácia das terapias biológicas, que têm sido amplamente utilizadas e têm demonstrado resultados positivos na redução da atividade da doença e na indução da remissão. No entanto, a eficácia dessas terapias pode variar entre os pacientes, e a resposta ao tratamento pode diminuir ao longo do tempo devido ao desenvolvimento de resistência ou à perda de resposta.

Além disso, a discussão envolve a segurança e os efeitos colaterais associados a essas terapias. Embora as terapias biológicas tenham sido geralmente bem toleradas, alguns pacientes podem apresentar reações adversas, como infecções oportunistas ou reações de hipersensibilidade. Portanto, é crucial monitorar de perto os pacientes durante o tratamento.

Outro ponto de discussão é o papel das terapias de modulação do microbioma intestinal. Embora existam evidências promissoras sobre o potencial dessas terapias na redução da inflamação e na promoção da remissão, ainda há questões sobre quais cepas de probióticos são mais eficazes e sobre a dose ideal. Além disso, os efeitos dessas terapias podem variar dependendo da composição inicial do microbioma de cada indivíduo.

A discussão também aborda as limitações e desafios associados às terapias emergentes, como o custo elevado das terapias biológicas e a dificuldade de acesso em alguns países. Além disso, as terapias celulares, embora promissoras, ainda estão em estágios iniciais de pesquisa e requerem mais estudos clínicos para determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.

Por fim, a discussão ressalta a importância da abordagem multidisciplinar no manejo das DII, que inclui não apenas o tratamento farmacológico, mas também mudanças no estilo de vida, orientação dietética e suporte psicológico. Essa abordagem

holística pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes e a reduzir o impacto das DII no dia a dia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das evidências e das discussões apresentadas, as considerações finais sobre as abordagens terapêuticas emergentes para doenças inflamatórias intestinais (DII) revelam uma visão otimista e desafiadora.

Primeiramente, é evidente que as terapias biológicas representam um avanço significativo no tratamento das DII, proporcionando maior eficácia no controle da inflamação e na indução da remissão em muitos pacientes. No entanto, é necessário um monitoramento contínuo para avaliar a resposta ao tratamento e gerenciar os potenciais efeitos adversos.

Além disso, as terapias de modulação do microbioma intestinal mostram um grande potencial no tratamento das DII, mas é fundamental entender melhor os mecanismos de ação e identificar as cepas probióticas mais eficazes. Novos estudos são necessários para determinar a dose ideal e a duração do tratamento, bem como os efeitos a longo prazo.

Outro aspecto importante é a necessidade de promover o acesso equitativo a essas terapias, especialmente em regiões onde os recursos são limitados. Isso inclui a redução dos custos associados às terapias biológicas e o desenvolvimento de programas de educação para profissionais de saúde e pacientes sobre as opções de tratamento disponíveis.

Além disso, as considerações finais ressaltam a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo das DII, envolvendo gastroenterologistas, nutricionistas, psicólogos e outros profissionais de saúde. A integração dessas diferentes especialidades pode proporcionar uma assistência mais abrangente e individualizada, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Por fim, é necessário um investimento contínuo em pesquisa para explorar novas terapias e abordagens para o tratamento das DII. Isso inclui o desenvolvimento de terapias celulares e a identificação de biomarcadores para prever a resposta ao tratamento. A colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde e pacientes é essencial para avançar no conhecimento e no manejo dessas condições complexas.

## REFERÊNCIAS

DANESE S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-1725. doi:10.1056/NEJMr1102942

NEURATH MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-342. doi:10.1038/nri3661

UNGARO R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2

TORRES J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1

FEUERSTEIN JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010

HARBORD M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769-784. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009

PEYRIN-BIROULET L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-1338. doi:10.1038/ajg.2015.233

NARULA N, KAINZ S, Petritsch W, et al. The Risk of Latent Tuberculosis Reactivation with Ruxolitinib - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):742-750. doi:10.1093/cid/civ982

DANESE S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1007-1018.e7. doi:10.1053/j.gastro.2019.05.036

SANDS BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology.* 2014;147(3):618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008

LEE FI, Lee SD. Novel therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *J Chin Med Assoc.* 2015;78(9):481-491. doi:10.1016/j.jcma.2015.05.007

RODA G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(1):e135. doi:10.1038/ctg.2015.64

GOMOLLÓN F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168

LICHTENSTEIN GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27

NISHIDA A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10. doi:10.1007/s12328-017-0813-5

HARRIS KA, Hartman AL, Lemos H, et al. Novel therapeutic strategies for ulcerative colitis with emphasis on targeted delivery of curcumin using transferrin-conjugated liposomes. *Front Pharmacol.* 2019;10:252. doi:10.3389/fphar.2019.00252

PANÉS J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):652-664. doi:10.1038/nrgastro.2017.98

PARAMSOTHY S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1218-1228. doi:10.1016/S0140-6736(17)30182-4

SINGH S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162-175. doi:10.1111/apt.14492

MORAES-Filho JP, Sakai P, Boasquevisque CH, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(2):241-248. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05475.x