

Perspectivas terapêuticas das doenças inflamatórias intestinais

Therapeutic perspectives of inflammatory bowel diseases

DOI:10.34117/bjdv8n12-277

Recebimento dos originais: 23/11/2022

Aceitação para publicação: 28/12/2022

Helen Laurrane Rinaldi de Freitas Alvarenga

Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Tocantins

Instituição: Universidade Federal do Tocantins

Endereço: SOFS, Quadra 12 Conjunto A, Lote 05, Guará, Brasília - DF,

CEP: 71215-261

E-mail: hl.alvarenga2@gmail.com

Ana Elisa Assad Teixeira Vargas

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - Bahia, CEP: 41150-000

E-mail: anaelisaassad@hotmail.com

Ana Paula Gomes de Oliveira Magalhães

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - Minas Gerais,

CEP: 30130-110

E-mail: apaulamaga@gmail.com

Carolina Duarte Coelho Bessas

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - Minas Gerais,

CEP: 30130-110

E-mail: carolinadcbessas@gmail.com

Clara de Moura Rachid

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, Itaúna - MG, Brasil, CEP: 35680-142

E-mail: clararachid_2007@hotmail.com

Daryelle Niesse Gomes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,

CEP: 33200-000

E-mail: ndaryelle@gmail.com

Ian Garrido Kraychete

Graduado em Medicina pela União Metropolitana de Educação e Cultura
(UNIME - UNIFAS)
Instituição: Unidade de Saúde da Família Alto do Cruzeiro, Secretaria Municipal de
Saúde de Salvador
Endereço: Rua Campo da Bola, S/N, Alto do Cruzeiro - BA, CEP: 40725-220
E-mail: ian.kraychete@gmail.com

João José de Assis Neto

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus de Governador Valadares
Endereço: Rua São Paulo, 745, Centro, Governador Valadares - MG, CEP: 35010-180
E-mail: assisneto10@gmail.com

Tiago Gonçalves de Araújo Vieira

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto
Endereço: Rua Dois, Campus Morro do Cruzeiro, S/N, Ouro Preto - MG,
CEP: 35400000
E-mail: tiagovieira770@gmail.com

RESUMO

A colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC) representam as doenças inflamatórias intestinais (DII), um grupo de condições que possuem sintomas semelhantes e levam à inflamação do trato digestivo. A CU se caracteriza por uma inflamação limitada ao intestino grosso, de caráter crônico, alternando entre períodos de remissões e recidivas. Já na DC, a inflamação pode acometer todo o trato gastrointestinal, se apresentando de forma crônica, progressiva e remitente. A patogênese de ambas as doenças não é bem definida, entretanto, existe uma associação entre a predisposição genética e a exposição a fatores ambientais. A sintomatologia das DII são semelhantes e incluem dor abdominal, náuseas e vômitos, cólicas, fezes moles ou diarreia sanguinolenta, fadiga, anemia e perda de peso. Diante da presença destes sintomas e outras informações coletadas na anamnese, é necessário a solicitação de exames específicos para a confirmação da doença, como a radiografia do trato gastrointestinal superior, endoscopia, colonoscopia e amostragens do trato gastrointestinal. Embora as DII não tenham cura, há uma variedade de tratamentos disponíveis, que possuem como objetivo a remissão da doença. O manejo medicamentoso usual, consiste no uso de aminosalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores, biológicos ou pequenas moléculas, que podem ser utilizadas em monoterapia ou associação. Entretanto, grande parte dos pacientes necessitarão de cirurgia, que possui como objetivo a conservação máxima do intestino possível, alívio das complicações e melhora da qualidade de vida. Além disso, nos últimos anos, novas terapias para as DII se desenvolveram, como terapia de aférese, microecologia intestinal melhorada, transplante de células-tronco e terapia de exossomos. Entretanto, seu uso é limitado, visto que ainda estão em protocolo de investigação.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn, colite ulcerativa, tratamento.

