

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 36

DOENÇA DE CROHN: AVANÇOS TERAPÊUTICOS

FELIPE BASSANI CHACON¹
JULIA LOMBARDI PUPO¹
MANOELA ABRAHÃO FERREIRA¹
MARIA FERREIRA TANNUS¹
MARISA PAZIAN NAKAD¹
MELISSA MARIA PASSARINHO CAMARGO¹
MIRELA ALMEIDA PANHOTA¹
RAFAELA ARSELI DE OLIVEIRA¹

1. Discente - Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

Palavras-chave: Doença de Crohn; Avanços Terapêuticos; Terapias Biológicas.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica, imunomediada e de caráter progressivo, que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, apresentando manifestações clínicas heterogêneas e, em alguns casos, comprometimento extraintestinal. Sua evolução é marcada por períodos de atividade e remissão, podendo resultar em dano intestinal progressivo, complicações estruturais e necessidade de intervenções cirúrgicas, além de comprometer significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (SINGH *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da DC envolve uma complexa interação entre predisposição genética, fatores ambientais, alterações da microbiota intestinal e desregulação da resposta imunológica. A compreensão progressiva dos mecanismos envolvidos na manutenção da inflamação intestinal possibilitou a identificação de diferentes alvos terapêuticos e contribuiu para o desenvolvimento de tratamentos direcionados a vias específicas da resposta imune. Entre essas vias, destacam-se aquelas relacionadas ao fator de necrose tumoral (TNF), às integrinas e às interleucinas, especialmente IL-12 e IL-23 (SINGH *et al.*, 2021).

Historicamente, o manejo da DC esteve direcionado principalmente ao controle da atividade inflamatória e à indução da remissão clínica, utilizando corticosteroides, imunomoduladores e, posteriormente, agentes biológicos. Entretanto, uma parcela significativa dos pacientes apresenta resposta insuficiente, intolerância ou perda secundária de resposta aos tratamentos disponíveis, evidenciando a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico e desenvolver estratégias mais eficazes e seguras (GORSKI *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a expansão das terapias biológicas representou uma importante mudança no tratamento da doença de Crohn. Inicialmente, os antagonistas do TNF consolidaram-se como importantes opções para pacientes com doença moderada a grave, sendo posteriormente acompanhados pelo desenvolvimento de agentes com mecanismos de ação distintos, como antagonistas de integrinas e inibidores das vias das interleucinas. Mais recentemente, o desenvolvimento de terapias direcionadas seletivamente à IL-23 e de pequenas moléculas, incluindo os inibidores da Janus quinase (JAK), ampliou ainda mais as possibilidades terapêuticas para pacientes com diferentes perfis clínicos e históricos de exposição a tratamentos prévios (SINGH *et al.*, 2021; GORSKI *et al.*, 2025).

Paralelamente à expansão das opções farmacológicas, a crescente disponibilidade de diferentes classes terapêuticas reforçou a necessidade de uma abordagem individualizada. Evidências comparativas recentes demonstram que a eficácia das terapias avançadas pode variar conforme a exposição prévia a agentes biológicos, o perfil clínico do paciente e o mecanismo de ação do medicamento, tornando o adequado posicionamento dessas terapias um aspecto fundamental para o manejo da doença moderada a grave (SINGH *et al.*, 2025).

Diante da rápida expansão das alternativas terapêuticas e da constante atualização das evidências científicas, torna-se fundamental compreender a evolução do tratamento da doença de Crohn e o papel das terapias atualmente disponíveis. Assim, este capítulo tem como objetivo revisar os principais avanços terapêuticos no tratamento da doença de Crohn, abordando a evolução das estratégias terapêuticas, a expansão das terapias biológicas, os novos agentes direcionados à IL-23, as pequenas moléculas e as perspectivas relacionadas à individualização e à medicina personalizada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada em julho de 2026, por meio de pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed/MEDLINE, com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas acerca dos avanços terapêuticos no tratamento da doença de Crohn. Foram priorizadas publicações entre 2021 e 2025, buscando contemplar evidências recentes sobre novas estratégias farmacológicas.

