

Edição IV

# Clínica Médica & Cirurgia

## Capítulo 13

### DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL

VITÓRIA ELIZA DA SILVA<sup>1</sup>

WANDERLEY PEREIRA DA SILVA NETO<sup>1</sup>

KEYLLA TIAGO GALDINO<sup>1</sup>

LETICIA DE ANDRADE MALDONADO AIRES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

*Palavras-Chave:* Doenças Inflamatórias Intestinais; Microbiota Intestinal; Doença de Crohn.

## INTRODUÇÃO

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa estão entre as principais Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) e caracterizam-se por inflamação crônica do trato gastrointestinal decorrente da desregulação imunológica associada a fatores genéticos e ambientais. Além disso, alterações na homeostase imunológica intestinal que envolvem células como neutrófilos, macrófagos, monócitos e células dendríticas, contribuem para a manutenção do processo inflamatório e progressão das DII (SAEZ *et al.*, 2023).

Clinicamente, as DII apresentam curso crônico e recorrente, com períodos de remissão e exacerbação, manifestando-se principalmente por diarreia, dor abdominal, sangramento intestinal, perda ponderal e fadiga. Além das manifestações intestinais, podem ocorrer complicações extraintestinais e formas graves associadas a estenoses, fistulas, abscessos e necessidade de intervenções cirúrgicas. O avanço no entendimento da fisiopatologia imunológica dessas doenças possibilitou o desenvolvimento de terapias-alvo, especialmente imunobiológicos, voltadas ao controle da inflamação e redução do dano tecidual (CHEN *et al.*, 2021).

Epidemiologicamente, as DII apresentam crescimento progressivo mundialmente, constituindo importante problema de saúde pública. Estima-se que aproximadamente 3 milhões de indivíduos nos Estados Unidos convivam com essas enfermidades, com incidência semelhante entre a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Embora predominem em adultos jovens, observa-se aumento de casos em populações pediátricas e idosas, especialmente em países com elevado índice sociodemográfico (BRUNER *et al.*, 2023).

Ademais, as DII exercem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, com-

prometendo aspectos físicos, emocionais, sociais e laborais devido à recorrência dos sintomas e à necessidade de acompanhamento contínuo. Além disso, representam elevada demanda aos sistemas de saúde em razão dos custos relacionados ao diagnóstico, terapias imunossupressoras, hospitalizações e procedimentos cirúrgicos, configurando importante impacto econômico e social (PARIAN *et al.*, 2023).

## ETIOPATOGENESE

A etiopatogênese das DII envolve interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiota intestinal. Entre os principais fatores de suscetibilidade genética, destaca-se a mutação do gene: Domínio de Oligomerização de Ligação a Nucleotídeos 2 NOD2, considerado um dos mais importantes de risco para DII. A proteína codificada por esse gene é expressa em células epiteliais intestinais como as células de Paneth e linfócitos da lâmina própria, desempenhando papel essencial no reconhecimento de microrganismos e na resposta imune intestinal. Alterações no gene NOD2 comprometem a capacidade de reconhecimento e eliminação de patógenos, favorecendo disbiose intestinal, aumento de bactérias do grupo Proteobacteria, como *Escherichia coli*, e redução de bactérias comensais protetoras, como *Faecalibacterium prausnitzii*, contribuindo para a perpetuação da inflamação intestinal crônica (JARMAKIEWICZ-CZAJA *et al.*, 2022).

Além disso, os fatores ambientais exercem papel relevante na suscetibilidade e progressão das DII, especialmente em países industrializados, onde a prevalência dessas doenças tem aumentado progressivamente. Estudos demonstram maior risco de desenvolvimento de DII em indivíduos migrantes para regiões de alta prevalência, reforçando a influência ambiental na

fisiopatologia dessas enfermidades (SAN-MARCO *et al.*, 2022). Ademais, hábitos alimentares caracterizados por elevada ingestão de alimentos ultraprocessados, produtos de origem animal, álcool e açúcares estão intimamente associados à modificação da microbiota intestinal e ao estabelecimento de um microambiente pró-inflamatório. Essas alterações favorecem aumento de marcadores inflamatórios intestinais e contribuem para a manutenção da inflamação crônica observada nas DII (BOLTE *et al.*, 2021).

Por outro lado, as alterações da resposta imune desempenham papel central na fisiopatologia das DII. Após o estabelecimento da inflamação intestinal, ocorre comprometimento da resposta imune no trato gastrointestinal, resultando em perda do controle sobre a microbiota intestinal e ativação persistente do sistema imunológico adaptativo. Esse processo promove produção contínua de mediadores inflamatórios responsáveis pelo dano tecidual. Entre as células envolvidas, destacam-se os neutrófilos, cuja função pode ser prejudicada por alterações genéticas, como mutações no gene NOD2. Essas alterações interferem na ativação, maturação e função dessas células, influenciando diretamente a resposta imune inata e favorecendo para a persistência do processo inflamatório intestinal (DANNE *et al.*, 2024).

Em contrapartida, a barreira intestinal constitui importante mecanismo de proteção entre o lúmen intestinal e o sistema imunológico da mucosa. Essa estrutura é composta por barreiras físicas, representadas pelas células epiteliais intestinais, e barreiras químicas, formadas por mucinas e peptídeos antimicrobianos. Alterações na integridade dessas estruturas favorecem aumento da permeabilidade intestinal, permitindo maior contato entre antígenos luminais e células imunológicas da lâmina própria. Como consequência, ocorre ativação exacerbada de

células imunes e liberação de citocinas pró-inflamatórias, perpetuando processos inflamatórios locais e sistêmicos. A disfunção da barreira intestinal também tem sido associada a outras doenças inflamatórias crônicas, reforçando sua relevância na fisiopatologia das DII (NEURATH *et al.*, 2025).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das DII caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma resposta imune crônica, destrutiva e autossustentada contra antígenos luminais em indivíduos geneticamente suscetíveis. Uma vez que a barreira epitelial é transpassada e o microbioma sofre alterações disbióticas, é ativada na lâmina própria uma complexa cascata de sinalização molecular, culminando na perda da tolerância imunológica e na progressão do dano tecidual (KATSANDEGWAZA *et al.*, 2022).

O início da resposta inflamatória tecidual depende da ativação da imunidade inata por meio dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs), como os Toll-like Receptors (TLRs) e os receptores NOD-like (NLRs), expressos em macrófagos e células dendríticas da mucosa intestinal. Nas DII, especialmente na doença de Crohn, alterações no receptor NOD2 comprometem o reconhecimento bacteriano intracelular, a autofagia e os mecanismos antimicrobianos da mucosa, favorecendo a persistência de estímulos microbianos. Como consequência, ocorre ativação exacerbada de vias pró-inflamatórias, incluindo o fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B e, secundariamente, o inflama-soma NLRP3, culminando na amplificação da resposta inflamatória intestinal (KATSANDEGWAZA *et al.*, 2022).

