



TERAPIAS IMUNOLÓGICAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: IMPACTO DOS NOVOS AGENTES BIOLÓGICOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E COLITE ULCERATIVA

Data da submissão: 24/09/2024

Data de publicação: 24/10/2024

Mateus Rodrigues Linhares

Graduando em Medicina
Universidade de Rio Verde, campus Goiânia (UNIRV)
E-mail: mateusrlinhares781@gmail.com

Júlia Camargo Gonçalves Cunha

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: juhegc1103@gmail.com

Gustavo Lopes Ferreira

Graduando em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: 547ferreira@gmail.com

Leticia Aparecida de Souza

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: leticia.biofarmed@gmail.com

Laura Magalhães de Souza

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: Lauramagalhaessouza@hotmail.com

Stefane Oliveira Batista

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: stefanelirio@gmail.com

Anna Clara Oliveira Barbosa

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: annaclara.ob@hotmail.com

Heloene Aparecida Sousa Machado

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: heloenemachado@gmail.com

Hendrega Nadyne de Oliveira Santos

Graduanda em Medicina



Faculdade de Ciências Médicas, Afya
E-mail: hendrega_nadynne@hotmail.com

Leandra Lemes Lopes

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: lopeslemesleandra@gmail.com

Caio Victor Andrade Rezende

Graduando em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: caiobasandrade@gmail.com

Ana Luiza Cardoso Beckman

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: analuizacardosobeckman@hotmail.com

Davi Costa Fonseca

Graduando em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: dfhccosta36@gmail.com

Vanessa Kimbely Tavares de Sousa

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: vanessarkm44@hormail.com

Fernanda Paula Atavila

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: nandapatavila@gmail.com

Marília Andrade Gomes Lourenço

Graduanda em Medicina
Faculdade de Ciências Médicas Afya-Palmas
E-mail: marylyaandrade@hotmail.com

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), como Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), resultam de uma resposta imunológica inadequada a microrganismos da microbiota intestinal em indivíduos geneticamente predispostos. A inflamação crônica é regulada por citocinas como a Interleucina-23 (IL-23), que ativa células T auxiliares Th17, e as terapias biológicas, incluindo inibidores de TNF e IL-23, revolucionaram o tratamento, mas muitos pacientes enfrentam respostas inadequadas. Ademais, abordagens emergentes, como vesículas extracelulares, mostram potencial para regular a imunidade e a microbiota intestinal, apontando novos caminhos terapêuticos. Dessa forma, com o crescente corpo de literatura sobre as terapias imunológicas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, foi possível a realização de uma revisão integrativa de literatura por meio da



plataforma pubmed, com seleção e análise criteriosa dos artigos, a fim de analisar as evidências atuais sobre o impacto dos novos agentes biológicos em pacientes com doença de crohn e colite ulcerativa. Nesta revisão foi identificado que as doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são caracterizadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal, mediada por uma resposta imunológica desregulada. Os tratamentos tradicionais, como corticosteroides e imunossuppressores, têm eficácia limitada a longo prazo e estão associados a efeitos adversos significativos. Logo, novas terapias imunológicas, como os inibidores de IL-23 e JAK, mostram maior eficácia em pacientes refratários, com menos efeitos colaterais. Portanto, a IL-23, em particular, desempenha um papel crucial na ativação de células Th17, perpetuando a inflamação intestinal, e essas novas abordagens terapêuticas também apresentam perfis de segurança mais favoráveis em comparação com as terapias tradicionais.

Palavras-chave: Imunoterapia. Doença de Crohn. Colite Ulcerativa. Doença Inflamatória Intestinal.