Para a busca, foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados à doença e às principais modalidades terapêuticas, incluindo “*Crohn Disease*”, “*biological therapy*”, “*small molecules*”, “*IL-23 inhibitors*”, “*TNF inhibitors*” e “*JAK inhibitors*”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra, que abordassem diretamente o tratamento da doença de Crohn, com ênfase em terapias biológicas e pequenas moléculas. Foram priorizados estudos como revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos e revisões da literatura.

Foram excluídos artigos duplicados, publicações disponibilizadas exclusivamente na forma de resumo, estudos sem relação direta com a temática proposta e trabalhos que não apresentassem informações relevantes sobre as estratégias terapêuticas da doença de Crohn. Os estudos selecionados foram analisados por título, resumo e, posteriormente, por leitura integral.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e qualitativa, considerando eficácia, segurança, remissão clínica e resposta terapêutica. Os achados foram organizados de acordo com as principais classes terapêuticas, com destaque para terapias anti-TNF, inibidores das

vias IL-12/23 e IL-23, antagonistas de integritas e pequenas moléculas.

RESULTADOS

Os estudos analisados demonstraram ampliação significativa das opções terapêuticas para pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com resultados favoráveis tanto para terapias biológicas já estabelecidas quanto para agentes com mecanismos de ação mais recentes. Na metanálise em rede de Singh *et al.* (2021), que incluiu 31 ensaios clínicos randomizados, entre os pacientes sem exposição prévia a biológicos, infliximabe em monoterapia, infliximabe associado à azatioprina, adalimumabe e ustekinumabe apresentaram maior eficácia na indução da remissão quando comparados ao certolizumabe pegol. A associação infliximabe-azatioprina também foi superior ao vedolizumabe. Entre pacientes previamente expostos a biológicos, adalimumabe após perda de resposta ao infliximabe e risanquizumabe apresentaram maior probabilidade de indução da remissão em comparação ao vedolizumabe.

Evidências mais recentes ampliaram esses achados. A síntese de Singh *et al.* (2025), desenvolvida para a *American Gastroenterological Association*, composta por 28 ensaios de indução e 22 de manutenção, demonstrou evidência de moderada a alta certeza para infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe, ustekinumabe, risanquizumabe, mirikizumabe e guselcumabe na indução da remissão em pacientes sem exposição prévia a biológicos. Naqueles previamente expostos, adalimumabe, ustekinumabe, risanquizumabe, guselcumabe e upadacitinibe apresentaram evidências favoráveis, destacando-se risanquizumabe e guselcumabe em comparação ao vedolizumabe e ustekinumabe.

De forma semelhante, Gorski *et al.* (2025), em ampla metanálise em rede envolvendo

16.113 pacientes, observaram elevada probabilidade de remissão com infliximabe, além de resultados expressivos com os novos inibidores seletivos da IL-23, especialmente guselcumabe e mirikizumabe, que também estiveram associados à melhora da qualidade de vida relacionada à saúde. Entre as pequenas moléculas, os resultados foram heterogêneos e, em geral, intermediários, embora o upadacitinibe tenha se destacado entre as terapias orais. Em metanálise de rede, esse fármaco ocupou a primeira posição na manutenção da remissão clínica e esteve entre os tratamentos associados às maiores respostas precoces em pacientes previamente expostos a biológicos. Além disso, os estudos U-EXCEL, U-EXCEED e U-ENDURE demonstraram melhora significativa da qualidade de vida, da fadiga e da produtividade laboral já na quarta semana, com manutenção desses benefícios por 52 semanas. O filgotinibe apresentou bom desempenho de eficácia entre as terapias orais, porém com perfil de segurança menos favorável, enquanto amiselimode e apilimode apresentaram menores probabilidades de remissão. Assim, apesar da conveniência da administração oral e do potencial de ação rápida, a escolha dessas terapias deve considerar o equilíbrio entre eficácia, segurança e exposição prévia a biológicos.

DISCUSSÃO

A análise conjunta dos estudos evidencia uma mudança progressiva no panorama terapêutico da doença de Crohn, caracterizada pela transição de um cenário predominantemente baseado nos antagonistas do TNF para a disponibilidade de diferentes classes de terapias avançadas. Apesar dessa expansão, os resultados demonstram que os anti-TNF, particularmente o infliximabe, mantêm papel relevante

no tratamento, sobretudo em pacientes sem exposição prévia a agentes biológicos. Esse achado indica que a introdução de novos mecanismos de ação não necessariamente substitui as terapias previamente estabelecidas, mas amplia as possibilidades de escolha conforme o perfil e o histórico terapêutico de cada paciente (SINGH *et al.*, 2021; SINGH *et al.*, 2025; GORSKI *et al.*, 2025).

