

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 16

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE, MICROBIOTA E AMBIENTE

BÁRBARA RICO VIEIRA¹
ANDREZA SPINOLA ZAPAROLI¹
EMILY LLAMA DORTA¹
MILENA RUIZ DE SOUSA¹
NAYRA ISAMARA MATIAS DE SOUZA QUINTELA¹
MARIANA GUALDA MENEGATTI¹
CIBELE DE SOUZA E SILVA ARCANJO¹
AMANDA BORGES DA SILVA¹
STHÉFANY SPETANIERI SANTOS¹
ANTONIO DANIEL ALVES NORONHA¹
ANA GABRIELA RODRIGUES FERREIRA MARQUES¹
JULIANA CASTELLO BRANCO¹
CAROLINA RODRIGUES ANVERSA¹
GIOVANNA OBREGON MESTRINIER¹
BÁRBARA COSTA¹

1. Discente - Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave

Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa; Terapia Biológica.

DOI

10.59290/0945219055

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), compostas pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), representam condições crônicas do trato gastrointestinal, caracterizadas por inflamação persistente e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A DC pode acometer qualquer segmento do trato digestivo, frequentemente envolvendo o íleo terminal e o cólon, enquanto a RCU limita-se ao cólon e reto, de forma contínua e restrita à mucosa. Ambas apresentam manifestações clínicas como dor abdominal, diarreia e sintomas extraintestinais, evidenciando a complexidade diagnóstica e terapêutica dessas doenças (ALDARS *et al.*, 2021).

A etiologia das DIIs é multifatorial, resultando da interação entre predisposição genética, respostas imunológicas disfuncionais e fatores ambientais. Indivíduos geneticamente suscetíveis podem desenvolver inflamação intestinal em resposta a alterações na microbiota ou a exposições ambientais, incluindo dieta, uso de antibióticos e infecções intestinais. Essa interação complexa contribui para a heterogeneidade clínica observada e reforça a importância de abordagens terapêuticas individualizadas (YU *et al.*, 2022).

A microbiota intestinal exerce papel central na fisiopatologia das DIIs, modulando a resposta imunológica local. Alterações na composição microbiana, conhecidas como disbiose, podem desencadear respostas inflamatórias exacerbadas, perpetuando a inflamação crônica. O entendimento dessas interações entre imunidade e microbiota é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, incluindo intervenções imunomoduladoras e microbiológicas, que visam restaurar o equilíbrio intestinal (MCDOWELL *et al.*, 2023).

Do ponto de vista epidemiológico, as DIIs têm apresentado aumento da incidência global, particularmente em países ocidentais, embora existam diferenças regionais significativas. Fatores ambientais, padrões dietéticos e estilo de vida ocidentalizado são apontados como contribuintes desse crescimento. Compreender esses determinantes é fundamental para o planejamento de políticas de saúde pública, estratégias preventivas e para minimizar o impacto clínico e social dessas doenças (PAIVA *et al.*, 2023).

MÉTODO

Esta revisão da literatura, de natureza descritiva e qualitativa, teve como objetivo analisar a interação entre imunidade, microbiota e fatores ambientais no contexto da DII, englobando doença de Crohn e retocolite ulcerativa. A pesquisa foi realizada por meio de uma busca bibliográfica estruturada em diferentes bases de dados (PubMed, PubMed Central, SciELO e LILACS), com foco em artigos científicos relacionados à saúde e à DII.

Foram utilizadas palavras-chave em português e inglês, tais como: "doença inflamatória intestinal"/"*inflammatory bowel disease*", "microbiota intestinal"/"*gut microbiota*", "imunidade"/"*immunity*", "ambiente"/"*environment*" e "interação"/"*interaction*". A combinação dos termos foi realizada com operadores booleanos ("AND" e "OR") para refinar os resultados.

Critérios específicos de inclusão e exclusão foram estabelecidos para garantir a qualidade e relevância dos artigos analisados. Foram incluídos estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, bem como capítulos de livros acadêmicos publicados nos últimos anos. Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e estudos que não abordassem diretamente os aspectos imunológicos, microbiota ou fatores ambientais na DII.