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) represent inflammatory bowel diseases (IBD), a group of conditions that have similar symptoms and lead to inflammation of the digestive tract. UC is characterized by chronic inflammation limited to the large intestine, alternating between periods of remission and relapses. In CD, on the other hand, the inflammation may involve the entire gastrointestinal tract and be chronic, progressive, and remittent. The pathogenesis of both diseases is not well defined, but there is an association between genetic predisposition and exposure to environmental factors. The symptoms of IBD are similar and include abdominal pain, nausea and vomiting, cramps, loose stools or bloody diarrhea, fatigue, anemia, and weight loss. Given the presence of these symptoms and other information collected in the anamnesis, it is necessary to request specific tests for the confirmation of the disease, such as x-rays of the upper gastrointestinal tract, endoscopy, colonoscopy, and sampling of the gastrointestinal tract. Although IBD cannot be cured, there are a variety of treatments available that are aimed at disease remission. The usual drug management consists of the use of aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, biologics, or small molecules, which can be used in monotherapy or in combination. However, a large number of patients will require surgery, which has as its objective the maximum possible conservation of the bowel, relief from complications, and improvement in quality of life. In addition, in recent years, new therapies for IBD have developed, such as apheresis therapy, improved intestinal microecology, stem cell transplantation, and exosome therapy. However, their use is limited as they are still in research protocol.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, treatment, ulcerative colitis.

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) representam um grupo de condições que possuem sintomas semelhantes e levam à inflamação do trato digestivo. A colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC) são as principais formas deste grupo e apresentam um curso crônico e remitente, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando os custos com a saúde. Ambas as doenças são mais prevalentes em áreas urbanas e desenvolvidas, embora sua incidência também esteja aumentando nos países em desenvolvimento (LAMB et al., 2019; SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019; COHEN; RUBIN, 2021).

A etiologia das DII ainda não está bem esclarecida, mas diversos aspectos são atribuídos à prevalência destas doenças, tais como fatores ambientais, genéticos e imunes. Apresentada, tipicamente por dor abdominal, cólicas, vômitos, diarréia sanguinolenta e fadiga, se não controlada previamente, a inflamação pode resultar em graves complicações. Embora existam diversos métodos terapêuticos, nenhuma cura está disponível atualmente. Dessa forma, as opções de tratamento se concentram na redução

da inflamação, manejo dos sintomas e melhora na qualidade de vida do paciente (OLIGSCHLAEGER et al., 2019; SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019).

As decisões de tratamento das DII são guiadas de acordo com a gravidade da doença e o risco de maus resultados. A terapêutica medicamentosa constitui a primeira escolha de tratamento e envolve corticosteroides, imunomoduladores e produtos biológicos, porém, a necessidade de cirurgia não é incomum. Além disso, na última década, houve avanço significativo das intervenções, expandindo as opções terapêuticas para as DII. Sendo assim, o gerenciamento ideal das DII envolve a adaptação e a compressão das intervenções pelos médicos em conjunto com os pacientes (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; COHEN; RUBIN, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à doença inflamatória intestinal, sobretudo sobre as formas: colite ulcerativa e a doença de Crohn.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *inflammatory bowel disease, surgery, treatment, crohn's disease, ulcerative colitis*. Foram encontrados 4397 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 18 artigos pertinentes à discussão.

4 COLITE ULCERATIVA

A colite ulcerativa é um tipo de doença inflamatória intestinal caracterizada pela inflamação da camada mucosa, que se inicia distalmente no reto e pode se estender para todo o cólon. Ou seja, há inflamação apenas do intestino grosso, enquanto o delgado fica preservado e funciona naturalmente. A CU possui o caráter crônico, alternando entre períodos de remissões e recidivas (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAM, 2019; SEGAL; LEBLANC; HART, 2021).

A incidência e prevalência da CU têm crescido nos últimos anos, em especial nos países recentemente industrializados da América do Sul, África e Sudeste Asiático. Já nas

populações desenvolvidas, estima-se que a doença afete 1,2 e 2,6 milhões de pessoas na América do Norte e na Europa, respectivamente. A faixa etária mais acometida se encontra entre os 20 aos 30 anos de vida e há uma distribuição equivalente entre o sexo masculino e feminino (KUCCHARZIK et al, 2020; SEGAL; LEBLANC; HART, 2021).

5 DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica de caráter progressivo e remitente, que gera importante impacto na morbimortalidade dos portadores. A doença acomete, geralmente, o íleo terminal, o ceco, a área perianal e o cólon, mas pode envolver qualquer região do trato gastrointestinal de forma descontínua. Além disso, a DC pode causar complicações extraintestinais e seus portadores, frequentemente, sofrem de desnutrição e comorbidades psicológicas (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; GUAN, 2019; AGRAWAL et al., 2021).

