LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

AVANÇOS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv16n45-058

Data de submissão: 28/01/2025 **Data de publicação:** 28/02/2025

João Victor Lima Prado
Médico pela Universidade Federal de Juiz de fora - UFJF
E-mail: jvlimaprado@hotmail.com

Geórgia Terceiro de Oliveira
Médica pela universidade do estado do Amazonas - UEA
E-mail: georgiaterceiro@hotmail.com

João Víctor Pinto de Paiva
Médico pela Universidade Federal de Juiz de fora - UFJF
E-mail: joaovppaiva@gmail.com

Ana Beatriz Quixabeira Araújo
Médica pela UNIFACISA
E-mail: anabeatrizzqaraujo@hotmail.com

Ricardo Lopes Coelho
Médico pela Universidade Cesumar (UniCesumar)- Maringá
E-mail: ricardocoelh0@hotmail.com

Mariana de Albuquerque Maranhão Magalhães
Médica pela Uninassau
E-mail: mariana@sqam.com.br

Emerson de Lima Borba
Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
E-mail: emersonarquivos2020@gmail.com

Anna Luísa Moreira Melo
Médica pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
E-mail: annalummelo@gmail.com

Aloísio Eugênio Cavasini Filho
Orientador
Médico pela Universidade José do Rosário Velano (Unifenas) Alfenas-MG e especialista em Medicina de Família e Comunidade
E-mail: aloisioecfilho@gmail.com

RESUMO
Objetivo: Compreender os aspectos das doenças inflamatórias intestinais, buscando identificar as melhores estratégias de triagem, tratamento e prevenção para melhorar os desfechos clínicos dos

pacientes. A questão norteadora, formulada com base na estratégia PVO (População, Variável e Objetivo), é: “Quais são as melhores estratégias de tratamento e prevenção para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais?” Metodologia: Revisão bibliográfica, utilizando a base de dados PubMed, com os descritores combinados com o termo booleano “AND”: Inflammatory Bowel Diseases, Biological Therapy, Immunosuppressive Therapies, Crohn Disease. As estratégias de busca aplicadas foram: (Inflammatory Bowel Diseases) AND (Biological Therapy) AND (Immunosuppressive Therapies), (Crohn Disease) AND (Immunosuppressive Therapies), e (Crohn Disease) AND (Biological Therapy). Foram identificados 369 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 41 estudos para análise e 11 destes para compor a coletânea. Os critérios de inclusão consideraram artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2019 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; e estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão eliminaram artigos duplicados, disponíveis apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos critérios de inclusão. Resultados: As estratégias de triagem e tratamento adequadas são fundamentais para a prevenção das complicações das doenças inflamatórias intestinais. Estudos selecionados destacaram que a utilização correta de terapias biológicas e imunossupressivas é eficaz na manutenção da remissão clínica e na redução da inflamação. Além disso, a personalização do tratamento com base no monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) e testes genômicos pode melhorar significativamente os desfechos clínicos dos pacientes. Conclusão: A identificação e o tratamento precoce das doenças inflamatórias intestinais são essenciais para prevenir complicações associadas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estratégias de triagem eficazes, acompanhamento adequado e educação em saúde são fundamentais para reduzir a incidência dessas doenças e melhorar os desfechos clínicos. Políticas de saúde adaptadas às necessidades das populações vulneráveis e o fortalecimento dos sistemas de vigilância são cruciais para alcançar esses objetivos.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais. Tratamentos Inovadores. Revisão Sistemática.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) representa um grupo de condições inflamatórias crônicas que afetam predominantemente o trato gastrointestinal. Este grupo inclui a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU), ambas caracterizadas por uma inflamação persistente que leva a sintomas debilitantes e um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A patogênese da DII é complexa, envolvendo uma interação multifacetada entre fatores genéticos, microbioma intestinal e desregulação imunológica (Ghouri et al., 2020).

A patogênese da Doença Inflamatória Intestinal (DII) clássica é uma área de estudo complexa que envolve uma interação multifacetada entre fatores genéticos, microbioma intestinal e desregulação imunológica.

As mutações genéticas desempenham um papel significativo na predisposição ao desenvolvimento de DII. Uma mutação bem conhecida está no gene NOD2, que codifica o domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos 2. Essa mutação está associada a uma resposta imunológica reduzida aos lipopolissacarídeos bacterianos, resultando em um aumento da capacidade de sobrevivência de certas bactérias gram-negativas que se translocam para o epitélio intestinal e induzem inflamação (Ghouri et al., 2020).

Além disso, mutações de perda de função nos alelos que codificam a fucosiltransferase 2 estão ligadas a um risco maior de alterações no microbioma intestinal. A ausência dessa enzima no trato intestinal está associada a mudanças na composição microbiana, que pode promover a inflamação (Ghouri et al., 2020).

Defeitos genéticos que resultam em função anormal das células T e atividade dos macrófagos podem induzir lesão imunomediada no intestino. Essas alterações celulares provocam a produção e liberação desreguladas de citocinas, recrutando mais células inflamatórias e perpetuando o processo inflamatório imunomediado (Ghouri et al., 2020).

O microbioma intestinal desempenha um papel crucial na homeostase imunológica. Em pacientes com DII, há uma diminuição significativa na biodiversidade microbiana, estado conhecido como disbiose, que contribui para a patogênese da doença ao permitir a proliferação de bactérias patogênicas e desencadear uma resposta inflamatória (Ghouri et al., 2020). Esse desequilíbrio microbiano agrava a inflamação, perpetuando um ciclo vicioso de lesão tecidual.

Além dos fatores genéticos e microbioma, o estilo de vida também influencia significativamente a DII. A obesidade, por exemplo, é prevalente entre pacientes com DII e está associada a uma menor prevalência de remissão clínica e maiores pontuações de ansiedade e depressão (Rozich et al., 2020). Da mesma forma, distúrbios do sono e o estresse crônico são fatores que exacerbam a atividade da doença, afetando a qualidade de vida dos pacientes (Rozich et al., 2020).

Existem algumas peculiaridades na DII, como na esfera pediátrica, em que tem mostrado um aumento significativo na incidência nas últimas décadas, particularmente na Europa e América do Norte, o que sublinha a necessidade urgente de estratégias de gestão e tratamento eficazes para esta população vulnerável (Ashton e Beattie, 2024). A etiologia da DII pediátrica é igualmente complexa, envolvendo fatores genéticos, ambientais e microbianos, e requer uma abordagem multifacetada para o tratamento.