Os artigos selecionados foram lidos e analisados criticamente, a fim de extrair informações relevantes sobre os mecanismos de interação entre imunidade, microbiota e ambiente na DII. A análise crítica permitiu a síntese dos principais achados e a discussão dos avanços e desafios relacionados ao tema, com base nas evidências científicas disponíveis.

Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica baseada em fontes de domínio público e científico-acadêmico, esta revisão foi considerada isenta de riscos éticos e, portanto, dispensada de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em conformidade com a Resolução CNS 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e autoimunidade

A DII, representada principalmente pela DC e pela RCU, é resultado de uma interação complexa entre predisposição genética, resposta imune desregulada, alterações da microbiota intestinal e fatores ambientais.

Estudos genômicos de larga escala identificaram mais de 200 *loci* associados à suscetibilidade para DII, muitos deles compartilhados entre DC e RCU, mas também com assinaturas distintas que explicam as particularidades clínicas de cada doença (ASHTON & BEATTIE, 2024). Variantes no gene NOD2, por exemplo, estão fortemente ligadas à DC, enquanto mutações em genes relacionados à autofagia, como ATG16L1 e IRGM, alteram a capacidade de lidar com microrganismos intracelulares (LANGE & BARRETT, 2015). Na RCU, polimorfismos em IL10 e no gene ECM1 são mais frequentemente implicados (UHLIG, 2013). No entanto, a expressão clínica dessas variantes é restrita, e fatores ambientais e microbianos são determinantes para a expressão fenotípica da doença.

A imunidade inata exerce papel inicial crucial, uma vez que defeitos na barreira epitelial e na produção de peptídeos antimicrobianos comprometem a homeostase intestinal, levando ao aumento da permeabilidade e ao contato exacerbado com antígenos microbianos (ANANTHAKRISHNAN, 2013). Essa quebra da barreira ativa células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, que liberam citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, ampliando a resposta inflamatória local. A imunidade adaptativa, por sua vez, perpetua a inflamação: a DC caracteriza-se por uma resposta Th1/Th17 exacerbada, mediada por IL-12 e IL-23, enquanto a RCU tende a apresentar um perfil Th2 atípico, marcado por produção de IL-5 e IL-13 (NEURATH, 2014). Células T regulatórias (Treg), essenciais para a tolerância imunológica, encontram-se em número ou função reduzidos, contribuindo para a perpetuação da inflamação (KLEINSCHKEK *et al.*, 2009).

As citocinas constituem mediadores centrais na fisiopatologia da DII. O TNF- α é um dos principais alvos terapêuticos e desempenha papel central no recrutamento celular e na manutenção da inflamação crônica. As vias IL-23/Th17 sustentam a resposta adaptativa, enquanto a sinalização por JAK/STAT e a ativação do NF- κ B conectam os estímulos ambientais e microbianos às respostas imunes desreguladas. Ensaios clínicos reforçam a importância dessas vias, uma vez que terapias anti-IL-23, anti-JAK e anti-TNF demonstraram eficácia clínica (NEURATH, 2014; SANDBORN *et al.*, 2012).

A microbiota intestinal é outro componente chave, apresentando disbiose caracterizada pela redução de espécies benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia* spp., e pelo aumento de bactérias potencialmente patogênicas, como *Escherichia coli* aderente-invasiva (NISHIDA *et al.*, 2018).

Especificamente na DC, a microbiota estimula uma resposta Th1, gerando um interferon gama e TNF- α , ocasionando inflamação e dano à barreira mucosa. As células epiteliais intestinais somada as células imunes (macrófagos e neutrófilos), produzem citocinas pró-inflamatórias influenciando a produção de ânion superóxido, óxido nítrico e peroxinitrito oxidante (ALEMANY-COSME, 2021).

Essa alteração reduz a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possuem efeito anti-inflamatório e de manutenção da integridade epitelial. Assim, a disbiose contribui tanto para a ativação do sistema imune inato quanto para o desequilíbrio da imunidade adaptativa.