A ativação do NF- $\kappa$ B nas células apresentadoras de antígenos (APCs) induz a transcrição de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias que promovem o recrutamento de leucócitos

para a mucosa intestinal. Nesse contexto, as células endoteliais passam a superexpressar a molécula de adesão MAdCAM-1. Paralelamente, linfócitos T com tropismo intestinal expressam a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , cuja interação com a MAdCAM-1 favorece sua migração para a lâmina própria. Além disso, neutrófilos e outros leucócitos são recrutados por meio de selectinas, ICAM-1 e integrinas  $\beta 2$ . O influxo contínuo dessas células contribui para a perpetuação da inflamação crônica e do dano tecidual característicos das DII (KATSANDEGWAZA *et al.*, 2022).

### **Perfis de citocinas e mediadores solúveis**

Uma vez infiltrados no microambiente intestinal, os linfócitos T auxiliares (CD4+) diferenciam-se em subpopulações específicas sob a influência das citocinas e dos estímulos antigênicos locais, estabelecendo perfis imunológicos distintos que contribuem para as diferenças fisiopatológicas entre a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa (NEURATH, 2025). Na doença de Crohn, a ativação das vias mediadas por IL-12 e IL-23 promove a diferenciação de linfócitos para os perfis Th1 e Th17, resultando em produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-22. Em contraste, na retocolite ulcerativa, a ativação de células NKT e de outras populações imunológicas contribui para uma resposta do tipo Th2 atípica, caracterizada principalmente pela secreção de IL-13, a qual promove disfunção da barreira epitelial, aumento da permeabilidade intestinal e citotoxicidade direta sobre as células epiteliais (NEURATH, 2025).

A doença de Crohn é caracterizada por uma resposta imune predominante dos perfis Th1 e Th17, induzidos principalmente pelas citocinas IL-12 e IL-23. As células Th1 produzem IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , enquanto as células Th17 secretam

IL-17 e IL-22, citocinas que contribuem para a perpetuação da inflamação intestinal e do dano tecidual (NEURATH, 2025).

A principal citocina efetora na RCU é a Interleucina-13 (IL-13). A IL-13 exerce um efeito citotóxico direto sobre as células epiteliais do cólon. Ela altera a expressão de proteínas de junção de oclusão (como a claudina-2), desfazendo o selamento intercelular e comprometendo a viabilidade celular, o que explica o caráter descamativo e ulcerativo superficial e contínuo da mucosa na RCU (NEURATH, 2025).

### **Progressão do dano intestinal e remodelação tecidual**

A persistência da atividade de citocinas e mediadores inflamatórios promove remodelamento patológico da arquitetura do trato gastrointestinal. Sob o estímulo de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, células estromais e macrófagos passam a secretar quantidades elevadas de metaloproteinases de matriz (MMPs), especialmente MMP-1, MMP-3 e MMP-9. Em condições fisiológicas, essas enzimas participam do turnover da matriz extracelular; entretanto, nas DII, o desequilíbrio entre MMPs e seus inibidores teciduais (TIMPs) resulta em degradação excessiva da matriz. A destruição desse arcabouço estrutural favorece a perda da integridade da mucosa, a formação de ulcerações e o remodelamento da parede intestinal (NEURATH, 2025).

### **Divergência na remodelação histopatológica**

O desfecho crônico da destruição tecidual difere drasticamente entre as duas patologias devido à profundidade do insulto inflamatório original:

Doença de Crohn (Fibrogênese e Transmuralidade): Como a inflamação na DC é transmural (atingindo a mucosa, submucosa, muscular e serosa), o processo de cicatrização é marcado

por uma superativação crônica de miofibroblastos teciduais, mediada pelo Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF- $\beta$ ). A superprodução de TGF- $\beta$  estimula uma deposição excessiva e desorganizada de colágeno fibrilar (tipos I e III). Esse processo fibroproliferativo resulta na estenose cicatricial do lúmen intestinal, gerando quadros obstrutivos. Além disso, as úlceras profundas (fendas) associadas à pressão intraluminal rompem as camadas musculares, abrindo caminhos anatômicos anômalos que caracterizam as fístulas e abscessos penetrantes (PETAGNA *et al.*, 2020).

**Retocolite ulcerativa (Distorção Arquitetônica Superficial):** Na RCU, o dano concentra-se estritamente na mucosa e submucosa. A destruição e regeneração contínuas das criptas intestinais resultam em abscessos de cripta (infiltração de neutrófilos no lúmen glandular) e na distorção arquitetônica ramificada das glândulas colonizadoras. O reparo tecidual crônico gera áreas de mucosa hipertrófica residual circundadas por zonas ulceradas planas, formando os pseudopólipos. Em casos de inflamação fulminante, o dano pode atingir o plexo mioentérico, paralisando a musculatura lisa do cólon e levando à dilatação aguda massiva conhecida como megacólon tóxico (PETAGNA *et al.*, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da doença de Crohn são variáveis e dependem da localização, extensão e comportamento da doença, sendo os sintomas mais comuns a diarreia crônica, dor abdominal recorrente, perda ponderal, fadiga e febre. O acometimento do íleo terminal pode resultar em má absorção de nutrientes, especialmente vitamina B12, sais biliares e ferro, contribuindo para anemia, desnutrição e atraso do crescimento em pacientes pediátricos. Devido

ao caráter transmural da inflamação, são frequentes complicações como estenoses fibroestenóticas, que podem causar episódios de suboclusão ou obstrução intestinal, além da formação de fístulas enteroentéricas, enterovesicais, enterocutâneas e perianais, frequentemente associadas a abscessos. A doença perianal, manifestada por fissuras, fístulas e abscessos, pode representar uma das formas mais incapacitantes da enfermidade. Além do acometimento intestinal, são observadas manifestações extraintestinais decorrentes da ativação imunológica sistêmica, incluindo artrite periférica, sacroilíte, espondilite anquilosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, episclerite e uveíte. Em pacientes com envolvimento colônico prolongado, a inflamação crônica aumenta o risco de desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma colorretal (TORRES *et al.*, 2017).

O processo inflamatório contínuo e superficial característico da retocolite ulcerativa compromete principalmente a mucosa do cólon, resultando em manifestações clínicas dominadas por diarreia com sangue e muco, urgência evacuatória, tenesmo e aumento da frequência das evacuações. A inflamação persistente da mucosa promove ulceração epitelial, sangramento intestinal crônico e perda da função absorptiva local, podendo ocasionar anemia ferropriva, fadiga, perda ponderal e comprometimento do estado nutricional. Durante os períodos de atividade intensa da doença, podem surgir sintomas sistêmicos como febre, taquicardia e desidratação. As manifestações extraintestinais incluem artrite periférica, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, episclerite e uveíte, além da colangite esclerosante primária, considerada a principal manifestação hepatobiliar associada à doença. Em situações de inflamação grave e extensa, o comprometimento da função neuromuscular do cólon pode levar ao desenvolvimento de megacólon tóxico, uma complicação

potencialmente fatal associada a perfuração intestinal e sepse. Ademais, a exposição prolongada da mucosa colônica ao processo inflamatório aumenta o risco de alterações displásicas e de progressão para adenocarcinoma colorrectal, especialmente em pacientes com colite extensa e longa duração da enfermidade (UNGARO *et al.*, 2017).