Além disso, há ainda a DII secundária, induzida por fatores externos como medicamentos e cirurgias, apresenta um desafio adicional no manejo dessas condições. Imunomoduladores e agentes anti-TNF, por exemplo, podem paradoxalmente induzir ou exacerbar a DII, destacando a necessidade de cuidadosa gestão terapêutica (Ghouri et al., 2020).

A Doença Inflamatória Intestinal, incluindo a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, apresenta desafios significativos de manejo devido à sua natureza crônica e complexa. A compreensão dos mecanismos patogênicos subjacentes e das estratégias terapêuticas é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a carga da doença. Embora diversos tratamentos estejam disponíveis, a eficácia e a segurança de muitas terapias emergentes ainda necessitam de investigação rigorosa. Esta revisão sistemática buscará consolidar o conhecimento atual e identificar lacunas na literatura, fornecendo uma base robusta para futuras pesquisas e práticas clínicas.

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar e sintetizar as evidências existentes sobre os tratamentos para a Doença Inflamatória Intestinal, com foco nos tratamentos emergentes e suas eficácias clínicas.

2 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo compreender os aspectos das doenças inflamatórias intestinais, buscando identificar as melhores estratégias de triagem, tratamento e prevenção para melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. A questão norteadora, formulada com base na estratégia PVO (População, Variável e Objetivo), é: “Quais são as melhores estratégias de tratamento e prevenção para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais?”

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed, utilizando descritores combinados com o termo booleano “AND”: Inflammatory Bowel Diseases, Biological Therapy, Immunosuppressive Therapies, Crohn Disease. As estratégias de busca aplicadas foram: (Inflammatory Bowel Diseases) AND (Biological Therapy) AND (Immunosuppressive Therapies), (Crohn Disease) AND (Immunosuppressive Therapies), e (Crohn Disease) AND (Biological Therapy).

No total, foram encontrados 369 artigos, que foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão consideraram artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre

2019 e 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foram incluídos estudos de revisão, observacionais e experimentais, desde que disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão aplicados eliminaram artigos duplicados, disponíveis apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores nas buscas, dos 369 artigos encontrados, 73 foram excluídos por duplicidade. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 41 artigos e após leitura individual, 11 foram selecionados para compor a coletânea utilizada nesta revisão sistemática.

3 RESULTADOS

Autor	Principais Contribuições
Ashton e Beattie (2024)	Descreveram a importância do monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) para ajustar as terapias biológicas na Doença Inflamatória Intestinal (DII). Destacaram a necessidade de uma abordagem mais personalizada, utilizando monitoramento de medicamentos e testes genômicos para ajustar a terapia com base na resposta individual do paciente.
Balderramo (2022)	Explorou a eficácia e os mecanismos de ação da mesalazina na indução e manutenção da remissão da colite ulcerativa (CU). Descreveu os efeitos adversos potenciais da mesalazina, incluindo náuseas, dor abdominal e, em raros casos, pancreatite e nefrotoxicidade. Também abordou os imunossupressores, como azatioprina e 6-mercaptopurina (6-MP), enfatizando a importância do monitoramento regular dos hemogramas e da função hepática dos pacientes.
Imbrizi, Magro e Coy (2023)	Analisaram o papel das tiopurinas (azatioprina e 6-MP) e do metotrexato na manutenção da remissão em pacientes com DII. Descreveram o mecanismo de ação das tiopurinas e os efeitos adversos associados, como mielossupressão e hepatotoxicidade. Discutiram a eficácia e os efeitos colaterais do vedolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-integrina, nos ensaios clínicos GEMINI 1, 2 e 3. Também exploraram a eficácia do ustekinumabe, um anticorpo monoclonal direcionado às interleucinas 12 e 23, nos estudos UNITI-1 e UNITI-2, e a eficácia de novos agentes biológicos direcionados à interleucina-23 (IL-23), como risankizumabe e mirikizumabe.
Jefremow e Neurath (2023)	Investigaram os moduladores de receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) no tratamento da DII, incluindo ozanimode, etrasimode e amiselimode. Destacaram a eficácia do ozanimode na indução e manutenção da remissão em pacientes com CU e os resultados promissores do etrasimode. Discutiram os desafios relacionados aos efeitos adversos dos moduladores de S1P, como bradicardia e elevações nas enzimas hepáticas. Abordaram a necessidade de mais pesquisas para entender completamente o potencial terapêutico do amiselimode na DII.
Nielsen et al. (2022)	Abordaram a segurança dos biológicos, especialmente dos inibidores do TNF, durante a gravidez. Descreveram que a continuação dos biológicos durante a gravidez não aumenta significativamente o risco de resultados adversos, como parto prematuro, baixo peso ao nascer ou malformações congênitas. Destacaram a importância de manter a terapia biológica durante toda a gravidez para minimizar os riscos de recidiva da doença. Também mencionaram a necessidade de mais estudos sobre os biológicos não-TNF, como vedolizumabe e ustekinumabe, durante a gravidez.
Chapman et al. (2020)	Discutiram o risco de recidiva após a retirada da terapia imunomoduladora e biológica em pacientes com DII. Descreveram as taxas de recidiva após a retirada de azatioprina em pacientes com DC e CU, destacando a importância do monitoramento das concentrações de medicamentos e biomarcadores, como a calprotectina fecal, para prever a recidiva. Sugeriram que a retirada gradual de imunomoduladores da terapia combinada com agentes biológicos pode ser uma abordagem eficaz, desde que seja acompanhada por um monitoramento rigoroso.
Conrad e Kelsen (2020)	Destacaram a eficácia do infliximabe e do adalimumabe no tratamento da DII. Descreveram a importância do Monitoramento Terapêutico de Medicamentos (TDM) para ajustar as doses de infliximabe e adalimumabe com base nos níveis séricos e na presença de anticorpos anti-fármaco. Discutiram a segurança dos biológicos durante a gravidez e a importância de manter a terapia para evitar a recidiva da doença.
Ghouri et al. (2020)	Compararam os tratamentos com antagonistas de IL-12/23p40 e IL-23p19 com os inibidores do TNF-α, como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Discutiram a eficácia e as limitações dos inibidores do TNF-α, ressaltando a necessidade de novas abordagens terapêuticas para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Vuyyuru et al. (2023)	Analisaram a eficácia e segurança de novos agentes biológicos direcionados à interleucina-23 (IL-23), como risankizumabe e mirikizumabe, no tratamento da DII. Discutiram os resultados promissores dos ensaios clínicos ADVANCE, MOTIVATE e FORTIFY para risankizumabe e LUCENT-1 e LUCENT-2 para mirikizumabe. Destacaram a importância de personalizar a escolha do agente biológico com base na resposta prévia ao tratamento e nas comorbidades dos pacientes para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos.
Higashiyama e Hokari (2023)	Discutiram novas e emergentes terapias para a DII, incluindo inibidores de JAK e agentes anti-interleucinas. Abordaram os desafios no uso desses novos tratamentos, incluindo os eventos adversos associados, como infecções graves e eventos trombóticos. Destacaram a importância de continuar monitorando os eventos adversos e ajustando o tratamento conforme necessário para garantir a segurança dos pacientes.
Núñez, Quera e Yarur (2023)	Avaliaram a segurança dos inibidores de Janus quinase (JAK) no tratamento da DII, destacando a eficácia de tofacitinibe, filgotinibe e upadacitinibe na indução e manutenção da remissão clínica. Discutiram os efeitos adversos associados aos inibidores de JAK, como infecções, eventos trombóticos e malignidades, e a necessidade de monitoramento cuidadoso dos pacientes durante o tratamento.