A DC afeta homens e mulheres de qualquer faixa etária, embora seja mais comum em adolescentes e adultos jovens. Sua prevalência tem aumentado ao longo dos anos e, nos Estados Unidos, estima-se que, dentre 100.000 crianças, 58 serão afetadas e, a cada 100.000 adultos, 119 a 241 serão afetados. Além disso, a raça branca e o nível de escolaridade superior também estão associados à maior ocorrência da doença (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; GUAN, 2019; AGRAWAL et al., 2021).

6 PATOGÊNESE

A patogênese das doenças inflamatórias intestinais não é bem definida, no entanto, existe uma associação entre a predisposição genética e a exposição a fatores ambientais - sobretudo pelos seus efeitos na composição do microbioma intestinal. Entretanto, para que isto resulte em uma DII, a barreira intestinal e o sistema imune natural também devem estar comprometidos (GUAN, 2019; RAMOS; PAPADAKIS, 2019).

A barreira intestinal é constituída de uma camada única de células epiteliais intestinais (IEC), que permitem a penetração seletiva de nutrientes e microorganismos. A homeostasia e o funcionamento normal do intestino depende do epitélio intacto, do peristaltismo, da produção de fatores protetores ao hospedeiro e do muco superficial. No entanto, esse epitélio íntegro é perturbado em pacientes com DII. Dessa forma, ocorre uma invasão de microrganismos no tecido, que é reconhecida pelo sistema imune inato que, por sua vez, desencadeia uma resposta inflamatória (GUAN, 2019).

Já os fatores ambientais, têm-se o tabagismo, medicamentos e alimentação. O tabagismo, embora seja protetor na CU, é prejudicial para os portadores da DC, devido ao seu efeito no microbioma. Já os medicamentos, o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides, anticoncepcionais e estatinas estão associados a um risco maior de desenvolver as DII. Por fim, uma dieta rica em alimentos gordurosos e processados também aumenta o risco das DII, enquanto uma dieta rica em fibras reduz (RAMOS; PAPADAKIS, 2019).

7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As DII são similares a outras doenças crônicas imunomediadas, como a artrite reumatóide, sendo marcada por períodos de remissão, intercalados com períodos de exacerbação aguda. Durante o curso da doença, sintomas como dor abdominal, náuseas e vômitos, cólicas, fezes moles ou diarreia sanguinolenta, fadiga, anemia e/ou perda de peso podem se manifestar, em consonância com o período exacerbação ou remissão dessa doença (OLIGSCHLAEGER et al., 2019).

A CU é limitada ao intestino grosso e está envolvida num processo inflamatório superficial e a gravidade da apresentação clínica baseia-se na extensão do processo da doença. A colite normalmente começa no reto e pode ser continuamente estendida ao íleo terminal, sendo, assim, denominada ileíte de retrolavagem. Os seus sintomas variam de desconforto abdominal leve, a movimentos intestinais dolorosos e cólicas abdominais. Além disso, uma alta taxa de anemia é observada em pacientes com CU, como resultado da inflamação, juntamente à perda crônica de sangue nas fezes (MOAZZAMI; MOAZZAMI; REZAEI, 2019).

Em quase todos os casos de CU, há inflamação da região anorretal (também conhecida como proctite), resultando em tenesmo, que é a urgência de defecação, mesmo sem presença de fezes. Em formas mais graves, também pode ocorrer a pancolite, em que há inflamação envolvendo todo o cólon (MOAZZAMI; MOAZZAMI; REZAEI, 2019).

Ao contrário da CU, a DC é caracterizada por natureza descontínua e transmural, com uma inflamação que se estende da mucosa à serosa, podendo afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. Os pacientes podem apresentar uma tríade de dor abdominal, perda de peso e diarreia. Sendo esta, geralmente, em grande volume, intermitente e não sanguinolenta - dependendo de qual parte do intestino delgado ou grosso é envolvida. Além disso, pode haver má absorção, devido à inflamação do trato intestinal, sobretudo o íleo terminal e cólon ascendente (MOAZZAMI; MOAZZAMI; REZAEI, 2019).