## DIAGNÓSTICO

A DII compreende principalmente duas enfermidades: a colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC). A CU acomete exclusivamente o cólon, provocando inflamação restrita à mucosa intestinal, enquanto a DC apresenta inflamação transmural, podendo atingir qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até a região perianal (DIAS *et al.*, 2024).

Na DC, os padrões de acometimento variam: cerca de 80% dos pacientes apresentam comprometimento do intestino delgado, especialmente do íleo distal, sendo que aproximadamente um terço possui ileíte isolada. A ileocolite ocorre em cerca de metade dos casos, enquanto aproximadamente 20% apresentam doença limitada ao cólon. Diferentemente da colite ulcerativa, em que o reto geralmente é acometido, na DC com comprometimento colônico o reto pode permanecer preservado em cerca de metade dos pacientes. Além disso, aproximadamente um terço dos indivíduos desenvolve doença perianal. O envolvimento da cavidade oral ou da região gastroduodenal ocorre em 5% a 15% dos casos, enquanto o acometimento do esôfago e do intestino delgado proximal é menos frequente (DIAS *et al.*, 2024).

A DII costuma ser suspeitada diante da presença de sintomas característicos associados a alterações endoscópicas ou radiológicas com-

patíveis. Entretanto, o diagnóstico ainda representa um desafio, principalmente pela ausência de métodos diagnósticos totalmente padronizados. Além disso, as manifestações clínicas podem ser inespecíficas e semelhantes às observadas em outras doenças, como a síndrome do intestino irritável (SII), o que frequentemente contribui para atrasos no diagnóstico (HONG & BAEK, 2024).

Estudos apontam que o tempo para confirmação da DII pode variar de alguns meses até vários anos. Em geral, a CU apresenta diagnóstico mais rápido quando comparada à DC, uma vez que a CU acomete predominantemente o cólon e o reto, sendo comum a ocorrência de sangramento retal. Por outro lado, os sintomas da DC tendem a ser mais vagos e heterogêneos, favorecendo maior demora na identificação da doença (HONG & BAEK, 2024).

Outro fator que dificulta o diagnóstico é a existência da chamada colite indeterminada, condição observada em cerca de 5% a 15% dos pacientes com DII, em que não é possível diferenciar claramente entre DC e CU. O atraso no diagnóstico está relacionado a piores desfechos clínicos, incluindo maior necessidade de intervenções cirúrgicas e menor resposta ao tratamento medicamentoso. Dessa forma, estabelecer um diagnóstico preciso e precoce da DII é fundamental para garantir melhor prognóstico e manejo adequado da doença (HONG & BAEK, 2024).

## Exames laboratoriais

### Testes sorológicos

**Proteína C-reativa (PCR) e velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS):** marcadores inflamatórios, mas que podem estar elevados devido a outras inflamações. Por isso, são mais utilizados em pacientes já diagnosticados com DII visando o controle inflamatório.

**Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos e anticorpo *anti-saccharomyces cerevisiae*:** O aumento do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) está associado a doenças autoimunes, sendo o subtipo perinuclear (pANCA) utilizado no diagnóstico diferencial de CU, caso haja dúvida com DC. Todavia, não são todos os indivíduos que apresentam resultado positivo para (pANCA). No caminho inverso, o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) é presente em pacientes com DC, utilizado como diferencial em dúvida com CU.

**Anticorpo IgG anti-laminaribiosídeo, anticorpo IgA anti-quitobiosídeo e anticorpo IgG anti-manobiosídeo:** Os anticorpos antiglicanos ALCA, ACCA e AMCA são biomarcadores sorológicos associados principalmente à DC, apresentando maior frequência nessa condição do que na CU. Estudos demonstram que esses marcadores possuem alta especificidade para diferenciar DC de CU e podem complementar o diagnóstico, especialmente em pacientes com resultado negativo para ASCA. Além disso, a positividade para esses anticorpos está relacionada a formas mais graves da doença, maior atividade inflamatória e maior probabilidade de acometimento colônico. Dessa forma, seu uso pode auxiliar tanto na identificação quanto na avaliação prognóstica da DC.

**Anticorpo anti-porina C da membrana externa:** O anticorpo anti-OmpC é direcionado contra proteínas da membrana externa da bactéria *Escherichia coli* e apresenta maior especificidade para a DC em comparação à CU. Embora sua sensibilidade isolada seja moderada, sua combinação com outros marcadores sorológicos aumenta significativamente a capacidade diagnóstica. Estudos também sugerem que a positividade para anti-OmpC está associada a formas mais complexas da doença, podendo auxiliar na previsão de complicações estruturantes

e penetrantes. Assim, esse marcador possui relevância tanto diagnóstica quanto prognóstica.

**Flagelina bacteriana, *pseudomonas fluorescens* sequência bacteriana I2:** Os anticorpos anti-CBir1 e anti-I2 estão relacionados à resposta imunológica contra componentes bacterianos da microbiota intestinal e são mais frequentemente encontrados em pacientes com DC. O anti-CBir1 está associado a formas estenosantes, maior duração da doença e recorrência após cirurgia, enquanto o anti-I2 apresenta elevada sensibilidade para rastreamento da DC e também está relacionado a um curso clínico mais agressivo. Ambos os marcadores podem contribuir para a diferenciação da DC de outras doenças intestinais, além de auxiliarem na previsão da evolução clínica e de possíveis complicações.

**MicroRNA:** Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica e participam de processos inflamatórios e imunológicos relacionados à doença inflamatória intestinal. Sua estabilidade em diferentes fluidos corporais, como sangue, urina e fezes, torna-os promissores biomarcadores não invasivos. Estudos demonstram boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DII, além da capacidade de diferenciar DC e CU por meio de perfis específicos de expressão. Dessa forma, os miRNAs apresentam potencial para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da atividade da doença.

#### Exame de fezes

**Calprotectina fecal e lactoferrina:** A calprotectina fecal (CF) é um dos principais biomarcadores utilizados na prática clínica para avaliar a inflamação intestinal. Seus níveis aumentam em resposta ao recrutamento de neutrófilos para a mucosa intestinal, refletindo di-

retamente a atividade inflamatória. Além de auxiliar no diagnóstico da doença inflamatória intestinal, a CF é útil para diferenciar DII da síndrome do intestino irritável e para monitorar a resposta ao tratamento. A lactoferrina fecal apresenta características semelhantes, também sendo um marcador confiável de inflamação intestinal. Ambos possuem boa acurácia diagnóstica, embora a calprotectina continue sendo o biomarcador fecal mais amplamente utilizado.