Fonte: tabela 1 - criada pelo autor

4 DISCUSSÃO

As terapias biológicas, como infliximabe e adalimumabe, têm revolucionado o tratamento da DII ao alvo de citocinas específicas envolvidas na resposta inflamatória. No entanto, a otimização do uso dessas terapias é fundamental. Infliximabe, por exemplo, tem sido um pilar no tratamento da doença de Crohn e colite ulcerativa. A dosagem convencional de 5 mg/kg administrada em intervalos regulares foi revisada para incluir indução acelerada e dosagem inicial de 10 mg/kg, guiada por monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM). Este ajuste é crucial para garantir níveis adequados do medicamento, reduzir os marcadores de inflamação e minimizar o risco de formação de anticorpos antidrogas (Ashton e Beattie, 2024).

4.1 IMUNOMODULADORES

Os imunomoduladores desempenham um papel crítico na manutenção da remissão de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), especialmente em indivíduos refratários ou dependentes de corticoides. Os imunossupressores, incluindo a azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) e o metotrexato, desempenham um papel crucial na manutenção da remissão em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) que não respondem adequadamente à mesalazina ou aos corticosteroides. Esses medicamentos atuam suprimindo o sistema imunológico para controlar a inflamação crônica associada à DII.

A mesalazina, também conhecida como 5-aminossalicílico (5-ASA), é um dos medicamentos mais comumente utilizados no tratamento da Colite Ulcerativa (CU) leve a moderada. Sua eficácia na indução e manutenção da remissão da CU é amplamente reconhecida, sendo um pilar no manejo dessa doença inflamatória intestinal. A mesalazina atua localmente no revestimento do trato gastrointestinal para reduzir a inflamação. O exato mecanismo de ação da mesalazina ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que envolva a inibição da síntese de prostaglandinas e leucotrienos, que são mediadores químicos envolvidos no processo inflamatório. Além disso, a mesalazina pode

exercer efeitos antioxidantes e alterar a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a redução da inflamação intestinal (Balderramo, 2022).

Estudos clínicos demonstraram que a mesalazina é eficaz na indução e manutenção da remissão em pacientes com CU. A administração tópica do medicamento permite uma alta concentração de mesalazina diretamente na mucosa inflamada, reduzindo os sintomas da doença e promovendo a cicatrização da mucosa. A mesalazina está disponível em várias formas de administração, incluindo comprimidos orais, supositórios e enemas, o que permite personalizar o tratamento com base na localização e extensão da inflamação (Balderramo, 2022).

A mesalazina é geralmente bem tolerada pelos pacientes, mas podem ocorrer efeitos colaterais. Entre os mais comuns estão náuseas, dor abdominal e cefaleia. Em casos raros, podem ocorrer reações adversas mais graves, como pancreatite e nefrotoxicidade. Portanto, é essencial o monitoramento regular da função renal em pacientes que utilizam mesalazina a longo prazo (Balderramo, 2022).

A azatioprina (AZA) e sua forma metabolizada, 6-mercaptopurina (6-MP), são tiopurinas frequentemente utilizadas no manejo da DII. Esses agentes atuam como imunossupressores, inibindo a proliferação de células T e B, que desempenham um papel central na resposta imune inflamatória. A azatioprina é convertida em 6-MP no organismo, que então é metabolizada em nucleotídeos tioguanina, incorporando-se no DNA e RNA das células imunológicas e inibindo sua replicação (Balderramo, 2022).

Esses medicamentos são eficazes na manutenção da remissão em pacientes com DII, especialmente naqueles que são dependentes de corticosteroides ou que não respondem à terapia com 5-ASA. No entanto, a azatioprina e a 6-MP têm um início de ação lento, podendo levar várias semanas ou meses para alcançar a eficácia plena. Portanto, são frequentemente utilizados como terapias de manutenção a longo prazo, em vez de tratamentos de indução rápida (Balderramo, 2022).

Os principais efeitos colaterais dos imunossupressores incluem mielossupressão (supressão da medula óssea), hepatotoxicidade e um risco aumentado de infecções. A mielossupressão pode resultar em leucopenia, anemia e trombocitopenia, necessitando de monitoramento regular dos hemogramas dos pacientes. A hepatotoxicidade, que pode se manifestar como elevações das enzimas hepáticas, requer a avaliação periódica da função hepática. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecções, pois a imunossupressão pode aumentar a suscetibilidade a doenças infecciosas (Balderramo, 2022).

A azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) são as tiopurinas mais frequentemente usadas e atuam principalmente como agentes imunossupressores. Essas drogas têm um início de ação lento, geralmente levando semanas a meses para atingir a eficácia clínica plena, e, portanto, não são recomendadas para indução rápida de remissão, mas sim para manutenção a longo prazo (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

O mecanismo de ação das tiopurinas envolve vários caminhos imunossupressores, incluindo a incorporação de 6-tioguanina no DNA e RNA, inibindo a replicação e reparo do DNA e a síntese de proteínas. Além disso, o metabolito 6-tioinosina 5-monofosfato (TIMP) inibe a síntese de purinas, alterando a proliferação celular e a apoptose de células T via ativação mitocondrial. A eficácia das tiopurinas está fortemente correlacionada aos níveis de 6-tioguanina (6-TGN) (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

O metotrexato (MTX), outro imunomodulador, é eficaz na manutenção da remissão na Doença de Crohn (DC) e tem sido utilizado na DII. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da diidrofolato redutase, interferindo na síntese de DNA e RNA. O MTX também pode induzir a morte celular por meio de mecanismos adicionais, como a inibição de enzimas envolvidas na proliferação celular e a indução da apoptose (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

O metotrexato é amplamente utilizado como imunossupressor no manejo de várias doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo a Doença Inflamatória Intestinal (DII). Sua eficácia na manutenção da remissão em pacientes com Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (CU) é bem documentada, especialmente para aqueles que não respondem adequadamente a terapias convencionais, como a mesalazina ou corticosteroides (Balderramo, 2022).

Uma das vantagens significativas do metotrexato é sua capacidade de modular a resposta imunológica, o que é crucial para pacientes com DII, onde a inflamação crônica pode levar a complicações graves (Balderramo, 2022). Ao inibir a enzima diidrofolato redutase, o metotrexato interfere na síntese de DNA e RNA das células imunológicas, reduzindo sua proliferação e, consequentemente, a resposta inflamatória (Balderramo, 2022).

No entanto, o uso do metotrexato não está isento de desafios. Seu início de ação é relativamente lento, levando várias semanas ou meses para alcançar a eficácia completa, o que pode ser uma limitação em situações que exigem controle rápido da inflamação (Balderramo, 2022). Além disso, os efeitos colaterais, como mielossupressão, hepatotoxicidade e um risco aumentado de infecções, requerem monitoramento cuidadoso (Balderramo, 2022). Os pacientes em tratamento com metotrexato precisam de acompanhamento regular com exames de função hepática e contagem sanguínea completa para garantir que o medicamento esteja sendo tolerado de forma segura (Balderramo, 2022).

Apesar dessas limitações, o metotrexato continua a ser uma opção valiosa no arsenal terapêutico para a DII. Sua utilização deve ser cuidadosamente individualizada, considerando os benefícios potenciais na manutenção da remissão contra os riscos associados aos efeitos colaterais (Balderramo, 2022).

4.2 NOVAS ABORDAGENS E MEDICAMENTOS EMERGENTES

Além das terapias biológicas tradicionais, novas abordagens estão emergindo no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII). Medicamentos como ustekinumabe (anti-IL-12/23) e vedolizumabe (anti-α4β7) já são utilizados na prática pediátrica, oferecendo alternativas eficazes à terapia anti-TNF. Estes agentes biológicos são particularmente úteis para tratar patologias concomitantes, como a psoríase, e apresentam um perfil de segurança estabelecido (Ashton e Beattie, 2024). Novos medicamentos estão constantemente sendo desenvolvidos, com risankizumabe (anti-IL-23 seletivo) previsto para estar disponível em breve para pacientes mais jovens. Além disso, inibidores de JAK-STAT (filgotinibe, tofacitinibe, upadacitinibe) e inibidores de esfingosina-1-fosfato (ozanimod) estão emergindo como opções potentes, especialmente para casos específicos como a colite aguda grave. A eficácia desses agentes varia com a indicação, mas mostram-se mais eficazes quando usados como tratamento inicial em comparação com pacientes que perderam resposta a outros agentes (Ashton e Beattie, 2024).

4.3 TERAPIAS ANTI-INTEGRINAS

As terapias anti-integrinas representam um avanço significativo no tratamento da DII, especialmente para pacientes que não respondem ou não toleram os tratamentos convencionais com anti-TNF. Os anti-integrinas são anticorpos monoclonais projetados para inibir a migração de leucócitos para o trato gastrointestinal, reduzindo a inflamação local de maneira direcionada. Vedolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, bloqueia a integrina α4β7, que interage com a molécula de adesão MadCAM-1 presente no endotélio intestinal. Essa interação é crucial para o tráfico de linfócitos para o intestino, um processo que contribui significativamente para a inflamação intestinal. Ao inibir essa migração celular, o vedolizumabe reduz de forma eficaz a inflamação, promovendo a remissão clínica em pacientes com DII (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que pertence à classe de medicamentos conhecidos como agentes anti-tráfico de leucócitos. Esses agentes são projetados para inibir a migração de leucócitos para os locais de inflamação, reduzindo assim a inflamação intestinal de maneira direcionada e eficaz. No caso do vedolizumabe, ele bloqueia especificamente a integrina α4β7, impedindo a interação com a molécula de adesão MadCAM-1 no endotélio intestinal. Essa interação é crucial para o tráfico de linfócitos para o intestino, um processo que contribui significativamente para a inflamação intestinal. Ao inibir essa migração celular, o vedolizumabe reduz de forma eficaz a inflamação, promovendo a remissão clínica em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Os ensaios clínicos GEMINI 1, 2 e 3 forneceram evidências robustas da eficácia do vedolizumabe tanto na Doença de Crohn (DC) quanto na Colite Ulcerativa (CU). No ensaio GEMINI

1, vedolizumabe demonstrou uma taxa de resposta clínica de 47,1% e uma taxa de remissão clínica de 16,9% na semana 6. A manutenção da resposta clínica foi observada em 56,6% dos pacientes e a remissão clínica em 41,8% dos pacientes na semana 52. Esses resultados são particularmente significativos para pacientes que falharam em terapias anteriores com anti-TNF, destacando a eficácia do vedolizumabe em casos refratários (Imbrizi, Magro e Coy, 2023). Uma das vantagens do vedolizumabe é seu perfil de segurança favorável em comparação com outras terapias biológicas, minimizando a imunossupressão sistêmica e os riscos associados, como infecções graves. Devido ao seu mecanismo de ação específico, direcionado exclusivamente ao trato gastrointestinal, o vedolizumabe minimiza a imunossupressão sistêmica e os riscos de efeitos colaterais graves (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Carotegrast, conhecido também como AJM300, é um inibidor oral da integrina α4 que atua de maneira semelhante ao natalizumabe, mas sem os mesmos riscos associados à LMP. Estudos experimentais com modelos de colite em camundongos deficientes em IL-10 mostraram que o AJM300 pode efetivamente reduzir a inflamação intestinal (Jefremow e Neurath, 2023).