Por fim, fatores ambientais modulam a expressão genética e a composição microbiana. Estudos epidemiológicos mostram que a urbanização, dietas ocidentais ricas em gordura e açúcar, uso precoce de antibióticos, tabagismo e poluição atmosférica aumentam o risco de DII, enquanto a exposição a microrganismos ambientais na infância parece exercer efeito protetor (SINGH & BERNSTEIN, 2022). A hipótese da “ocidentalização da microbiota” reforça que mudanças de estilo de vida estão associadas ao aumento global da incidência de DII.

Em conjunto, esses achados sustentam um modelo patogênico multifatorial: predisposição genética que fragiliza mecanismos de defesa, respostas imunes inata e adaptativa desreguladas, disbiose intestinal que amplifica a inflamação e fatores ambientais que modulam a expressão clínica. Esse entendimento não só aprofunda a compreensão da fisiopatologia, mas também orienta o desenvolvimento de terapias biológicas e estratégias de prevenção personalizadas.

Manifestações clínicas

A DC faz parte das DII e pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal,

com predileção pelo íleo terminal e cólon. Caracteriza-se por um processo inflamatório agudo ou crônico, apresentando sintomas intestinais clássicos como dor abdominal, diarreia e febre, além de manifestações extraintestinais (SANTOLIN *et al.*, 2023). A dor abdominal geralmente se localiza na região epigástrica ou no quadrante inferior direito, associada à inflamação do íleo e ceco, podendo ser confundida com apendicite. A diarreia resulta da má absorção de sais biliares, aumento da quantidade de bactérias e lesão da mucosa intestinal, que promovem absorção excessiva de água. A febre decorre da resposta inflamatória mediada por citocinas (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

A má absorção de sais e nutrientes contribui para perda de peso e desnutrição, frequentemente agravadas por náuseas, vômitos e dietas restritivas (OLIVEIRA *et al.*, 2021). As manifestações extraintestinais incluem artrite entropática, sacroileíte, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, psoríase, uveíte, episclerite e alterações hepáticas, cutâneas e renais (MOTA *et al.*, 2007; SANTOLIN *et al.*, 2023). O envolvimento hepático pode se manifestar por infiltração gordurosa, colangite, cirrose, abscessos e anormalidades do trato biliar. O sistema urinário pode apresentar litíase renal, fistulas enterovesicais e insuficiência renal, enquanto o pulmão é acometido com menor frequência.

Complicações da DC incluem obstrução do intestino delgado, fistulas de alças intestinais, bexiga, vagina, pele e região perineal, abscessos, peritonite, hemorragias, estenoses intestinais, aderências fibrosas, megacólon tóxico e fissuras perianais. A inflamação crônica aumenta o risco de carcinoma colorretal devido a alterações moleculares comuns e ao ambiente inflamatório propício ao desenvolvimento tumoral (MOTA *et al.*, 2007).

A RCU apresenta manifestações clínicas heterogêneas, afetando o cólon de forma contínua

e restrita à mucosa. Os sintomas incluem diarreia sanguinolenta, dor em cólica, urgência evacuatória e tenesmo, frequentemente acompanhados de muco, pus nas fezes, febre, perda de peso e lesões anais. Complicações graves incluem colite fulminante e megacólon tóxico. A Classificação de Montreal define três formas de extensão: proctite, colite esquerda e pancolite extensa, enquanto a gravidade é categorizada em leve, moderada ou grave, considerando evacuações diárias, presença de sangue e sinais sistêmicos. Manifestações extraintestinais também são comuns.

As manifestações extraintestinais (MEIs) extrapolam os limites intestinais e impactam significativamente a qualidade de vida. Elas podem ocorrer antes, durante ou após o diagnóstico, acompanhando ou não a atividade inflamatória intestinal. Os órgãos mais afetados incluem articulações, pele, olhos e fígado, embora praticamente qualquer sistema possa ser acometido.

No sistema musculoesquelético, destacam-se artrite periférica e axial, entesite, dactilite e tenossinovite, compondo o espectro das espondiloartrites (SpA). A prevalência das MEIs musculoesqueléticas varia entre 6 e 46%, com artrite periférica podendo ser oligoarticular e autolimitada ou poliarticular e persistente. A entesite é frequentemente subclínica, detectada por ultrassonografia ou ressonância magnética, enquanto o envolvimento axial se manifesta por sacroileíte e dor lombar inflamatória, podendo evoluir para espondilite anquilosante, especialmente em pacientes HLA-B27 positivos.