Outros sintomas comuns da DC são vômitos persistentes e fortes dores abdominais, que são causadas por pequenas estenoses intestinais envolvendo o piloro ou duodeno. Complicações perianais, como fístulas, abscessos abdominais e estenoses intestinais, também são comumente vistos na DC (MOAZZAMI; MOAZZAMI; REZAEI, 2019).

Outro ponto importante são as manifestações extraintestinais (MEI) da DII, as quais incluem os quatro seguintes sistemas orgânicos: sistema musculoesquelético (artrite, espondiloartropatia), olhos (episclerite, uveíte), pele (pioderma gangrenoso, eritema nodoso, estomatite) e sistema hepatobiliar (colangite esclerosante primária). Sendo que, essas manifestações podem ou não ser paralelas à atividade da doença intestinal. Enquanto o eritema nodoso, a episclerite e a artrite tipo 1 estão tipicamente associados à atividade da doença, a espondiloartropatia e a artrite tipo 2 não se correlacionam (GREUTER; VAVRICKA, 2019; MOAZZAMI; MOAZZAMI; REZAEI, 2019).

8 DIAGNÓSTICO

A partir dos achados clínicos obtidos durante a anamnese, além das informações coletadas no exame físico, é possível suspeitar das DII. Dessa forma, é necessário a solicitação de exames específicos para a sua investigação, sendo indicados a radiografia do trato gastrointestinal superior, endoscopia, colonoscopia e amostragens do trato gastrointestinal. Além disso, é importante a solicitação de exames parasitológicos de fezes para descartar hipóteses diagnósticas relacionadas a outros quadros infecciosos (KELSEN; RUSSO; SULLIVAN, 2019).

A colonoscopia com ileoscopia permite a visualização direta do cólon, do íleo terminal e possibilita a realização de biópsias, sendo que, quando há suspeita de DII, duas amostras de biópsia devem ser coletadas de cinco locais diferentes do íleo e do reto. Assim, a combinação de características endoscópicas e histológicas auxiliam na realização do diagnóstico. A colonoscopia, no geral, é um procedimento que não apresenta eventos adversos, mas pacientes que com colite grave e megacólon tóxico são indicados a sigmoidoscopia flexível (SPICELAND; LODHIA, 2018).

Desse modo, como as DII são divididas principalmente em CU e DC, a endoscopia é essencial para diferenciá-las. Achados endoscópicos descritos na CU incluem eritema, edema, perda de vascularização, granularidade, erosões, úlceras e pseudopólipos, sendo importante destacar que, pacientes com CU em tratamento, podem ter inflamação

irregular e preservação retal. Já a DC, na endoscopia, apresenta úlceras aftosas, paralelepípedos e lesões descontínuas. A gastroduodenoscopia de esôfago (GE) não é recomendada em pacientes adultos com suspeita de DII, embora o acometimento do trato gastrointestinal superior esteja presente em até 16% dos pacientes com DC. No entanto, a GE é mais indicada para a classificação da DII, caso o paciente ainda não a tenha. Nesse sentido, os achados endoscópicos da DC do trato gastrointestinal superior envolvem úlceras aftosas, estenoses, fístulas e eritema. Ademais, com a suspeita de acometimento do trato superior, é preciso também a realização de pelo menos duas biópsias do esôfago, estômago e duodeno (SPICELAND; LODHIA, 2018).

9 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento farmacológico das DII visa a remissão precoce da doença, bem como a sua manutenção. O mesmo é guiado pela idade do paciente, comorbidades, severidade da doença e o risco de complicações severas. A terapia tem por objetivo tratar o processo inflamatório e suas complicações, incluindo principalmente aminosalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores, biológicos e pequenas moléculas (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; CAI; WANG; LI, 2021; NAKASE et al., 2021).

Os aminosalicilatos, representados, principalmente, pela sulfasalazina e outras drogas com ácido 5-aminossalícilico (5-ASA), são a terapia padrão para os casos de CU leve a moderadamente ativos. Entretanto, para a DC, seu uso ainda é controverso. Utilizados na dosagem de 2 a 3g por dia, esta classe de medicamentos atua na interferência do metabolismo do ácido araquidônico, na eliminação de espécies reativas de oxigênio e na produção de citocinas. Já quanto aos seus efeitos adversos, o de maior relevância é a nefrotoxicidade, mas flatulência, náuseas, dor abdominal, diarreia e cefaléia também podem ocorrer (LAMB et al., 2019; CAI; WANG; LI, 2021).