**MiRNA:** Os miRNAs fecais têm despertado interesse como biomarcadores não invasivos para a doença inflamatória intestinal. Diversos estudos demonstraram aumento da expressão de miRNAs específicos em pacientes com doença ativa, incluindo miR-223, miR-1246, miR-16 e miR-21. Além disso, diferenças nos perfis de expressão entre doença de Crohn e colite ulcerativa sugerem potencial utilidade na distinção entre os subtipos da doença. Dessa forma, a análise de miRNAs fecais pode representar uma ferramenta complementar para diagnóstico, avaliação da atividade inflamatória e acompanhamento clínico dos pacientes com DII.

## Exames Endoscópicos

### Endoscopia baixa

A colonoscopia é considerada um dos principais exames para o diagnóstico da DII, permitindo a avaliação da extensão da doença, atividade inflamatória, resposta ao tratamento e rastreamento de câncer colorretal. Além disso, possibilita a realização de biópsias para análise histopatológica e intervenções terapêuticas, como dilatação de estenoses e ressecção de lesões. Na CU, os achados típicos incluem inflamação contínua iniciada no reto, perda do padrão vascular, eritema, edema e friabilidade da mucosa. Já na DC, são frequentes lesões descontínuas, úlceras aftosas, ulcerações profundas, aspecto em paralelepípedos e acometi-

mento perianal. A colonoscopia também é fundamental para diferenciar a DII de doenças infecciosas, como colites bacterianas e virais. Entretanto, a distinção entre DC e tuberculose intestinal pode ser difícil devido à semelhança dos achados clínicos e endoscópicos. Nesses casos, a avaliação histológica e microbiológica complementa o diagnóstico, auxiliando na escolha do tratamento mais adequado.

### Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) possui papel mais limitado na investigação da DII, sendo indicada principalmente para pacientes com suspeita ou diagnóstico de DC. Como o acometimento do trato gastrointestinal superior é raro na CU, sua utilização nessa condição é incomum. Na DC, a EDA pode identificar lesões em esôfago, estômago e duodeno, especialmente em pacientes que apresentam sintomas como náuseas, vômitos e refluxo. Os achados endoscópicos podem incluir erosões, úlceras, estenoses, fístulas e o característico aspecto de “junta de bambu” observado no estômago. Embora a frequência de acometimento do trato digestivo superior seja relativamente baixa em adultos, sua identificação pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre os subtipos de DII. Em crianças, contudo, esse envolvimento é mais comum, motivo pelo qual a EDA costuma fazer parte da investigação inicial de pacientes pediátricos com suspeita de doença inflamatória intestinal.

### Videocápsula endoscópica

A videocápsula endoscópica (VCE) é uma ferramenta importante para a avaliação do intestino delgado, região que não pode ser completamente visualizada por meio da colonoscopia ou da endoscopia digestiva alta. Como uma parcela significativa dos casos de DC está restrita ao intestino delgado, a VCE auxilia na

identificação de lesões que poderiam passar despercebidas por outros métodos. O exame apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença, sendo especialmente útil na detecção de lesões superficiais e iniciais. Estudos demonstram que a VCE pode superar exames de imagem, como a tomografia computadorizada e, em algumas situações, a ressonância magnética, na identificação de alterações mucosas. Apesar de ser minimamente invasiva, existe o risco de retenção da cápsula em pacientes com estenoses intestinais, exigindo avaliação prévia cuidadosa. Dessa forma, a VCE tornou-se uma ferramenta valiosa para o diagnóstico e monitoramento da doença de Crohn do intestino delgado.

#### **Enteroscopia assistida por dispositivo**

A enteroscopia assistida por dispositivo (EAD) é um método especializado utilizado para avaliação direta do intestino delgado, funcionando como complemento aos exames menos invasivos. Diferentemente da videocápsula endoscópica, a EAD permite a obtenção de biópsias e a realização de procedimentos terapêuticos, como dilatação de estenoses, controle de sangramentos e retirada de cápsulas retidas. Por ser mais invasiva e exigir maior infraestrutura, geralmente é indicada apenas quando exames como cápsula endoscópica, enterografia por ressonância magnética ou tomografia não fornecem informações suficientes. As técnicas mais utilizadas incluem a enteroscopia de duplo balão e a de balão único, ambas apresentando bons índices de rendimento diagnóstico na DC. Além de contribuir para a confirmação diagnóstica, a EAD possui papel importante na condução terapêutica de pacientes com complicações intestinais. Contudo, sua disponibilidade ainda é limitada a centros especializados com experiência nesse tipo de procedimento.

## **Testes patológicos**

A biópsia endoscópica é um componente essencial no diagnóstico da DII, pois auxilia na diferenciação entre DC, retocolite ulcerativa (RCU) e outras doenças intestinais. Recomenda-se que as amostras sejam coletadas antes do início do tratamento, uma vez que os medicamentos podem modificar as características da mucosa intestinal. Durante a ileocolonosopia, devem ser obtidas biópsias de diferentes segmentos do cólon e do íleo terminal, incluindo áreas inflamadas e regiões aparentemente normais. A correta identificação do local de coleta é fundamental para a interpretação histopatológica e para o acompanhamento da evolução da doença. Na RCU, os achados microscópicos incluem inflamação contínua da mucosa, plasmocitose basal, criptite, abscessos de criptas e alterações estruturais das criptas. Já na DC, destacam-se a inflamação descontínua, distorção focal das criptas e a presença de granulomas não caseosos, embora estes não estejam presentes em todos os pacientes. Além do diagnóstico, a análise histológica auxilia na avaliação da atividade inflamatória, resposta ao tratamento e previsão do risco de recidivas, sendo considerada uma etapa indispensável no manejo da DII.

## **Exames de imagem**

Os exames de imagem desempenham papel fundamental no diagnóstico e monitoramento da doença inflamatória intestinal, especialmente na DC, que frequentemente acomete regiões do intestino delgado de difícil acesso pela endoscopia. Entre os métodos mais utilizados destacam-se a enterografia por ressonância magnética (ERM), a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia intestinal (USI). A ERM é amplamente recomendada por apresentar alta sensibilidade e especificidade para

identificar atividade inflamatória, estenoses, fístulas e complicações perianais, além da vantagem de não expor o paciente à radiação ionizante. A TC oferece maior disponibilidade e rapidez, porém seu uso repetido é limitado pelo risco associado à exposição radiológica. Já a ultrassonografia intestinal destaca-se por ser um exame acessível, de baixo custo e bem tolerado, permitindo avaliação em tempo real da espessura da parede intestinal e da atividade inflamatória. Embora a ressonância magnética apresente maior precisão diagnóstica, a ultrassonografia possui boa acurácia e é considerada uma excelente alternativa para acompanhamento frequente dos pacientes. Dessa forma, os exames de imagem complementam a avaliação endoscópica, permitindo diagnóstico mais preciso e monitoramento contínuo da evolução da doença.