Yoshimura et al. conduziram um ensaio clínico de fase IIa com AJM300 em pacientes com CU moderada, onde foi administrada uma dose de 960 mg três vezes ao dia. Os resultados mostraram uma taxa de resposta clínica de 62,7% e uma taxa de remissão clínica de 23,5%, comparado com 25,5% e 3,9% nos grupos placebo, respectivamente. A nasofaringite foi o efeito adverso mais observado, sendo geralmente leve a moderada (Jefremow e Neurath, 2023). Um estudo de fase III subsequente liderado por Matsuoka et al. confirmou a eficácia do AJM300, com 45% dos pacientes no grupo tratado alcançando resposta clínica após 8 semanas, comparado a 21% no grupo placebo (Jefremow e Neurath, 2023).

Alicaforsen é um oligonucleotídeo antisense direcionado à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), que desempenha um papel na migração de leucócitos para os locais de inflamação. Embora os ensaios clínicos iniciais tenham mostrado resultados promissores, os estudos subsequentes não atingiram os objetivos primários para o tratamento da CU leve a moderada (Jefremow e Neurath, 2023). Apesar disso, o Alicaforsen continua a ser investigado em diferentes contextos clínicos, buscando otimizar sua eficácia.

4.4 ANTI-INTERLEUCINAS

As terapias anti-interleucinas são um avanço significativo no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII), direcionando-se a interleucinas específicas envolvidas na resposta inflamatória desregulada. Ustekinumabe, por exemplo, é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade p40 compartilhada pelas interleucinas 12 e 23, bloqueando sua interação com receptores

em células T e outras células imunológicas. Essa inibição interrompe a diferenciação e ativação de células Th1 e Th17, fundamentais na resposta inflamatória na DII (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que tem como alvo a subunidade p40 compartilhada pelas interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23). Ao se ligar a essa subunidade, o ustekinumabe impede a interação dessas interleucinas com seus receptores nas células T e outras células imunológicas, interrompendo a diferenciação e ativação de células Th1 e Th17, que são fundamentais na resposta inflamatória na Doença Inflamatória Intestinal (DII) (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Estudos clínicos como UNITI-1 e UNITI-2 avaliaram a eficácia do ustekinumabe em pacientes com Doença de Crohn (DC) que falharam em terapias biológicas anteriores. No estudo UNITI-1, as taxas de resposta e remissão clínica na semana 6 foram de 33,7% e 18,5%, respectivamente. No estudo UNITI-2, que incluiu pacientes sem experiência prévia com biológicos, as taxas de resposta e remissão clínica foram de 55,5% e 34,9%. A eficácia na manutenção da remissão foi observada em 41,1% e 62,5% dos pacientes nos estudos UNITI-1 e 2, respectivamente (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Além dos estudos UNITI, o estudo UNIFI também demonstrou a eficácia e segurança a longo prazo do ustekinumabe para o tratamento da DII. O ustekinumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento da DC moderada a grave, mostrando superioridade em comparação com o placebo na indução e manutenção da remissão clínica (UNITI I e II, IM-UNITI) (Vuyyuru et al., 2023). No contexto de outras Doenças Imunomediadas (IMIDs), como a psoríase, o ustekinumabe também demonstrou ser eficaz, embora com taxas de resposta variáveis em comparação com os antagonistas do TNF-α (Nielsen et al., 2022).

O ustekinumabe possui um perfil de segurança bem estabelecido, tornando-se uma opção viável para pacientes com DII moderada a grave que não respondem a outras terapias. Estudos clínicos indicam que o ustekinumabe é bem tolerado, com menos efeitos colaterais em comparação com outras terapias biológicas. A escolha do agente biológico deve ser personalizada, considerando a resposta prévia ao tratamento e as comorbidades dos pacientes, para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos (Imbrizi, Magro e Coy, 2023). Dentre as novas terapias emergentes, os inibidores de citocinas como os agentes anti-interleucina (IL) 12/23, como o ustekinumabe, têm mostrado eficácia notável. O ustekinumabe, ao direcionar a subunidade p40 compartilhada de IL-12/23, impede sua ligação aos receptores nas células, oferecendo uma abordagem eficaz para o controle da inflamação na DII (Higashiyama e Hokari, 2023).

4.5 NOVOS ANTI-INTERLEUCINAS

Além do ustekinumabe, outros anticorpos direcionados à interleucina-23 (IL-23), como risanquizumabe e mirikizumabe, estão emergindo como opções eficazes no tratamento da DII. O

risanquizumabe, por exemplo, tem mostrado eficácia significativa em ensaios clínicos, como ADVANCE, MOTIVATE e FORTIFY, para pacientes com DC. Da mesma forma, o mirikizumabe demonstrou resultados promissores em estudos LUCENT-1 e LUCENT-2 para pacientes com Colite Ulcerativa (CU), com taxas de resposta clínica e remissão significativas (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

O risankizumab, por outro lado, foca exclusivamente na subunidade p19 da IL-23, proporcionando uma ligação mais específica e de maior afinidade. Estudos clínicos indicam que este tratamento pode oferecer uma resposta mais robusta em pacientes com DC moderada a grave, especialmente aqueles que não responderam a tratamentos anteriores, incluindo os antagonistas do TNF-α. Ensaios de fase III demonstraram que o risankizumab é eficaz em alcançar e manter a remissão clínica e endoscópica, mostrando uma eficácia superior em comparação com o placebo (Vuyyuru et al., 2023).

Esses novos agentes biológicos são frequentemente bem tolerados e possuem perfis de segurança estabelecidos, tornando-os opções viáveis para pacientes com DII moderada a grave que não respondem a outras terapias. A escolha do agente biológico deve ser personalizada, considerando a resposta prévia ao tratamento e as comorbidades dos pacientes, para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos (Imbrizi, Magro e Coy, 2023).

Os inibidores de Janus quinase (JAK), que é uma medicação anti-interleucinas, têm mostrado eficácia notável no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII), que inclui a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). Estes medicamentos bloqueiam múltiplas vias imunes dependentes de citocinas, proporcionando alívio sintomático rápido e controle da inflamação intestinal. Entre os inibidores de JAK, destacam-se o tofacitinibe, filgotinibe e upadacitinibe.

O tofacitinibe, um inibidor de JAK não seletivo, demonstrou altas taxas de remissão em pacientes com colite ulcerativa (CU) moderada a grave. Estudos como OCTAVE 1 e 2 evidenciaram a eficácia do tofacitinibe na indução e manutenção da remissão clínica, com taxas significativamente maiores em comparação ao placebo (Higashiyama e Hokari, 2023). No entanto, a eficácia do tofacitinibe na DC não foi tão robusta (Núñez, Quera e Yarur, 2023).