As manifestações cutâneas mais comuns são eritema nodoso (EN) e pioderma gangrenoso (PG). O EN apresenta-se como nódulos subcutâneos dolorosos, mais frequentes em DC (15%) que em RCU (10%), podendo ocorrer mesmo em remissão. O PG, mais raro, manifes-

ta-se por úlceras dolorosas, com bordas violáceas e secreção estéril. A síndrome de Sweet, menos frequente, associa-se a febre e artrite.

As alterações oftalmológicas incluem episclerite, esclerite e uveíte anterior, com prevalência entre 2% e 7%. A episclerite está relacionada à atividade intestinal, enquanto a uveíte pode ocorrer independentemente, frequentemente associada a manifestações articulares e cutâneas.

A colangite esclerosante primária (CEP) é a principal manifestação hepatobiliar associada à DII, mais prevalente em RCU. Estima-se que 5% dos pacientes com RCU apresentem CEP, e 60 a 80% desses casos coexistam com DII. A CEP caracteriza-se por inflamação e fibrose progressiva dos ductos biliares, podendo evoluir para colestase, cirrose hepática e colangiocarcinoma, com fatores de risco incluindo sexo masculino, pancolite e ausência de tabagismo.

Em síntese, as manifestações intestinais e extraintestinais são complexas, envolvendo múltiplos sistemas, e seu reconhecimento é essencial para o manejo integral, visando reduzir a morbidade e preservar a qualidade de vida dos pacientes com DII.

Aspectos diagnósticos

Nem sempre é possível estabelecer um diagnóstico definitivo de DII apenas pelos achados endoscópicos, devido à semelhança entre a RCU inespecífica e a DC. No entanto, a colonoscopia é um exame fundamental, pois permite a coleta de biópsias para análise microscópica e cultura, contribuindo significativamente para a elucidação diagnóstica (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na RCU, a mucosa acometida apresenta alterações contínuas e difusas, incluindo edema, congestão, friabilidade, granularidade e micro-ulcerações. Essas alterações são visualizadas

principalmente no reto e em parte do cólon, refletindo um processo inflamatório superficial (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na DC, observa-se um padrão “salteado” (*skip lesions*), com áreas de mucosa normal intercaladas a regiões afetadas, geralmente segmentares. Úlceras aftoides também são características importantes. Diferentemente da RCU, o reto raramente é comprometido, sendo frequente o acometimento ileocólico. Estima-se que a colonoscopia permita diagnóstico em aproximadamente 65% dos casos de DC (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Quanto mais intensa e aguda é a inflamação, maior a dificuldade do diagnóstico diferencial, uma vez que achados endoscópicos inespecíficos, como pseudopólipos e pontes mucosas, podem surgir tanto na RCU quanto na DC. Nesses casos, a coleta de biópsias e a análise histológica tornam-se essenciais, complementadas por diagnósticos diferenciais com outras afecções (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O uso de índices histológicos validados tem se mostrado útil para avaliar biópsias e orientar o manejo das DII, mesmo após o diagnóstico inicial. A histologia fornece informações sobre a desregulação da resposta imunológica inata e adaptativa, fatores genéticos e moleculares, bem como a interação com a microbiota intestinal (KELLERMANN, 2021).

Os principais marcadores de cronicidade incluem linfoplasmocitose basal e distorção arquitetural de criptas. Mesmo em fases iniciais, o infiltrado de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria é evidente. A presença de células de Paneth fora do cólon direito sugere cronicidade (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na RCU, o infiltrado neutrofílico é proporcional ao linfoplasmocitário, com depleção de mucina e ulceração epitelial. Achados incluem agregados linfóides, infiltração eosinofílica ocasional e lesões ileais, como atrofia de vilos,