1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs), que incluem a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), representam um grupo de condições crônicas e debilitantes caracterizadas por inflamação persistente do trato gastrointestinal. A patogênese dessas doenças é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A compreensão dos mecanismos que sustentam a inflamação nas DIIs evoluiu significativamente nas últimas décadas, levando à identificação de vias imunológicas críticas que perpetuam a resposta inflamatória encontrada. No centro dessa patogênese, a resposta imunológica desregulada tem um papel preponderante, sendo desencadeada por uma interação anômala entre o sistema imunológico do hospedeiro e a microbiota intestinal, o que resulta em um ciclo contínuo de inflamação crônica. Embora os fatores genéticos contribuam para a suscetibilidade a essas condições, os avanços no conhecimento sobre o papel da imunidade inata e adaptativa abriram caminho para o desenvolvimento de terapias imunológicas específicas, que revolucionaram o manejo clínico dessa patologia (Biroulet et al., 2021).

A resposta imunológica nas DIIs é caracterizada por um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e por uma disbiose microbiana, o que agrava a inflamação intestinal. Citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 12 (IL-12) e a interleucina 23 (IL-23) são fundamentais na amplificação da inflamação, estimulando a diferenciação de células T em subtipos inflamatórios, como as células Th1 e Th17. A IL-12 está mais associada à Doença de Crohn, promovendo a resposta Th1 e a liberação de TNF- α e interferon-gama (IFN- γ), enquanto a IL-23, envolveu tanto na DC quanto na RCU, sustenta a resposta Th17, que é crucial para a perpetuação da inflamação intestinal. Além disso, a disbiose microbiana, caracterizada por uma redução de bactérias anti-inflamatórias e um aumento de espécies patogênicas, também desempenha um papel crucial. Esse desequilíbrio contribui para a ruptura da barreira intestinal, permitindo a translocação de microrganismos e antígenos bacterianos, ou que intensifica a resposta imunológica inata, envolvendo macrófagos e células dendríticas, e perpetua o ciclo inflamatório. Assim, a compreensão dos mecanismos que regulam essa resposta imunológica desregulada é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas (Chen et al., 2021).

Nos últimos anos, a introdução de terapias biológicas e imunomoduladoras transformou o tratamento das DIIs, oferecendo novas possibilidades para o controle da inflamação crônica. Agentes biológicos, como os inibidores de TNF- α (ex. infliximabe, adalimumabe), e terapias mais recentes, como os inibidores de integrina (ex. vedolizumabe) e inibidores da via de IL-12/23 (ex. uestequinumabe), têm proporcionado melhorias significativas na indução e manutenção da remissão,



especialmente em pacientes com formas moderadas a graves da doença que não respondem aos tratamentos tradicionais (Lordy et al., 2015). Essas terapias imunológicas são capazes de bloquear vias específicas envolvidas nas complicações, permitindo uma modulação mais precisa da resposta imune, o que resulta em um perfil de segurança superior em relação a tratamentos convencionais, como corticosteróides e imunossupressores. No entanto, a eficácia dessas terapias varia entre os pacientes, destacando a importância de uma abordagem personalizada baseada em biomarcadores genéticos e imunológicos. A avaliação contínua da segurança e eficácia a longo prazo dessas terapias é essencial para melhorar os resultados clínicos e garantir o controle adequado da doença com o mínimo de efeitos adversos possíveis (Giuffrida et al., 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o papel e a eficácia das terapias imunológicas no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, como Doença de Crohn e Colite Ulcerativa, destacando seus mecanismos de ação, avanços terapêuticos recentes, impacto na qualidade de vida dos pacientes e perspectivas futuras no manejo clínico dessas condições.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o papel da resposta imunológica na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DII).
- Analisar as terapias imunológicas atualmente aprovadas para o tratamento de DII.
- Avaliar a eficácia e segurança das novas terapias imunológicas em comparação aos tratamentos tradicionais.

3 METODOLOGIA

Para concretizar os objetivos traçados sobre as terapias imunológicas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e os impactos dos novos agentes biológicos em pacientes com doença de crohn e colite ulcerativa, essa investigação empregou uma abordagem de revisão integrativa da literatura médica. O corpus documental foi composto por uma seleção criteriosa de artigos na base de dados PubMed, além de consultas a periódicos científicos especializados.

A estratégia de busca contou com a utilização dos descritores: “Immunotherapy”; “Crohn’s disease”; “Ulcerative colitis”; “Inflammatory bowel disease”, através do operador booleano “AND”.