## **Marcadores e ferramentas potenciais**

### **Marcadores bioquímicos**

**Oncostatina M:** A oncostatina M (OSM) é uma citocina pró-inflamatória da família da interleucina-6, produzida por diferentes células do sistema imunológico e associada a processos inflamatórios crônicos. Em pacientes com DII, níveis elevados de OSM e de seu receptor são encontrados na mucosa intestinal e estão relacionados à maior gravidade da doença. Estudos demonstraram que concentrações elevadas de OSM podem prever recorrência da doença após cirurgia e menor resposta a terapias biológicas, como anti-TNF e vedolizumabe. Além disso, seus níveis apresentam correlação com marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa e calprotectina fecal. Dessa forma, a OSM é considerada um biomarcador promissor tanto para avaliação da atividade inflamatória quanto para previsão de resposta terapêutica e prognóstico da DII.

**Proteína  $\alpha\text{v}\beta 6$ :** A integrina  $\alpha\text{v}\beta 6$  é uma proteína presente nas células epiteliais, desempenhando papel essencial na manutenção da barreira intestinal. Estudos recentes identificaram a presença de anticorpos anti-integrina  $\alpha\text{v}\beta 6$  em grande parte dos pacientes com RCU, apresentando elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica. Os níveis desses anticorpos são significativamente maiores em pacientes com RCU quando comparados à DC e à síndrome do intestino irritável. Além disso, sua concentração está relacionada à gravidade da doença e pode estar presente anos antes do diagnóstico clínico. Esses achados sugerem que os anticorpos anti-integrina  $\alpha\text{v}\beta 6$  possuem potencial para auxiliar no diagnóstico precoce, monitoramento e avaliação prognóstica da RCU.

**Glicoma:** Os glicanos são estruturas derivadas da glicosilação de proteínas e desempenham funções fundamentais em diversos processos biológicos. Na DII, alterações na glicosilação da mucosa intestinal podem comprometer a barreira protetora do intestino, favorecendo o contato entre bactérias e o epitélio e contribuindo para o desenvolvimento da inflamação. Pesquisas recentes demonstraram que perfis específicos de glicosilação, especialmente da imunoglobulina A (IgA), podem diferenciar pacientes com DC de indivíduos saudáveis. Além disso, biomarcadores séricos relacionados aos N-glicanos mostraram associação com o prognóstico da doença. Esses resultados indicam que a análise glicômica pode se tornar uma ferramenta útil para diagnóstico, estratificação de risco e acompanhamento clínico da DII.

**Mieloperoxidase fecal:** A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima presente nos neutrófilos, responsável pela produção de substâncias antimicrobianas durante a resposta inflamatória. Na DII, níveis elevados de MPO fecal refletem a

intensa migração de neutrófilos para a mucosa intestinal inflamada. Estudos demonstraram correlação significativa entre a MPO fecal e a atividade endoscópica tanto na DC quanto na RCU. Além disso, seus níveis estão associados à gravidade da doença e à ocorrência de formas clínicas mais complicadas. Evidências também indicam que concentrações elevadas de MPO podem prever desfechos desfavoráveis a longo prazo. Dessa forma, a MPO fecal surge como um biomarcador promissor para monitoramento da atividade inflamatória e evolução clínica da DII.

**Fatores Trefoil:** Os fatores de trevo (TFFs) são peptídeos produzidos pelas células epiteliais intestinais e desempenham papel importante na proteção e reparação da mucosa gastrointestinal. Em pacientes com retocolite ulcerativa ativa, níveis elevados de TFF-3 foram associados à atividade endoscópica da doença. Estudos demonstraram que determinados valores de TFF-3 apresentam alta sensibilidade e especificidade para prever cicatrização completa da mucosa intestinal. Na DC pediátrica, o TFF-3 também apresentou correlação com a atividade endoscópica, embora resultados em adultos tenham sido menos consistentes. Apesar das divergências entre estudos, os TFFs continuam sendo investigados como potenciais marcadores de atividade inflamatória e recuperação da mucosa intestinal.

**Glicoproteína alfa-2 rica em leucina:** A glicoproteína alfa-2 rica em leucina (LRG) é um marcador inflamatório inicialmente identificado em pacientes com artrite reumatoide e que vem ganhando destaque na DII. Estudos demonstram que seus níveis séricos apresentam forte associação com a atividade inflamatória intestinal e com a cicatrização da mucosa. A LRG mostrou capacidade de identificar inflamação ativa mesmo em pacientes com níveis normais de proteína C-reativa, o que representa

uma vantagem importante sobre marcadores tradicionais. Além disso, sua concentração está relacionada à remissão profunda na retocolite ulcerativa e ao grau de atividade da doença. Por isso, a LRG é considerada um potencial alternativo mais sensível para monitoramento da DII.

**Amiloide sérica A:** A proteína amiloide sérica A (SAA) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em resposta a estímulos inflamatórios. Na DII, seus níveis encontram-se significativamente elevados, especialmente durante períodos de atividade da doença. Estudos demonstraram correlação entre a SAA e índices clínicos e endoscópicos da DC, além de boa capacidade para identificar cicatrização da mucosa intestinal. Em pacientes com retocolite ulcerativa, a SAA mostrou associação mais forte com inflamação da mucosa do que a proteína C-reativa, mesmo durante períodos de remissão clínica. Esses achados reforçam seu potencial como marcador de atividade inflamatória, prognóstico e acompanhamento terapêutico.

**Dipeptidil Peptidase-4:** A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é uma enzima amplamente estudada no tratamento do diabetes mellitus, mas seu papel na DII ainda está sendo esclarecido. Evidências recentes sugerem que pacientes em uso de inibidores da DPP-4 apresentam menor risco de desenvolver doenças autoimunes, incluindo a DII. Além disso, estudos demonstraram que os níveis de DPP-4 podem diferenciar períodos de atividade e remissão da doença. Também foi observada sua capacidade de prever a resposta ao tratamento em pacientes com DII. Embora sejam necessários mais estudos, a DPP-4 apresenta potencial como biomarcador diagnóstico e prognóstico.

**Prostaglandina E - principal metabólito urinário:** O principal metabólito urinário da prostaglandina E (PGE-MUM) tem sido estudado como um biomarcador não invasivo para

a retocolite ulcerativa. Seus níveis urinários estão aumentados em pacientes com inflamação intestinal ativa e apresentam boa capacidade para prever remissão histológica e cicatrização da mucosa. Estudos mostraram diferenças significativas nos níveis de PGE-MUM entre pacientes com e sem remissão endoscópica e histológica. Sua precisão diagnóstica foi semelhante à da calprotectina fecal, um dos biomarcadores mais utilizados atualmente. Por ser obtido por meio de amostra urinária, o PGE-MUM representa uma alternativa prática e menos invasiva para o monitoramento da atividade da doença, podendo ser especialmente útil em pacientes com dificuldade para a coleta de amostras fecais ou quando se busca maior adesão ao acompanhamento clínico. Entretanto, embora apresente resultados promissores, seu uso rotineiro ainda depende de estudos adicionais para padronização dos valores de referência e validação em diferentes populações clínicas.