regeneração de criptas e abscessos de criptas (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na DC, há colite segmentar com mucosa normal entre áreas afetadas, glândulas irregulares, metaplasia pilórica, hiperplasia de células de Paneth, úlceras e alterações vasculares e nervosas, permitindo um fechamento diagnóstico mais preciso. Exames de imagem são complementares no diagnóstico e manejo. Radiografias simples de abdome são úteis em casos de abdome agudo, dilatação colônica e megacólon tóxico. Enterografia por TC e RM permitem avaliação detalhada da parede intestinal e mesentério, especialmente em regiões inacessíveis à endoscopia (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O monitoramento da atividade inflamatória utiliza marcadores sorológicos, fecais e laboratoriais, que, embora inespecíficos isoladamente, indicam atividade da doença. Entre eles estão proteína C-reativa, hemograma, ferro sérico, albumina, calprotectina, lactoferrina e elastase neutrofílica fecal (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Marcadores sorológicos como ANCA e ASCA refletem perda de tolerância à microbiota comensal, sendo úteis no diagnóstico, prognóstico e diferenciação entre formas clínicas. A soropositividade também se associa a características específicas: A4-Fla2 e Fla-X à DC; ASCA IgG e CBir-1 ao desenvolvimento de fístulas e DC pós-cirurgia em RCU; gASCA e AMCA à doença de curta duração; gASCA e ALCA à doença em jovens; anti-L e anti-C ao acometimento colônico; ACCA à doença de longa duração (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O diagnóstico das DII é desafiador, pois DC e RCU compartilham sintomas como dor abdominal, diarreia crônica, perda de peso e sangue nas fezes, dificultando a distinção clínica e podendo atrasar o início do tratamento adequado (DANESE & FIOCCHI, 2011). Endoscopia e histologia nem sempre são suficientes, especial-

mente em fases iniciais ou inflamações intensas, e 10 a 15% dos pacientes são inicialmente classificados como “colite indeterminada” (MAGRO *et al.*, 2013).

O atraso no diagnóstico, particularmente na DC, cuja apresentação pode ser insidiosa, está associado a maior risco de complicações, necessidade de cirurgia e pior prognóstico (GASPARETTO & GUARISO, 2020). Marcadores inflamatórios auxiliam na avaliação da atividade, mas não distinguem DII de outras causas de inflamação intestinal, sendo ferramentas complementares (MAGRO *et al.*, 2013).

O diagnóstico diferencial é essencial, incluindo colites infecciosas (*Salmonella*, *Shigella*, *Clostridioides difficile*, tuberculose intestinal), colite isquêmica, síndrome do intestino irritável, doença celíaca, doença de Behçet e neoplasias colorretais iniciais (MOURA & MISZPUTEN, 2001). A integração de achados clínicos, endoscópicos, histológicos, laboratoriais e de imagem, junto ao contexto epidemiológico e experiência médica, é imprescindível para um diagnóstico preciso e manejo adequado.

Métodos terapêuticos

O manejo terapêutico da DC e da colite ulcerativa tem como principais objetivos a supressão do processo inflamatório intestinal, o alívio dos sintomas e a promoção da melhor qualidade de vida aos pacientes. A estratégia inicial geralmente envolve a utilização de fármacos anti-inflamatórios, como os aminosalicilatos (ex.: mesalazina, sulfassalazina) e os corticosteroides, empregados principalmente para controlar exacerbações agudas e reduzir a atividade inflamatória. Devido ao risco de efeitos adversos, especialmente no uso prolongado de corticosteroides, sua aplicação deve ser limitada a períodos curtos (PETAGNA *et al.*, 2020).

Em casos de resposta insuficiente ou de doença recorrente, recorre-se a agentes imunossuppressores, como azatioprina ou mercaptopurina, que modulam a resposta imune exacerbada e são indicados, sobretudo, para manutenção da remissão clínica (SOUZA *et al.*, 2011). Nos quadros mais graves ou refratários ao tratamento convencional, terapias biológicas representam um avanço significativo. Entre elas, destacam-se os anticorpos monoclonais anti-TNF (infliximabe, adalimumabe), além de agentes que bloqueiam vias inflamatórias específicas, como vedolizumab e ustekinumabe, eficazes tanto na indução quanto na manutenção da remissão (PETAGNA *et al.*, 2020; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Quando o tratamento medicamentoso não é suficiente, pode ser necessária a cirurgia, incluindo remoção de segmentos intestinais acometidos na DC ou colectomia total em casos graves de colite ulcerativa. Complementarmente, é importante implementar suporte nutricional personalizado e acompanhamento por equipe multiprofissional (gastroenterologistas, nutricionistas, cirurgiões e profissionais de saúde mental) para otimizar o manejo clínico e oferecer suporte emocional aos pacientes (CAMPO *et al.*, 2002).