Desta busca, totalizaram-se 45 artigos selecionados, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios para inclusão no estudo foram “free full text” que respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e publicados nos últimos 10 anos. O tipo de desenho de estudo incluído foi “integrative review”. Foram incluídos artigos escritos em inglês e português. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores, e qualquer discordância foi resolvida por consenso. A partir dos 45 artigos selecionados foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos que abordavam de forma muito ampla a temática em questão, artigos sem aprofundamento científico sobre o impacto dos novos agentes biológicos em pacientes com Doença de Crohn e colite ulcerativa e suas consequências para os pacientes. Em seguida, após a aplicação dos critérios de seleção, com base na leitura dos títulos, objetivos e resumos dos artigos, foram selecionados 25 artigos em que os objetivos respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados, onde posteriormente foram selecionados 12 artigos.

De acordo com o comitê de ética 466/2012 o seguinte trabalho não apresenta o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e não precisou de aprovação de um comitê de ética e pesquisa (CEP) para prosseguimento. Assim, os dados mencionados foram coletados dos artigos selecionados e com armazenamento correto, seguindo os requisitos éticos necessários de acordo com a lei.

4 RESULTADOS

4.1 REVISAR O PAPEL DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA PATOGÊNESE DAS DIIS

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs), que incluem a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), são patologias complexas caracterizadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal. A patogênese dessas condições está fortemente relacionada a uma resposta imunológica desregulada, desencadeada pela interação anormal entre o sistema imunológico do hospedeiro e a microbiota intestinal. Para compreender melhor o papel do sistema imunológico na patogênese das DIIs, é necessário explorar os principais mecanismos imunológicos envolvidos, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, a disbiose microbiana, a disfunção da barreira intestinal e os fatores genéticos associados à predisposição a essas doenças (Biroulet et al., 2021).

Um dos componentes fundamentais na resposta imunológica desregulada nas DIIs é a produção de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas são proteínas sinalizadoras que coordenam a comunicação entre as células do sistema imunológico. Nas DIIs, citocinas como a interleucina 12 (IL-12) e a



interleucina 23 (IL-23) desempenham um papel crucial. A IL-12 está mais envolvida na ativação da resposta imunológica celular, mediando a diferenciação de células T em células Th1, que são responsáveis pela produção de citocinas como TNF- α e interferon gama (IFN- γ). Estas citocinas amplificam a resposta inflamatória, contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório crônico, especialmente na Doença de Crohn. A IL-23, por outro lado, tem um papel importante na ativação e manutenção das células Th17, que produzem citocinas como IL-17 e IL-22, essenciais para a promoção da inflamação intestinal em ambas as formas de DII. Estudos genéticos sugerem que polimorfismos no receptor de IL-23 (IL-23R) estão associados à suscetibilidade à Doença de Crohn, reforçando o papel central dessa via inflamatória na patogênese da doença (Chen et al., 2021)

Outro aspecto importante da resposta imunológica nas DIIs é a interação com a microbiota intestinal. O microbioma intestinal, composto por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crítico na regulação da imunidade intestinal. Nas DIIs, observa-se um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, um fenômeno conhecido como disbiose. Esse desequilíbrio é caracterizado pela redução de bactérias benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii*, que tem propriedades anti-inflamatórias, e pelo aumento de bactérias potencialmente patogênicas, como algumas cepas de *Escherichia coli*. A disbiose contribui para a inflamação crônica, uma vez que espécies bacterianas patogênicas podem desencadear uma resposta imune inadequada, exacerbando a inflamação intestinal. A perda da diversidade microbiana e o aumento de patógenos promovem a translocação de antígenos bacterianos para além da barreira intestinal, o que estimula a ativação de células do sistema imunológico inato, como macrófagos e células dendríticas, agravando a resposta inflamatória (Biroulet et al., 2021).