Filgotinibe e Upadacitinibe, inibidores seletivos de JAK1, como filgotinibe e upadacitinibe, também mostraram eficácia significativa em ensaios clínicos de indução e manutenção da remissão em pacientes com CU e DC. Upadacitinibe, em ensaios de Fase 2 e 3, demonstrou resultados promissores tanto na indução quanto na manutenção da remissão (Núñez, Quera e Yarur, 2023). Filgotinibe apresentou eficácia similar, com perfis de segurança consistentes com outros inibidores de JAK (Núñez, Quera e Yarur, 2023).

A segurança dos inibidores de JAK é um aspecto crucial. O tofacitinibe foi associado a eventos adversos (EAs) graves, incluindo infecções, eventos trombóticos e malignidades. A incidência de infecções, especialmente herpes zoster (HZ), foi significativa, particularmente em pacientes mais

velhos e com histórico de imunossupressão, levando o FDA a emitir um "aviso de caixa preta" sobre o risco aumentado de embolia pulmonar e mortalidade (Núñez, Quera e Yarur, 2023).

Os inibidores seletivos de JAK-1, como upadacitinibe e filgotinibe, foram desenvolvidos para melhorar o perfil de segurança. Upadacitinibe mostrou uma menor incidência de eventos adversos graves em comparação ao tofacitinibe, embora eventos trombóticos ainda tenham sido observados (Núñez, Quera e Yarur, 2023). Filgotinibe apresentou um perfil de segurança semelhante, com infecções sendo os EAs mais comuns, mas sem um aumento significativo em eventos trombóticos (Núñez, Quera e Yarur, 2023).

A introdução dos inibidores de JAK representa uma evolução significativa no tratamento da DII, oferecendo uma alternativa para pacientes que não respondem às terapias biológicas tradicionais. A eficácia dos inibidores de JAK na CU e DC, combinada com seu perfil de segurança, posiciona-os como opções terapêuticas valiosas. No entanto, é crucial continuar monitorando os eventos adversos e ajustar o tratamento conforme necessário para garantir a segurança dos pacientes (Ghouri et al., 2020; Vuyyuru et al., 2023).

Os moduladores de receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) representam uma classe inovadora de terapias no manejo das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), como a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU). Estes agentes agem sobre mecanismos cruciais de tráfico de linfócitos, oferecendo uma abordagem promissora para reduzir a inflamação intestinal de forma seletiva e eficaz.

A esfingosina-1-fosfato (S1P) é um esfingolipídeo que se liga a receptores acoplados à proteína G (S1P1–S1P5), regulando a migração de linfócitos do tecido linfático para a circulação sanguínea. A ligação da esfingosina-1-fosfato a esses receptores desempenha um papel vital na retenção de linfócitos nos linfonodos e na sua liberação para a circulação. Os moduladores de S1P atuam sequestrando linfócitos nos linfonodos, reduzindo assim a quantidade de células inflamatórias que entram nos tecidos intestinais periféricos, promovendo uma imunossupressão localizada que minimiza os efeitos sistêmicos (Jefremow e Neurath, 2023).

O ozanimode é um modulador seletivo de S1P1 e S1P5, demonstrando eficácia tanto na indução quanto na manutenção da remissão em pacientes com CU. Estudos clínicos demonstraram sua eficácia. No estudo TOUCHSTONE, 16% dos pacientes no grupo ozanimode 1 mg atingiram remissão clínica na semana 8, em comparação com apenas 6% no grupo placebo. Na semana 32, a manutenção da remissão foi alcançada por 21% dos pacientes no grupo ozanimode 1 mg, evidenciando a eficácia contínua do tratamento (Jefremow e Neurath, 2023). O estudo de fase III True North confirmou esses achados, com 18,4% dos pacientes tratados com ozanimode atingindo a remissão clínica durante a fase de indução, enquanto apenas 6,0% dos pacientes no grupo placebo alcançaram o mesmo resultado. Na

fase de manutenção, 37,0% dos pacientes tratados com ozanimode mantiveram a remissão clínica, comparado a 18,5% no grupo placebo (Jefremow e Neurath, 2023).

O etrasimode é outro modulador de S1p que tem demonstrado resultados promissores na DII. Nos estudos ELEVATE UC 12 e ELEVATE UC 52, a remissão clínica foi alcançada por 27% dos pacientes tratados com etrasimode após 12 semanas, comparado a 7% no grupo placebo. Após 52 semanas, 32% dos pacientes no grupo etrasimode mantiveram a remissão clínica, em comparação com 7% no grupo placebo. Esses resultados destacam a eficácia do etrasimode na manutenção da remissão a longo prazo (Jefremow e Neurath, 2023). No entanto, efeitos adversos, como infecções do trato respiratório superior, nasofaringite e bradicardia, foram observados com maior frequência no grupo etrasimode, indicando a necessidade de monitoramento cuidadoso dos pacientes durante o tratamento (Jefremow e Neurath, 2023).

Amiselimode, um modulador seletivo de S1P1, foi investigado em pacientes com DC. Infelizmente, ele não conseguiu atingir a significância clínica esperada em termos de redução da atividade da doença. No estudo conduzido por D'Haens et al., 54,1% dos pacientes no grupo placebo atingiram a redução desejada no índice de atividade da doença de Crohn (CDAI), comparado a 48,7% no grupo amiselimode. Esses resultados sugerem que são necessárias mais pesquisas para compreender completamente o potencial terapêutico do amiselimode na DII (Jefremow e Neurath, 2023).

Embora os moduladores de S1p apresentem um potencial significativo no tratamento da DII, existem desafios a serem abordados. Eventos adversos, como bradicardia e elevações nas enzimas hepáticas, são preocupações importantes que podem limitar o uso clínico desses agentes. A eficácia variável entre diferentes moduladores de S1p também sugere a necessidade de estudos adicionais para otimizar a seleção de pacientes e regimes de dosagem (Jefremow e Neurath, 2023).

Perspectivas futuras incluem a combinação dos moduladores de S1p com outras terapias biológicas ou pequenas moléculas para melhorar os resultados clínicos e reduzir os eventos adversos. Ensaios clínicos em andamento e futuros estudos irão fornecer dados valiosos para refinar o uso desses agentes e potencialmente expandir suas indicações terapêuticas (Jefremow e Neurath, 2023).