**Sistema Melanocortina:** O sistema melanocortina é composto por hormônios derivados da pró-opiomelanocortina e seus receptores (MC1R a MC5R), envolvidos em diversos processos fisiológicos, incluindo a regulação da inflamação. Estudos experimentais demonstraram que alterações nesses receptores podem agravar a inflamação intestinal, enquanto sua ativação reduz sinais de colite em modelos animais. Receptores como MC3R e MC5R apresentam expressão aumentada em áreas inflamadas do intestino de pacientes com DC e retocolite ulcerativa. Além disso, agonistas desses receptores mostraram potencial terapêutico na redução da inflamação intestinal. Assim, o sistema melanocortina é considerado uma promissora área de pesquisa tanto para biomarcadores quanto para novas estratégias terapêuticas na DII.

**Urotensina II e Receptor de Urotensina II:** A urotensina II é um potente peptídeo vasoativo envolvido em diversos mecanismos fisiológicos e inflamatórios. Estudos recentes identificaram concentrações séricas elevadas de UII em pacientes com doença inflamatória intestinal, associadas à gravidade da doença. Além disso, a expressão de seu receptor (UTR) é significativamente maior na mucosa intestinal inflamada, especialmente em pacientes com retocolite ulcerativa. Os níveis de UII apresentam correlação positiva com marcadores inflamatórios e índices endoscópicos de atividade da doença. Também foi observada associação entre maior expressão de UTR e menor resposta ao tratamento com corticosteroides. Esses achados indicam que UII e UTR podem ser úteis na avaliação da atividade, prognóstico e resposta terapêutica da DII.

**Sistema de Aquaporinas:** As aquaporinas são proteínas de membrana responsáveis pelo transporte de água e pequenos solutos através das células. Estudos demonstram que pacientes com DC, retocolite ulcerativa e colites infecciosas apresentam redução significativa da expressão dessas proteínas no intestino. Essa diminuição compromete a absorção de água pela mucosa intestinal, contribuindo para o surgimento e agravamento da diarreia. Além disso, a redução da expressão das aquaporinas parece estar relacionada à intensidade da inflamação intestinal. Diferenças nos padrões de expressão entre DC e RCU também foram observadas. Dessa forma, as aquaporinas apresentam potencial como biomarcadores para avaliação da atividade e gravidade da DII.

### **Microbioma**

O microbioma intestinal desempenha papel importante na fisiopatologia da DII, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. Alterações na composição da microbiota

intestinal, conhecidas como disbiose, são frequentemente observadas em pacientes com DC e RCU. Estudos demonstram redução de bactérias benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies de *Bifidobacterium*, além de menor presença de microrganismos produtores de butirato. Essas alterações estão associadas à atividade da doença, à necessidade de terapias biológicas e ao prognóstico clínico. Com base nesses achados, estratégias terapêuticas envolvendo probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal têm sido amplamente investigadas. Além disso, modelos diagnósticos baseados na análise do microbioma apresentaram elevada precisão para identificar DC e RCU. Apesar do grande potencial, a utilização clínica rotineira ainda é limitada pelo alto custo, necessidade de equipamentos especializados e dificuldades de reprodutibilidade dos resultados.

#### **Endocitoscópio e endomicroscopia confocal a laser:**

A endocitoscopia é uma tecnologia avançada capaz de ampliar imagens da mucosa intestinal em até 1400 vezes, permitindo a observação de estruturas celulares, criptas e microvasculatura em tempo real. Na RCU, os escores obtidos por esse método apresentam forte correlação com os principais índices histológicos de atividade da doença. Quando associada à imagem de banda estreita (NBI), a técnica apresenta elevada sensibilidade, especificidade e acurácia para detectar inflamação aguda, superando a endoscopia convencional em alguns aspectos diagnósticos. Além disso, alterações estruturais identificadas pela endocitoscopia podem auxiliar na previsão de recorrência da doença. A endomicroscopia confocal a laser (CLE), por sua vez, permite visualizar alterações microscópicas funcionais e inflamatórias da mucosa intestinal. Estudos demonstram que a CLE pode identificar inflamação ativa mesmo

quando a endoscopia convencional sugere remissão. Embora apresentem grande potencial diagnóstico e prognóstico, ambas as técnicas ainda possuem uso restrito devido aos altos custos e à necessidade de treinamento especializado.

#### **Inteligência Artificial:**

A Inteligência Artificial (IA) vem se consolidando como uma ferramenta promissora para auxiliar no diagnóstico, monitoramento e tratamento da DII. Técnicas de aprendizado de máquina e redes neurais artificiais têm sido utilizadas para interpretar exames endoscópicos, histológicos, radiológicos e dados do microbioma intestinal. Estudos demonstraram elevadas taxas de acurácia na diferenciação entre DC, RCU e outras doenças intestinais, contribuindo para diagnósticos mais precisos. A IA também reduz a subjetividade associada à interpretação dos escores endoscópicos, melhorando a padronização dos resultados. Em exames de videocápsula endoscópica, algoritmos de redes neurais conseguem identificar úlceras e estenoses com alta sensibilidade e rapidez, diminuindo significativamente o tempo de análise. Além disso, sistemas baseados em IA têm mostrado capacidade para avaliar remissão histológica e prever desfechos clínicos. Embora desafios relacionados à ética, privacidade e implementação ainda existam, espera-se que a IA desempenhe papel cada vez mais importante na medicina de precisão e no acompanhamento individualizado de pacientes com DII.

## **TRATAMENTOS**

Os tratamentos da DII, especialmente da doença de Crohn DC, têm evoluído significativamente nas últimas décadas, com o objetivo principal de controlar a inflamação, induzir e manter a remissão clínica, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Atualmente, o manejo terapêutico envolve tanto medicamentos convencionais quanto terapias biológicas e moléculas-alvo mais recentes (DOLINGER *et al.*, 2024).

Os corticosteroides continuam sendo utilizados principalmente para indução da remissão em fases agudas da doença, devido à sua potente ação anti-inflamatória. Entretanto, seu uso prolongado é limitado pelos efeitos adversos e pela ausência de eficácia na manutenção da remissão. Já os imunomoduladores, como azatioprina e metotrexato, são empregados para reduzir a atividade inflamatória e diminuir a dependência de corticosteroides (DOLINGER *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, as terapias biológicas revolucionaram o tratamento da DII. Os agentes anti-TNF, como infliximabe e adalimumabe, demonstraram eficácia significativa na redução da inflamação intestinal e na cicatrização da mucosa, sendo amplamente utilizados em pacientes com doença moderada a grave. Além deles, novos medicamentos biológicos direcionados contra integrinas e interleucinas, especialmente os inibidores de IL-12 e IL-23, ampliaram as opções terapêuticas disponíveis (DOLINGER *et al.*, 2024).