A terapia biológica, representada pelos fármacos anti-TNF α , foi avaliada em estudo prospectivo longitudinal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com 35 pacientes com DII (77,1% com Doença de Crohn e 22,8% com Retocolite Ulcerativa). Entre eles, 65,7% utilizaram infliximabe e 34,3% adalimumabe. A remissão clínica com melhora dos sintomas e cicatrização da mucosa intestinal foi alcançada em 80% dos pacientes. Manifestações perianais ocorreram em 44,4%, internações em 25,7%, necessidade de cirurgia em 25,7% e óbito em 2,9%. Nos pacientes respon-

dedores, houve melhora estatisticamente significativa em todos os índices de qualidade de vida (SILVA, 2015).

É válido ressaltar que, no início da terapia biológica, os riscos e benefícios devem ser discutidos com o paciente, que precisa ser rastreado para hepatites B e C, tuberculose latente e infecção por HIV (CHEBLI *et al.*, 2019). As normas atuais recomendam que pacientes adultos com DII sigam o mesmo esquema vacinal da população geral, evitando vacinas de agentes vivos durante a terapia imunossupressora (CHEBLI *et al.*, 2019). Entre os riscos possíveis estão as infecções graves, exigindo monitoramento contínuo. A variabilidade no tratamento reforça a necessidade de abordagem individualizada para cada paciente (BREITENBACH *et al.*, 2024).

Biomarcadores são utilizados para adotar estratégias terapêuticas individualizadas, entendendo-se como biomarcador qualquer substância biologicamente mensurável que indique processos normais ou patológicos. Na abordagem da DII, os biomarcadores auxiliam no estabelecimento do diagnóstico, determinam a atividade da doença, estratificam o risco de gravidade e ajudam a prever a resposta à terapêutica farmacológica. Entre os principais biomarcadores destacam-se a proteína C-reativa e a velocidade de sedimentação eritrocitária (SILVA, 2013).

Os inibidores de Janus Quinase (JAK) constituem uma nova estratégia terapêutica para DII moderada a grave. Esses medicamentos consistem em uma família de tirosina quinases que transmitem sinais mediados por citocinas através da via STAT, envolvida em múltiplos processos, como respostas imunes e inflamatórias (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023). Introduzidos em 2019 com a aprovação do tofacitinibe (inibidor não seletivo), foram seguidos pelos

inibidores seletivos JAK1, filgotinibe e upadacitinibe (HONAP *et al.*, 2023). A inibição seletiva busca maximizar a eficácia terapêutica sem comprometer funções homeostáticas, evitando efeitos adversos decorrentes da inibição ampla da sinalização de citocinas (HONAP *et al.*, 2023).

Os inibidores de JAK constituem a primeira terapia de molécula pequena para DII, administrados por via oral, com rápida absorção sistêmica, início de ação rápido e resposta clínica efetiva. Comparados a terapias biológicas direcionadas a moléculas específicas, os inibidores de JAK bloqueiam múltiplas citocinas simultaneamente, potencializando a resposta terapêutica. Um benefício adicional é a ausência de imunogenicidade, não induzindo anticorpos anti-droga, problema comum em outras terapias (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