4.6 TERAPIAS ANTI-TNF-A

Os anticorpos monoclonais anti-TNF-α, como infliximabe e adalimumabe, atuam especificamente bloqueando o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), uma citocina pró-inflamatória central na patogênese da DII. Ao neutralizar o TNF-α, esses medicamentos reduzem a inflamação e ajudam a induzir e manter a remissão clínica. Esta classe de terapias tem mostrado resultados impressionantes em estudos clínicos, especialmente naqueles pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

O infliximabe foi o primeiro biofármaco aprovado para o tratamento da DII. Trata-se de um anticorpo IgG1 monoclonal quimérico que se liga ao TNF-α, uma citocina pró-inflamatória, bloqueando sua atividade. Além de neutralizar o TNF-α, o infliximabe impede a migração de leucócitos para os locais de inflamação e induz a apoptose de linfócitos T e monócitos (Conrad e Kelsen, 2020).

Estudos como o REACH demonstraram a eficácia do infliximabe em pacientes pediátricos com DC moderada a grave, com 88% das crianças apresentando resposta clínica na semana 10 e mais de 50% mantendo a remissão clínica na semana 54 com doses administradas a cada 8 semanas (Conrad e Kelsen, 2020). A introdução precoce do infliximabe mostrou-se vantajosa, resultando em menos complicações estruturais e menor necessidade de intervenções cirúrgicas (Conrad e Kelsen, 2020).

O adalimumabe, um anticorpo IgG1 monoclonal totalmente humano, é outra terapia anti-TNF amplamente utilizada na DII. Aprovado pela FDA para DC pediátrica, demonstrou ser eficaz na indução e manutenção da remissão, incluindo em casos de doença fistulizante perianal. A autoadministração subcutânea e a ausência de reações à infusão são vantagens significativas deste medicamento (Conrad e Kelsen, 2020).

A eficácia do adalimumabe em comparação com o infliximabe parece ser semelhante em pacientes anti-TNF-α-naïve, embora a não resposta ou perda de resposta ao adalimumabe possa ser mais comum devido à sua farmacocinética. Em casos de falha do infliximabe, o adalimumabe pode ainda ser eficaz, mas a probabilidade de remissão é menor em não respondedores primários ao infliximabe (Conrad e Kelsen, 2020).

4.7 COMPARAÇÕES E RELACIONAMENTOS COM OUTROS TRATAMENTOS

Os tratamentos com antagonistas de IL-12/23p40 e IL-23p19 são particularmente relevantes quando comparados aos inibidores do TNF-α discutidos anteriormente, como infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP) e golimumabe (GLM). Embora os inibidores do TNF-α tenham revolucionado o tratamento da DC, muitos pacientes acabam perdendo a resposta ao longo do tempo ou não atingem a remissão endoscópica desejada (Ghouri et al., 2020).

O tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII) tem evoluído de forma significativa nas últimas décadas, impulsionado pelo desenvolvimento de novas terapias que abordam mecanismos inflamatórios complexos. A introdução de agentes anti-TNFα, como infliximabe e adalimumabe, marcou um avanço crucial ao melhorar os resultados de saúde e reduzir a necessidade de intervenções cirúrgicas. No entanto, a falha do tratamento e os efeitos adversos observados em muitos pacientes tratados com esses agentes, incluindo infecções graves e risco aumentado de malignidade, evidenciam a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Higashiyama e Hokari, 2023).

O Monitoramento Terapêutico de Medicamentos (TDM) O Monitoramento Terapêutico de Medicamentos (TDM) emergiu como uma ferramenta crucial no manejo das terapias biológicas para a Doença Inflamatória Intestinal (DII). Ao monitorar os níveis séricos dos medicamentos e a presença de anticorpos anti-fármaco, os clínicos podem ajustar as doses para otimizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos (Conrad e Kelsen, 2020).

Para o infliximabe, níveis de vale superiores a 8,3 µg/mL na semana 6 estão associados à remissão clínica na semana 14. No caso do adalimumabe, níveis de vale superiores a 5 µg/mL estão correlacionados com melhores resultados clínicos (Conrad e Kelsen, 2020).

No vedolizumabe, embora o TDM ainda esteja em fase de pesquisa, concentrações séricas mais altas têm sido associadas a melhores resultados clínicos e endoscópicos. Fatores como hipoalbuminemia e obesidade podem afetar a farmacocinética do vedolizumabe, destacando a importância do TDM para ajustar as dosagens de maneira personalizada (Conrad e Kelsen, 2020).

O TDM desempenha um papel vital na adaptação da terapia às necessidades individuais dos pacientes. A medição dos níveis de medicamentos e a formação de anticorpos antidrogas, como no caso do infliximabe, orientam os ajustes na dosagem e frequência de administração. A utilização do TDM, seja de forma proativa ou reativa, mostrou benefícios claros para os pacientes, melhorando a eficácia do tratamento e a resposta clínica (Ashton e Beattie, 2024).

4.8 TRATAMENTO DA DII NA PEDIATRIA

As estratégias de tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII) pediátrica evoluíram significativamente, refletindo avanços tanto em terapias farmacológicas quanto em abordagens multidisciplinares. O objetivo central dessas estratégias é proporcionar um manejo eficaz da doença, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da DII geralmente começa com terapias convencionais, como corticosteroides e imunossupressores, que têm sido amplamente utilizados devido à sua eficácia no controle da inflamação. No entanto, a necessidade de uma abordagem mais personalizada está se tornando cada vez mais evidente. A previsão e a personalização do tratamento, com o uso de monitoramento de medicamentos terapêuticos e testes genômicos, representam um avanço crucial. Esses elementos permitem ajustar a terapia com base na resposta individual do paciente, levando a uma gestão mais eficaz da doença (Ashton e Beattie, 2024).

4.9 SEGURANÇA DOS BIOLÓGICOS DURANTE A GRAVIDEZ

Os tratamentos biológicos, especialmente os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe, são cruciais no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII). Durante a gravidez, há preocupações sobre a capacidade desses

medicamentos de atravessar a placenta, especialmente no terceiro trimestre, e possíveis efeitos adversos no desenvolvimento fetal.

Estudos demonstraram que a continuação dos biológicos durante a gravidez não aumenta significativamente o risco de resultados adversos, como parto prematuro, baixo peso ao nascer ou malformações congênitas (Nielsen et al., 2022). A descontinuação dos inibidores de TNF antes do terceiro trimestre pode aumentar o risco de recidiva da doença, o que é associado a riscos elevados para o desenvolvimento fetal. Assim, manter a terapia biológica é recomendado para minimizar esses riscos (Nielsen et al., 2022).