Outra classe terapêutica recente inclui os inibidores da Janus quinase (JAK) e os moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), que atuam em vias específicas do sistema imunológico e têm apresentado bons resultados tanto na indução quanto na manutenção da remissão clínica. Esses avanços representam uma mudança importante no tratamento da DII, permitindo abordagens mais individualizadas e eficazes (DOLINGER *et al.*, 2024).

Além do tratamento medicamentoso, o acompanhamento contínuo é essencial para monitorar a resposta terapêutica e prevenir complicações. Em alguns casos, especialmente quando

há estenoses, fistulas, abscessos ou falha terapêutica, pode ser necessária intervenção cirúrgica. Mesmo com os avanços terapêuticos, a cirurgia não é considerada curativa na DC, pois a inflamação pode recorrer a outros segmentos do trato gastrointestinal (DOLINGER *et al.*, 2024).

O tratamento da RCU tem como principal objetivo controlar a inflamação intestinal, induzir e manter a remissão clínica, promover a cicatrização da mucosa e prevenir complicações da doença. Para casos leves a moderados, os aminosalicilatos, especialmente a mesalazina (5-ASA), permanecem como a terapia de primeira linha, podendo ser administrados por via oral ou tópica, dependendo da extensão da doença. Em situações de atividade moderada ou falha terapêutica aos aminosalicilatos, corticosteroides como budesonida MMX e prednisona são utilizados para indução da remissão devido ao seu potente efeito anti-inflamatório. Entretanto, seu uso prolongado deve ser evitado em razão dos efeitos adversos associados (D'AMICO *et al.*, 2024).

Nos casos de doença moderada a grave ou refratária, podem ser indicados imunomoduladores, como azatioprina e 6-mercaptopurina, principalmente para manutenção da remissão e redução da dependência de corticosteroides. Além disso, as terapias biológicas revolucionaram o manejo da RCU, destacando-se os agentes anti-TNF, como infliximabe e adalimumabe, os anti-integrinas, como vedolizumabe, e os inibidores de interleucinas, como ustecinumabe. Mais recentemente, medicamentos orais de pequenas moléculas, incluindo os inibidores da Janus quinase (JAK), como tofacitinibe, e os moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), como ozanimode, passaram a representar novas alternativas terapêuticas para pacientes com doença de difícil controle. O monito-

ramento contínuo da atividade inflamatória, incluindo exames laboratoriais e marcadores fecais, também é considerado parte essencial do tratamento moderno da retocolite ulcerativa (D'AMICO *et al.*, 2024).

Outro aspecto importante no manejo terapêutico da RCU é a individualização do tratamento conforme a gravidade da doença, resposta clínica e perfil do paciente. Estratégias atuais buscam alcançar não apenas melhora dos sintomas, mas também remissão histológica e prevenção da progressão da doença. Dessa forma, o acompanhamento multidisciplinar e o ajuste precoce da terapia contribuem significativamente para melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes (D'AMICO *et al.*, 2024).

## MICROBIOTA INTESTINAL E DISBIOSE NAS DII

As DII, representadas principalmente pela DC e pela RCU, resultam da interação entre predisposição genética, fatores ambientais, alterações imunológicas e microbiota intestinal. Atualmente, o microbioma intestinal é considerado um dos principais componentes envolvidos na fisiopatologia dessas doenças (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024).

A microbiota intestinal corresponde ao conjunto de microrganismos presentes no trato gastrointestinal, incluindo bactérias, fungos, vírus e arqueias. Já o microbioma compreende não apenas esses microrganismos, mas também seus genes, metabólitos e o ambiente em que estão inseridos (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024). Em condições fisiológicas, essa comunidade microbiana desempenha funções fundamentais para a homeostase intestinal, como metabolismo de nutrientes, síntese de vitaminas, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), proteção contra patógenos e modulação do sistema imune.

Entre os metabólitos produzidos pela microbiota, destacam-se os AGCC, especialmente acetato, propionato e butirato. O butirato atua como principal fonte energética dos colonócitos e exerce importante ação anti-inflamatória, contribuindo para manutenção da integridade epitelial, redução da permeabilidade intestinal e estímulo à produção de mucinas (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024). Além disso, metabólitos derivados do triptofano e do metabolismo dos ácidos biliares também participam da regulação imunológica intestinal.

A barreira mucosa intestinal constitui um importante mecanismo de defesa contra agentes externos e microrganismos luminais. Essa barreira é formada pela camada de muco, células epiteliais intestinais e células imunes da lâmina própria. As mucinas presentes no muco atuam como barreira física e imunológica, limitando o contato direto entre bactérias e epitélio intestinal (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024). Alterações nessas estruturas favorecem aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana, contribuindo para perpetuação da inflamação nas DII.

Nas DII ocorre um quadro de disbiose intestinal, caracterizado por alterações quantitativas e funcionais da microbiota. Em indivíduos saudáveis, predominam bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes; entretanto, pacientes com DII apresentam redução significativa da diversidade bacteriana, diminuição de bactérias com propriedades anti-inflamatórias e aumento de microrganismos pró-inflamatórios (KOSTIC *et al.*, 2014).

Entre as alterações mais frequentemente descritas estão a redução de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, além do aumento de *Enterobacteriaceae*, especialmente cepas de *Escherichia coli* aderente-invasiva (AIEC), associadas principalmente à DC (KOSTIC *et al.*, 2014). Também

foi observado aumento de espécies do gênero *Fusobacterium*, relacionadas ao processo inflamatório intestinal.

A diminuição de bactérias produtoras de butirato compromete a integridade da barreira epitelial intestinal e reduz os efeitos anti-inflamatórios dos AGCC. Simultaneamente, o aumento de bactérias gram-negativas favorece maior produção de lipopolissacarídeos (LPS), capazes de ativar receptores imunológicos e estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (FARAH *et al.*, 2025).

Além das bactérias, estudos recentes demonstram participação do microbioma e do viroma na fisiopatologia das DII. Fungos dos gêneros *Candida* e *Malassezia*, assim como bacteriófagos, parecem influenciar a resposta imunológica intestinal e modular a composição bacteriana local (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024). Apesar disso, o papel dessas populações ainda necessita de maior esclarecimento.

Outro aspecto relevante envolve a interação entre fatores genéticos e microbiota intestinal. Genes relacionados à susceptibilidade às DII, como NOD2 e ATG16L1, participam de mecanismos de reconhecimento bacteriano e autofagia. Alterações nesses genes estão associadas à redução de bactérias benéficas e maior colonização por espécies pró-inflamatórias (KOSTIC *et al.*, 2014).