Além disso, a integridade da barreira intestinal desempenha um papel vital na proteção contra microrganismos e na manutenção da homeostase do sistema imunológico. Nas DIIs, a função da barreira epitelial intestinal está comprometida, o que permite o contato excessivo entre o conteúdo luminal, incluindo bactérias e antígenos alimentares, e o sistema imunológico. Normalmente, a barreira epitelial é mantida por estruturas especializadas, como as tight junctions (junções estreitas), que formam uma barreira física contra a entrada de patógenos. No entanto, nas DIIs, essas junções são enfraquecidas, permitindo a translocação de microrganismos e toxinas para a lâmina própria, onde ativam células imunológicas, como linfócitos e macrófagos, perpetuando o ciclo inflamatório. Estudos recentes também sugerem que vesículas extracelulares (VEs), secretadas por células epiteliais intestinais e pela microbiota, desempenham um papel importante na regulação da integridade da barreira intestinal e na comunicação celular no microambiente inflamatório. Alterações na produção



ou função dessas vesículas podem contribuir para a disfunção da barreira epitelial, agravando a inflamação nas DIIs (Giuffrida et al., 2019).

Por fim, os fatores genéticos desempenham um papel crucial na suscetibilidade às DIIs. Polimorfismos em genes que codificam componentes importantes da resposta imunológica, como o gene NOD2, têm sido fortemente associados à Doença de Crohn. O gene NOD2 codifica um receptor intracelular de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, como o peptidoglicano bacteriano. Quando NOD2 detecta esses componentes bacterianos, ele desencadeia uma resposta imunológica apropriada para eliminar o patógeno. No entanto, mutações no gene NOD2 resultam em uma resposta imunológica ineficaz, o que leva à incapacidade de eliminar corretamente os patógenos, contribuindo para a inflamação crônica observada na Doença de Crohn. Outros genes também estão envolvidos na regulação da resposta imune intestinal e na suscetibilidade às DIIs, sugerindo que a interação entre fatores genéticos e ambientais é um determinante chave no desenvolvimento dessas doenças (Leydier et al., 2021).

Em resumo, o papel da resposta imunológica na patogênese das DIIs envolve uma combinação de fatores imunológicos, microbiológicos e genéticos. A produção desregulada de citocinas pró-inflamatórias, a disbiose da microbiota intestinal e a disfunção da barreira epitelial são componentes críticos que perpetuam a inflamação intestinal crônica. Ao mesmo tempo, fatores genéticos, como mutações no gene NOD2, aumentam a suscetibilidade à inflamação, complicando ainda mais o cenário patogênico. Esses achados destacam a importância de uma compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos nas DIIs, que tem sido essencial para o desenvolvimento de novas terapias imunológicas voltadas para a modulação da resposta imune e a restauração da homeostase intestinal (Chen et al., 2021)

4.2 ANALISAR AS TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ATUALMENTE APROVADAS PARA O TRATAMENTO DE DIIS

As terapias imunológicas atualmente aprovadas para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DIIs), como a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), desempenham um papel essencial no controle da inflamação intestinal crônica, visando inibir a resposta imunológica desregulada que caracteriza essas condições. Esses tratamentos, com foco em agentes biológicos e moléculas que modulam componentes-chave do sistema imune, transformaram o panorama terapêutico das DIIs ao longo dos últimos anos. Ademais, os agentes anti-TNF, como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, representam a primeira classe de medicamentos biológicos amplamente



utilizados para o tratamento das DIIs. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina central na mediação da resposta inflamatória, e sua ação exacerbada é um dos principais motores da inflamação crônica observada em pacientes com DC e RCU. Ao bloquear a interação do TNF- α com seus receptores, os inibidores de TNF suprimem a inflamação intestinal e facilitam a cicatrização da mucosa. Esses medicamentos têm demonstrado grande eficácia tanto na indução quanto na manutenção da remissão, sendo recomendados para pacientes com doenças moderadas a graves (Giuffrida et al., 2019). No entanto, um dos desafios associados às terapias anti-TNF é que uma proporção significativa de pacientes (até 30%) não responde inicialmente ao tratamento (falha primária), e outros perdem a resposta ao longo do tempo (falha secundária), necessitando de ajuste terapêutico ou a transição para outras abordagens. Além disso, os anti-TNF podem causar efeitos colaterais importantes, como infecções graves (incluindo reativação de tuberculose latente), e há preocupações sobre um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas, embora esse risco ainda seja debatido (Lordy et al., 2015).