Comparando diferentes biológicos, os inibidores de TNF mostraram-se seguros. Biológicos não-TNF, como vedolizumabe e ustekinumabe, também foram avaliados, mas mais estudos são necessários para esclarecer os resultados. Essas descobertas apoiam a manutenção da terapia biológica durante toda a gravidez em mulheres com DII, garantindo melhor resultados para a mãe e o feto**.** (Nielsen et al., 2022).

4.10 RISCO DE RECIDIVA APÓS RETIRADA DA TERAPIA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A retirada da terapia imunomoduladora e biológica em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) que alcançaram remissão clínica sustentada é uma questão complexa, com o risco de recidiva sendo uma preocupação central. Estudos clínicos randomizados (ECRs) mostraram que a retirada de azatioprina em pacientes com doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU) em remissão resulta em taxas de recidiva substancialmente mais altas. Por exemplo, as taxas de recidiva chegam a 62,7% em 5 anos após a retirada da azatioprina na DC e 61% em um ano na CU (Chapman et al., 2020).

A retirada de imunomoduladores da terapia combinada com agentes biológicos apresentou resultados variados. Embora a retirada de tiopurina não tenha mostrado aumento significativo nas taxas de recidiva em até dois anos, observações sugerem que a probabilidade de recidiva aumenta substancialmente com o tempo, atingindo 72% em cinco anos (Chapman et al., 2020). Pacientes com remissão clínica sustentada por períodos mais longos têm menor risco de recidiva após a retirada do tratamento (Chapman et al., 2020).

O monitoramento das concentrações de medicamentos e biomarcadores é essencial para prever a recidiva. Concentrações mínimas baixas de infliximabe estão associadas a um maior risco de recidiva após a retirada do medicamento. A calprotectina fecal é um biomarcador valioso, com aumentos nos níveis precedendo a recidiva clínica e endoscópica (Chapman et al., 2020).

Monitorar ativamente os pacientes durante e após a retirada da terapia, usando biomarcadores como a calprotectina fecal, pode ajudar a detectar precocemente a recidiva e ajustar o tratamento. Uma

abordagem gradual e individualizada para a retirada da terapia pode reduzir o risco de recidiva. Estudos sugerem que a retirada gradual de imunomoduladores da terapia combinada não aumenta significativamente a taxa de recidiva em até dois anos de acompanhamento, mas o risco de imunogenicidade biológica deve ser considerado (Chapman et al., 2020).

Retirar a terapia imunomoduladora e biológica em pacientes com DII que alcançaram remissão sustentada deve ser cuidadosamente planejado e monitorado. O risco de recidiva é substancial, mas pode ser mitigado através de um monitoramento rigoroso, uso de biomarcadores e uma abordagem individualizada, otimizando o manejo da DII e proporcionando melhores resultados clínicos (Chapman et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

O tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII) pediátrica tem avançado significativamente, impulsionado pelo desenvolvimento de novas terapias farmacológicas e estratégias de monitoramento. A mesalazina continua a ser um pilar no manejo da Colite Ulcerativa (CU) leve a moderada, enquanto imunossupressores como azatioprina e 6-mercaptopurina desempenham um papel crítico na manutenção da remissão. A introdução de terapias biológicas, como infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe, revolucionou o tratamento da DII, proporcionando opções eficazes para pacientes que não respondem às terapias convencionais.

O uso de Monitoramento Terapêutico de Medicamentos (TDM) tem se mostrado crucial para otimizar a dosagem e eficácia das terapias biológicas, minimizando os efeitos adversos e melhorando os resultados clínicos. Além disso, a segurança dos tratamentos biológicos durante a gravidez e o impacto da retirada da terapia em pacientes em remissão são áreas que necessitam de monitoramento cuidadoso para assegurar melhores resultados a longo prazo.

Os novos agentes biológicos direcionados às interleucinas 12 e 23, como ustekinumabe, risankizumabe e mirikizumabe, bem como os moduladores de receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), representam avanços promissores no manejo da DII. No entanto, o perfil de segurança e a eficácia desses agentes precisam ser continuamente avaliados por meio de estudos clínicos.

Por fim, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, que levam em consideração a resposta individual dos pacientes e a utilização de biomarcadores, representa o futuro do manejo da DII. A evolução constante das estratégias de tratamento e a integração de novas tecnologias são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com DII.

REFERÊNCIAS

ASHTON, James John; BEATTIE, R. Mark. Inflammatory bowel disease: recent developments. Archives of Disease in Childhood, v. 109, n. 5, p. 370-376, 2024.

BALDERRAMO, Domingo. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, v. 28, n. 47, p. 6743, 2022.

CHAPMAN, Thomas P. et al. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, v. 5, n. 1, p. 63-79, 2020.

CONRAD, Máire A.; KELSEN, Judith R. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. Current gastroenterology reports, v. 22, p. 1-9, 2020.

GHOURI, Yezaz A.; TAHAN, Veysel; SHEN, Bo. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. World journal of gastroenterology, v. 26, n. 28, p. 3998, 2020.

HIGASHIYAMA, Masaaki; HOKARI, Ryota. New and emerging treatments for inflammatory bowel disease. Digestion, v. 104, n. 1, p. 74-81, 2023.

IMBRIZI, Marcello; MAGRO, Fernando; COY, Claudio Saddy Rodrigues. Pharmacological therapy in inflammatory bowel diseases: a narrative review of the past 90 years. Pharmaceuticals, v. 16, n. 9, p. 1272, 2023.

JEFREMOW, André; NEURATH, Markus F. Novel small molecules in IBD: current state and future perspectives. Cells, v. 12, n. 13, p. 1730, 2023.

NIELSEN, Ole Haagen et al. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 20, n. 1, p. 74-87. e3, 2022.

NÚÑEZ, Paulina; QUERA, Rodrigo; YARUR, Andres J. Safety of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel diseases. Drugs, v. 83, n. 4, p. 299-314, 2023.

ROZICH, Jacob J.; HOLMER, Ariela; SINGH, Siddharth. Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, v. 115, n. 6, p. 832-840, 2020.

VUYYURU, Sudheer Kumar et al. Efficacy and Safety of IL-12/23 and IL-23 Inhibitors for Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive diseases and sciences, v. 68, n. 9, p. 3702-3713, 2023.