As limitações das terapias atuais (efeitos adversos, resistência a medicamentos e variabilidade de resposta) motivaram pesquisas em terapias que modulam a microbiota intestinal. Alterações na microbiota desempenham papel fundamental no desenvolvimento da DII. O tratamento visa restaurar a flora intestinal usando probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal (TMF), como medicina complementar para melhorar a inflamação intestinal (KHAN *et al.*, 2019). Probióticos mostraram-se seguros e eficazes na prevenção de crises e na melhora da qualidade de vida, com mínimas contraindicações (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é a primeira terapia direcionada à microbiota, buscando restaurar a composição natural da flora intestinal por meio da transferência de microbiota fecal de doadores saudáveis via tubos nasogástricos, nasojejunais, colonoscopia, enema ou cápsulas orais. Estudos demonstram remissão

após o tratamento não apenas da DII, mas também em doenças hepáticas crônicas e autoimunes extraintestinais. Pesquisas pré-clínicas em bioterapêuticos microbianos (probióticos de última geração, consórcios bacterianos, terapias com bacteriófagos, probióticos projetados, modulação direta de vias metabólicas e nanoterapêuticos) têm apresentado resultados preliminares encorajadores (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

As DII, representadas pela DC e pela RCU, configuram condições complexas de origem multifatorial, nas quais a predisposição genética, a desregulação imunológica, as alterações da microbiota intestinal e os fatores ambientais interagem de forma dinâmica. O entendimento dessa rede de interações tem permitido avanços significativos tanto no diagnóstico quanto nas estratégias terapêuticas.

No campo diagnóstico, ainda existem obstáculos importantes, como a sobreposição de ma-

nifestações clínicas e a dificuldade em diferenciar formas iniciais das doenças, o que reforça a necessidade de uma abordagem integrada que combine métodos endoscópicos, histológicos, laboratoriais e de imagem. Do ponto de vista terapêutico, a evolução dos tratamentos, desde as terapias convencionais até o advento das terapias biológicas e dos inibidores de JAK, reflete a busca por abordagens cada vez mais eficazes, individualizadas e com menor risco de efeitos adversos. Além disso, estratégias de modulação da microbiota, como probióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal, surgem como perspectivas promissoras para o futuro.

Dessa forma, compreender a DII sob a ótica da interação entre imunidade, microbiota e ambiente não apenas aprofunda o conhecimento da fisiopatologia, mas também abre caminho para terapias personalizadas e mais efetivas. O futuro aponta para uma medicina de precisão, em que biomarcadores, terapias direcionadas e intervenções ambientais poderão ser integrados para otimizar o manejo clínico, reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMINA, M. *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's Colitis*, v. 14, p. 155, 2020. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187.
- BREITENBACH, T.M. *et al.* Impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal moderada a grave. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, p. 2196, 2024. doi: 10.51891/rease.v10i8.15323.
- CAMPOS, F.G. Doenças inflamatórias intestinais: princípios da terapia nutricional. *Revista de Nutrição*, v. 15, p. 195, 2002. doi: 10.1590/S0041-87812002000400009.
- CHEBLI, J.M.F. *et al.* Preparo dos pacientes com doença inflamatória intestinal para terapia biológica na prática clínica. *HU Revista*, v. 45, p. 352, 2019. doi: 10.34019/1982-8047.2019.v45.28789.
- DAL LIN, F.T. *et al.* Doença de Crohn: aspectos integrativos do diagnóstico ao tratamento. *Pesquisa Social e Desenvolvimento*, v. 12, e29212240368, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i2.40368.
- HERRERA-DEGUISE, C. *et al.* JAK inhibitors: a new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Medicine*, v. 10, 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1089099.
- HONAP, S. *et al.* JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterology*, v. 15, p. 59, 2024. doi: 10.1136/flgastro-2023-102400.
- KHAN, I. *et al.* Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence?: IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, v. 8, 2019. doi: 10.3390/pathogens8030126.
- MURGIANO, M. *et al.* Gut microbiota modulation in IBD: from the old paradigm to revolutionary tools. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26073059.
- PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, v. 15, 2020. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5.
- SILVA, I.C.L. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes acometidos por doença inflamatória intestinal tratados com terapia biológica [dissertação]. Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, 2015.
- SILVA, M.M. Biomarcadores na doença inflamatória intestinal [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, 2023.
- SOUZA, M.M. *et al.* Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 24, p. 479, 2011. doi: 10.1590/S0103-21002011000400006.
- VEAUTHIER, B. & HORNECKER, J.R. Crohn's disease: diagnosis and management. *American Family Physician*, v. 98, p. 661, 20187.