Uma alternativa terapêutica emergente aos anti-TNF é o vedolizumabe, um anticorpo monoclonal que atua como inibidor de integrina, bloqueando especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$. Esta integrina é essencial para a migração de linfócitos T ativados para o trato gastrointestinal, onde eles perpetuam a inflamação local. Vedolizumabe interfere diretamente nesse processo, restringindo a migração das células inflamatórias para o intestino, sem afetar outras áreas do corpo. O bloqueio seletivo da integrina $\alpha 4\beta 7$ reduz a inflamação no tecido intestinal sem comprometer a resposta imune sistêmica, o que resulta em um perfil de segurança superior. Isso significa que o vedolizumabe é uma opção particularmente valiosa para pacientes com histórico de efeitos adversos sistêmicos graves associados aos inibidores de TNF. Assim, estudos clínicos demonstram que vedolizumabe é eficaz tanto na indução quanto na manutenção da remissão em pacientes com RCU e DC, particularmente em indivíduos que não responderam bem aos anti-TNF. Devido à sua seletividade, vedolizumabe apresenta um risco reduzido de efeitos colaterais sistêmicos, como infecções graves (Chen et al., 2021).

Outro avanço importante nas terapias imunológicas para DIIs é o ustekinumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40, presente nas citocinas IL-12 e IL-23. A IL-12 e a IL-23 desempenham papéis críticos na diferenciação e ativação de células T inflamatórias, especificamente as células Th1 e Th17, que estão diretamente envolvidas na patogênese tanto da DC quanto da RCU. A IL-12 favorece a ativação de células Th1, que produzem citocinas como o TNF- α e o interferon-gama (IFN- γ), enquanto a IL-23 promove a proliferação de células Th17, que secretam citocinas pró-inflamatórias, como IL-17 e IL-22. Ao inibir a sinalização dessas duas citocinas, o ustekinumabe



modula as vias inflamatórias tanto da imunidade inata quanto da adaptativa, reduzindo a resposta inflamatória e induzindo a remissão clínica em pacientes com DC e RCU. Ademais, estudos clínicos demonstraram que o ustequinumabe é altamente eficaz em pacientes que falharam nas terapias tradicionais, como os corticosteroides e imunossupressores, além dos anti-TNF, e seu perfil de segurança é considerado favorável, com um risco relativamente baixo de eventos adversos graves, o que o torna uma opção terapêutica promissora para pacientes refratários (Leydier et al., 2021).

Além das terapias biológicas, as abordagens terapêuticas tradicionais, como o uso de corticosteroides e imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), continuam a desempenhar um papel importante no manejo das DIIs, especialmente para induzir a remissão em episódios agudos. Os corticosteroides, por exemplo, são altamente eficazes na redução rápida da inflamação, mas seu uso prolongado é limitado pelos efeitos adversos graves, incluindo osteoporose, diabetes, hipertensão e risco elevado de infecções. Devido a esses riscos, os corticosteroides são usados principalmente para controle de curto prazo da inflamação aguda, sendo descontinuados assim que a remissão é atingida. Da mesma forma, os imunossupressores são úteis para manutenção da remissão, mas seu perfil de efeitos colaterais, incluindo hepatotoxicidade e risco de neoplasias, também limita o uso em longo prazo, especialmente em comparação com as terapias biológicas mais recentes (Biroulet et al., 2021).

Dessa forma, as terapias imunológicas aprovadas para DIIs representam um avanço significativo no controle dessas doenças crônicas debilitantes. Embora os agentes anti-TNF permaneçam como um pilar do tratamento, opções mais recentes, como vedolizumabe e ustequinumabe, têm oferecido alternativas eficazes e seguras, especialmente para pacientes que falham em responder aos tratamentos tradicionais. Esses avanços refletem um maior entendimento das vias imunológicas envolvidas na patogênese das DIIs e proporcionam melhores perspectivas para a personalização do tratamento, com base nas características individuais dos pacientes e nas respostas terapêuticas observadas (Giuffrida et al., 2019).