Fatores ambientais também exercem influência significativa sobre a microbiota intestinal. Dietas ocidentais, ricas em gorduras saturadas, açúcares e alimentos ultraprocessados, associam-se à redução da diversidade microbiana e maior estado inflamatório intestinal. Em contrapartida, a dieta mediterrânea promove aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, redução de bactérias pró-inflamatórias e melhora da permeabilidade intestinal (FARAH *et al.*, 2025).

Devido ao papel da disbiose na fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais, estratégias terapêuticas voltadas à modulação da microbiota vêm sendo amplamente estudadas, incluindo probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal (TMF) (FARAH *et al.*, 2025). Entre elas, os probióticos apresentam resultados promissores, especialmente cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces boulardii*, associadas à redução de marcadores inflamatórios, melhora da atividade clínica e manutenção da remissão, principalmente na RCU (FARAH *et al.*, 2025).

Os prebióticos correspondem a substratos fermentáveis capazes de estimular seletivamente o crescimento de bactérias benéficas. Compostos como inulina e frutooligosacarídeos demonstraram potencial na redução da atividade inflamatória intestinal e melhora clínica em pacientes com DII (FARAH *et al.*, 2025). Já os simbióticos associam probióticos e prebióticos, buscando potencializar seus efeitos terapêuticos.

O transplante de microbiota fecal representa uma das abordagens terapêuticas mais promissoras. Esse procedimento consiste na transferência de material fecal de um doador saudável para o trato gastrointestinal do paciente, objetivando restaurar a diversidade microbiana intestinal. Estudos recentes sugerem melhora clínica, redução da necessidade de corticosteroides e diminuição de marcadores inflamatórios após TMF, embora ainda existam limitações relacionadas à segurança, padronização e seleção de doadores (FARAH *et al.*, 2025).

Além disso, novas perspectivas terapêuticas incluem uso de pós-bióticos, bacteriófagos e terapias individualizadas baseadas no perfil microbiológico do paciente. O desenvolvimento de técnicas de metagenômica, metabolômica e metatranscriptômica tem ampliado a compreensão das interações entre microbiota e sistema

imune, favorecendo o avanço da medicina de precisão nas DII (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024).

Portanto, a microbiota intestinal exerce papel fundamental na manutenção da homeostase gastrointestinal e na fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais. A disbiose intestinal contribui para alterações da barreira epitelial, ativação imunológica exacerbada e perpetuação do processo inflamatório. Embora as terapias direcionadas à microbiota apresentem resultados promissores, ainda são necessários estudos adicionais para definição de abordagens terapêuticas seguras, eficazes e individualizadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As DII constituem enfermidades crônicas e multifatoriais resultantes da interação entre predisposição genética, fatores ambientais, desregulação imunológica e alterações na microbiota intestinal, sendo a DC e a RCU seus principais representantes (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024; FARAH *et al.*, 2025). Os avanços no entendimento de sua fisiopatologia evidenciam que a disbiose intestinal exerce papel central na perda da homeostase da mucosa, favorecendo alterações da barreira epitelial, ativação persistente do sistema imune e manutenção da inflamação crônica (KOSTIC *et al.*, 2014).

Além disso, o aprimoramento dos métodos diagnósticos, associado à identificação de novos biomarcadores e ao desenvolvimento de terapias-alvo, tem possibilitado diagnóstico mais precoce, monitoramento mais preciso e tratamentos cada vez mais individualizados, contribuindo para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes (HONG & BAEK, 2024; DOLINGER *et al.*, 2024).

Embora estratégias direcionadas à modulação da microbiota, como probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal, apresentem resultados promissores, sua aplicação clínica ainda requer estudos adicionais que estabeleçam protocolos padronizados, eficácia em longo prazo e segurança para diferentes perfis de pacientes (FARAH *et al.*, 2025).

Dessa forma, o conhecimento integrado dos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos das Doenças Inflamatórias Intestinais, aliado à compreensão do papel da microbiota intestinal, representa um importante avanço para a medicina de precisão. Espera-se que futuras pesquisas possibilitem o desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes e personalizadas, favorecendo o controle da doença, a prevenção de complicações e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (JAUREGUI-AMEZAGA & SMET, 2024).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOLTE, L.A. *et al.* Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut Science*; v. 70, n. 7, p. 1287-1298, 2021.
- BRUNER, L.P. *et al.* Inflammatory bowel disease. *Primary Care Clinics in Office Practice*; v. 50, n. 2, p. 233-248, 2023.
- CHEN, Y. *et al.* Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*; v. 12, p. 761981, 2021.
- D'AMICO, F. *et al.* Practical management of mild-to-moderate ulcerative colitis: an international expert consensus. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*; v. 18, n. 8, p. 421-430, 2024.
- DANNE, C. *et al.* Neutrophils: from IBD to the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; v. 21, n. 3, p. 184-197, 2024.
- DIAS LUNARDI, J.F. *et al.* Manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico da doença de Crohn em adultos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*; v. 6, n. 10, p. 1777-1792, 2024.
- DOLINGER, M.T. *et al.* Crohn's disease. *Lancet*; v. 403, n. 10432, p. 1177-1191, 2024.
- FARAH, A. *et al.* Targeting gut microbiota dysbiosis in inflammatory bowel disease: a systematic review of current evidence. *Frontiers in Medicine*; v. 12, p. 1435030, 2025.
- HONG, S.M. & BAEK, D.H. Diagnostic procedures for inflammatory bowel disease: laboratory, endoscopy, pathology, imaging, and beyond. *Diagnostics (Basel)*; v. 14, n. 13, p. 1384, 2024.
- JARMAKIEWICZ-CZAJA, S. *et al.* Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)*; v. 13, n. 12, p. 2388, 2022.
- JAUREGUI-AMEZAGA, A. & SMET, A. The microbiome in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*; v. 13, n. 16, p. 4622, 2024.
- KATSANDEGWAZA, B. *et al.* Inflammatory bowel disease: a review of pre-clinical murine models of human disease. *International Journal of Molecular Sciences*; v. 23, n. 16, p. 9344, 2022.
- KOSTIC, A.D. *et al.* The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*; v. 146, n. 6, p. 1489-1499, 2014.
- NEURATH, M.F. *et al.* The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 10, n. 6, p. 573-592, 2025.
- PARIAN, A.M. *et al.* Management of perianal Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*; v. 118, n. 8, p. 1323-1331, 2023.
- PETAGNA L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*; v. 15, p. 23, 2020.
- SAEZ, A. *et al.* Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *International Journal of Molecular Sciences*; v. 24, n. 2, p. 1526, 2023.
- SANMARCO, L.M. *et al.* Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*; v. 611, n. 7937, p. 801-809, 2022.
- TORRES, J. *et al.* Crohn's disease. *Lancet*; v. 389, n. 10080, p. 1741-1755, 2017.
- UNGARO, R. *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet*; v. 389, n.10080, p. 1756-1770, 2017.