Ao comparar as evidências de 2021 com as publicações mais recentes, observa-se maior destaque para os inibidores seletivos da IL-23. Enquanto Singh *et al.* (2021) já identificavam resultados favoráveis com risankizumabe em pacientes previamente expostos a biológicos, estudos posteriores incorporaram outros agentes dessa classe, como guselcumabe e mirikizumabe, demonstrando resultados favoráveis na indução da remissão. Esse avanço sugere que o bloqueio seletivo da IL-23 representa uma importante estratégia no manejo da doença moderada a grave, inclusive em pacientes com histórico de falha terapêutica (SINGH *et al.*, 2025; GORSKI *et al.*, 2025).

Outro aspecto relevante é a incorporação das pequenas moléculas ao arsenal terapêutico, destacando-se o upadacitinibe, inibidor de JAK, entre as opções com evidências favoráveis em pacientes previamente expostos a terapias biológicas. Diferentemente dos agentes biológicos, o upadacitinibe atua por mecanismo intracelular e apresenta administração oral, representando uma alternativa terapêutica adicional. Entretanto, a escolha entre diferentes mecanismos não deve considerar exclusivamente rankings de eficácia, uma vez que aspectos relacionados à segurança, exposição prévia, características clínicas e preferências individuais também interferem na decisão terapêutica (SINGH *et al.*, 2025).

Dessa forma, a ampliação do arsenal disponível torna o posicionamento adequado das diferentes terapias um dos principais desafios atuais no manejo da doença de Crohn. Embora as metanálises em rede possibilitem comparações entre múltiplos tratamentos, parte dessas estimativas decorre de comparações indiretas, o que limita a determinação definitiva da superioridade de um agente sobre outro. Assim, os achados reforçam a necessidade de individualização terapêutica e de novos estudos comparativos diretos e de longo prazo, capazes de avaliar não apenas a indução e manutenção da remissão, mas também segurança, qualidade de vida e persistência da resposta terapêutica (SINGH *et al.*, 2021; SINGH *et al.*, 2025; GORSKI *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A análise das evidências demonstra que os avanços terapêuticos recentes ampliaram significativamente as possibilidades de tratamento

da doença de Crohn moderada a grave. Embora os agentes anti-TNF permaneçam relevantes e apresentem elevada eficácia, especialmente em pacientes sem exposição prévia a biológicos, a incorporação de terapias com novos mecanismos de ação, particularmente os inibidores seletivos da IL-23 e os inibidores de JAK, possibilitou novas alternativas para pacientes com falha ou perda de resposta a tratamentos prévios.

Os resultados reforçam, portanto, uma transição para um manejo mais diversificado e individualizado, no qual a escolha terapêutica deve considerar a exposição prévia, a eficácia, a segurança e as características clínicas do paciente. Entretanto, a realização de estudos comparativos diretos e o acompanhamento em longo prazo são necessários para estabelecer com maior precisão o posicionamento dessas terapias e seus impactos sustentados na evolução da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTAUABI, M. *et al.* Network meta-analysis: comparative onset of early effect of biologics and small molecules in moderately to severely active luminal Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 60, p. 124, 2024. doi: 10.1111/apt.18110.

BARBERIO, B. *et al.* Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*, v. 72, p. 264, 2023. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328052.

GHOSH, S. *et al.* Impact of upadacitinib induction and maintenance therapy on health-related quality of life, fatigue, and work productivity in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 18, p. 1804, 2024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae083.

GORSKI, D. *et al.* Biological therapy and small molecules for adults with Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Pharmacotherapy*, v. 45, p. 587, 2025. doi: 10.1002/phar.70049.

SINGH, S. *et al.* Comparative efficacy of advanced therapies for management of moderate-to-severe Crohn's disease: 2025 AGA evidence synthesis. *Gastroenterology*, v. 169, p. 1516, 2025. doi: 10.1053/j.gastro.2025.08.032.