4.3 AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS NOVAS TERAPIAS IMUNOLÓGICAS EM COMPARAÇÃO AOS TRATAMENTOS TRADICIONAIS

Nos últimos anos, as novas terapias imunológicas revolucionaram o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DIIs), proporcionando uma abordagem mais direcionada e eficaz em comparação com as terapias tradicionais. Esses novos tratamentos foram desenvolvidos com base em uma compreensão mais profunda da patogênese imunológica das DIIs, permitindo a criação de



medicamentos que atuam diretamente nas vias específicas envolvidas na inflamação crônica, reduzindo danos colaterais sistêmicos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A análise da eficácia e segurança dessas novas terapias, em comparação com tratamentos convencionais, é essencial para compreender seu impacto a longo prazo (Chen et al., 2021).

Dessa forma, um exemplo claro de avanço são os inibidores seletivos de IL-23, como risankizumab e guselkumab. Essas terapias representam uma evolução em relação aos inibidores de IL-12/23, como o ustekinumabe, uma vez que bloqueiam exclusivamente a subunidade p19 da IL-23, sem interferir na IL-12. Isso é crucial porque a IL-23 desempenha um papel fundamental na perpetuação da inflamação intestinal, particularmente através da ativação das células Th17, que produzem citocinas inflamatórias como IL-17 e IL-22. A vantagem dos inibidores seletivos de IL-23 é que, ao evitar o bloqueio da IL-12, eles reduzem o risco de infecções e complicações sistêmicas, que foram um problema associado a terapias menos específicas (Parigi et al., 2022). Ensaios clínicos demonstraram que esses agentes são eficazes na indução e manutenção da remissão em pacientes que não responderam bem aos tratamentos anti-TNF, oferecendo uma opção terapêutica promissora. Além disso, o perfil de segurança dessas terapias é considerado superior, com uma incidência mais baixa de eventos adversos graves, como infecções oportunistas e neoplasias, um problema significativo com os tratamentos tradicionais e alguns biológicos (Leydier et al., 2021).

Por outro lado, o tofacitinibe, um inibidor da via JAK/STAT, representa uma inovação no tratamento das DIIs, especialmente na Retocolite Ulcerativa (RCU). O tofacitinibe age bloqueando múltiplas citocinas inflamatórias, como IL-6, IFN- γ e TNF- α , ao inibir as quinases Janus (JAK1 e JAK3), que são essenciais para a sinalização dessas citocinas. Seu modo de administração oral é um atrativo para pacientes que preferem evitar injeções ou infusões intravenosas. No entanto, essa terapia também apresenta desafios importantes em termos de segurança. Estudos mostraram uma associação do uso de tofacitinibe com eventos adversos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso, além de um aumento nos níveis de colesterol e uma maior predisposição a infecções graves, incluindo herpes zoster. Essas complicações limitam o uso do tofacitinibe em certos grupos de pacientes, especialmente aqueles com histórico de doenças cardíacas ou fatores de risco cardiovascular. Apesar de sua eficácia comprovada na RCU, a avaliação rigorosa do perfil de risco individual é essencial antes de iniciar o tratamento com essa medicação (Parigi et al., 2022).

Além dos inibidores seletivos de IL-23 e do tofacitinibe, outras terapias imunológicas emergentes estão sendo exploradas, incluindo moduladores de esfingosina-1-fosfato, como o ozanimod, que atua regulando a migração de linfócitos para o intestino, e peptídeos antagonistas do



receptor de IL-23 (IL-23R). O ozanimod tem mostrado eficácia promissora tanto na DC quanto na RCU, com um perfil de administração oral que facilita a adesão dos pacientes ao tratamento. A vantagem dessas terapias orais é clara: além da conveniência, elas evitam os desafios logísticos e psicológicos associados às terapias injetáveis ou intravenosas, oferecendo aos pacientes maior autonomia e conforto. No entanto, como essas terapias ainda estão em fases iniciais de avaliação clínica, seu perfil de segurança e eficácia a longo prazo permanece em investigação. Ainda é necessário determinar como essas novas classes de medicamentos se comparam às terapias mais estabelecidas, tanto em termos de resultados clínicos quanto em efeitos adversos (Petkau et al., 2016).

Além disso, comparando essas novas terapias com os tratamentos tradicionais, como corticosteroides e imunossuppressores (azatioprina e 6-mercaptopurina), a diferença é marcante em termos de eficácia sustentada e perfil de segurança. Os corticosteroides, por exemplo, são altamente eficazes na indução de remissão em crises agudas de inflamação, mas seu uso prolongado é limitado por efeitos colaterais graves, como osteoporose, diabetes, hipertensão e risco aumentado de infecções. Devido à sua toxicidade, os corticosteroides são recomendados apenas para uso a curto prazo. Da mesma forma, imunossuppressores como azatioprina e 6-mercaptopurina, que foram amplamente utilizados no passado, apresentam uma série de complicações, incluindo hepatotoxicidade, pancreatite e risco elevado de linfomas, especialmente em tratamentos de longa duração. Em comparação, às novas terapias biológicas, como os inibidores de IL-23 e os inibidores de JAK, oferecem um controle mais duradouro da inflamação com uma redução significativa na toxicidade associada, embora o custo dessas novas terapias ainda seja uma limitação para sua adoção generalizada (Raad et al., 2016).

Portanto, um aspecto crucial que tem ganhado destaque é o uso de biomarcadores e a medicina personalizada para melhorar a eficácia das terapias imunológicas. A pesquisa em biomarcadores de resposta terapêutica está avançando, com o objetivo de identificar fatores genéticos, imunológicos e microbiológicos que possam prever quais pacientes responderão melhor a uma determinada terapia. Por exemplo, mutações no receptor da IL-23 (IL-23R) ou no gene NOD2 estão associadas a diferentes respostas a terapias imunológicas, permitindo que os médicos personalizem os tratamentos com base no perfil individual de cada paciente. Isso não apenas otimiza os resultados clínicos, mas também minimiza o uso de tratamentos que seriam ineficazes, reduzindo os riscos e os custos (Shen et al., 2021). Logo, as novas terapias imunológicas para DIIs, como os inibidores seletivos de IL-23 e de JAK, trouxeram avanços significativos em termos de eficácia e segurança. No entanto, a escolha do tratamento ideal deve ser feita com base em uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, levando em consideração o perfil individual de cada paciente, além de fatores como custo, adesão e efeitos



colaterais potenciais. À medida que novas abordagens emergem e a medicina personalizada se torna uma realidade, espera-se que o tratamento das DIIs se torne cada vez mais eficiente e seguro, melhorando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes (Serra et al., 2018).

5 CONCLUSÃO

Após o exposto conclui-se que, as doenças inflamatórias intestinais (DIIs) têm uma patogênese complexa, na qual a resposta imunológica desempenha um papel crucial. A IL-23, por exemplo, tem se mostrado central nesse processo, e as terapias que visam sua inibição seletiva oferecem uma alternativa promissora aos tratamentos tradicionais, como os anti-TNF, melhorando potencialmente o manejo dessas doenças. As vesículas extracelulares (VEs), por sua vez, são componentes emergentes no campo das DIIs, modulando tanto a resposta imunológica quanto a integridade da barreira intestinal. Além disso, sua capacidade de interagir com a microbiota intestinal pode agregar uma nova dimensão às terapias, com vantagens em eficácia e segurança sobre as abordagens atuais (Yamada et al., 2016).

O desenvolvimento de terapias imunológicas mais seletivas e eficazes, como os inibidores de IL-12/23, JAK/STAT e os moduladores de S1P, reflete o avanço na compreensão da imunopatologia das DIIs. No entanto, a variabilidade na resposta aos tratamentos evidencia a complexidade dessas doenças, sublinhando a importância de abordagens terapêuticas personalizadas. As novas terapias, que oferecem opções mais seguras para os pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais, representam um progresso significativo. Entretanto, a personalização baseada nos perfis imunológicos individuais pode ser fundamental para maximizar os benefícios e reduzir os riscos. Assim, as novas terapias imunológicas estão transformando o tratamento das DIIs, mas a complexidade imunológica dessas doenças exige uma abordagem personalizada para otimizar os resultados. Estudos a longo prazo são essenciais para garantir a segurança e a eficácia dessas novas abordagens na prática clínica (Yamada et al., 2016). A eficácia das novas terapias, como os inibidores de IL-12/23 e de JAK, depende também de sua capacidade de restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal e da individualização do tratamento com base nas características genéticas e microbiológicas de cada paciente. Portanto, à medida que novas opções terapêuticas, como moléculas pequenas e biológicos, são desenvolvidas para pacientes que não respondem aos tratamentos atuais, a personalização do tratamento com base em biomarcadores imunológicos e perfis individuais deve se tornar o padrão de cuidado para otimizar a eficácia e a segurança das terapias (Reinglas et al., 2018).

Por fim, a pesquisa sobre o papel da resposta imunológica na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) e a análise das terapias imunológicas apresentam várias limitações que



devem ser consideradas. Em primeiro lugar, a complexidade das interações entre fatores genéticos, ambientais e microbiológicos pode dificultar a determinação de relações causais definitivas, uma vez que a patogênese das DIIs é multifatorial e pode variar significativamente entre os pacientes. Além disso, muitos estudos existentes focam em leis específicas, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras populações ou etnias. As terapias imunológicas, embora promissórias, também apresentam desafios em termos de eficácia e segurança; A resposta variável dos pacientes a essas terapias indica que a personalização do tratamento é crucial, mas ainda não está completamente estabelecida. Por fim, a elevada complexidade dos mecanismos imunológicos e a necessidade de investigações de longo prazo para avaliar os efeitos a longo prazo das novas terapias evidenciam a necessidade de mais pesquisas para esclarecer as limitações e expandir o conhecimento sobre o manejo das DIIs.

Dedicamos este trabalho a todos os profissionais de saúde e pesquisadores comprometidos com o avanço das terapias imunológicas no tratamento e manejo de doenças inflamatórias intestinais, como doença de crohn e colite ulcerativa, cujo trabalho árduo e dedicação têm contribuído para melhorar os resultados clínicos, prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

- BIROULET, L. et al. Tumour necrosis factor inhibitors in Inflammatory bowel disease: the story continues. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2021; (9):14.
- CHEN, Y. et al. M6A Modification Mediates Mucosal Immune Microenvironment and Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021; (6):9.
- GIUFFRIDA, P. et al. Controlling Gut Inflammation by Restoring Anti-Inflammatory Pathways in Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2019; (5):8.
- LEYDIER, K. et al. Correlation Between the Gut Microbiome and Immunotherapy Response in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Cureus*. 2021; (8):13.
- LORD, J. et al. Promises and paradoxes of regulatory T cells in Inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; (40):21.
- PARIGI, T. et al. Blockade of IL-23: What is the Pipeline? *Journal of Crohn's and colitis*. 2022; (11):16.
- PETKAU, J. Selective biologics for ulcerative colitis and Crohn's disease- clinical utility of vedolizumab. *Biologics: target e therapy*. 2016; (9):10.
- RAAD, M. et al. New and Evolving Immunotherapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory intestinal diseases*. 2016; (2):85.
- REINGLAS, J. et al. Positioning of old and new biologics and small molecules in the treatment of Inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2018; (32):24.
- SERRA, I. et al. Immunotherapy in Inflammatory bowel disease: Novel and emerging treatments. *Human vaccines e immunotherapeutics*. 2018; (11):14.
- SHEN, Q. et al. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease. *Journal of Advanced research*. 2021; (8):37.
- YAMADA, A. et al. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of Inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; (7):22.