Os corticoides podem, também, induzir a remissão dos sintomas das DII, sendo uma opção de tratamento para pacientes com CU que não responderam a mesalazina dentro de 2 a 4 semanas, bem como para pacientes com DC leve a moderada, especialmente com lesões extensas. Seu mecanismo de ação consiste na interação dos seus receptores com fatores de transcrição pró-inflamatórios específicos que recrutam complexos co-ativadores para inibir a transcrição de genes inflamatórios. Entretanto, a corticoterapia sistêmica pode ter efeitos colaterais como infecções oportunistas, diabetes mellitus, hipertensão, osteoporose, entre outros (CAI; WANG; LI, 2021).

Os imunomoduladores são representados pela tiopurinas (TPs), metotrexato (MTX), inibidores de calcineurina e inibidores da Janus Kinase (JAK). As tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina) atuam nas DII controlando a inflamação através da inibição da proliferação e ativação de linfócitos T. Foi mostrado que a azatioprina apresenta efeitos similares tanto na DC, quanto na CU, reduzindo hospitalizações e necessidade de cirurgia. No entanto foram evidenciados diversos efeitos colaterais como: supressão da medula óssea, lesão hepática e intolerância gastrointestinal (CAI; WANG; LI, 2021).

Já os biológicos incluem inibidores de citocinas pró-inflamatórias e antagonistas das integrinas. Os anticorpos monoclonais anti-TNF- α (Infliximab e Adalimumab) atuam inibindo os efeitos inflamatórios da TNF. O Infliximab pode ser utilizado para pacientes que não respondem bem aos corticoides e aos alérgicos à estes, tendo sido demonstradas boas respostas na CU e na DC. Outro anticorpo monoclonal é o Golimumab, eficaz em pacientes com CU de moderada à severa e DC sem resposta ao tratamento tradicional. Já a terapia com anti-IL-12/23 (Ustekinumab, Mirikizumab, Risankizumab) foi proposta por estudos que sugerem que essas interleucinas participam da indução e manutenção da inflamação intestinal. Além disso, a terapêutica com anti-integrinas (Vedolizumab, Etrolizumab, Carotegrast Methyl-AJM300, PF-00547659) foi estimulada por conta da expressão aumentada das moléculas de adesão celular de endereçamento da mucosa e do grau de infiltração de células $\alpha 4\beta 7$ no trato intestinal de pacientes com DII. Os estudos destes medicamentos validam sua indicação principalmente nas formas moderada à severa das DII (CAI; WANG; LI, 2021).

Por fim, o tratamento para DII com pequenas moléculas absorvidas por via oral tem sido alvo de diversos estudos pela comodidade da via de administração. Entre essas terapias têm-se os inibidores da JAK, Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib, Deucravacitinib, Ozanimod e Etrasimod. Essas moléculas trabalham interagindo com interleucinas pró-inflamatórias e modulando o sistema imune, o que resulta em desfechos favoráveis em pacientes com DC e CU de grau moderado à severo (CAI; WANG; LI, 2021).

10 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A primeira opção terapêutica para as DII ainda é o tratamento medicamentoso, todavia cerca de 25% a 30% dos pacientes com colite ulcerativa e até 57% dos pacientes com DC necessitarão de algum procedimento cirúrgico ao longo da vida. Sendo que,

medidas preventivas para DII atenuam as possíveis complicações e, conseqüentemente, reduzem possíveis indicações cirúrgicas. Além disso, com o aumento do arsenal e da eficácia de terapias biológicas, a necessidade de cirurgia tem se apresentado cada vez mais tarde (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; LIU; EISENSTEIN, 2021).

Os procedimentos cirúrgicos devem sempre ter sua indicação discutida por uma equipe multidisciplinar, visto que podem ser realizados quando a qualidade de vida do paciente com DII foi gravemente afetada pela própria condição, quando os efeitos colaterais dos medicamentos não são mais tolerados ou quando o quadro clínico do paciente continua evoluindo mesmo com o uso da terapia farmacológica. Além disso, em casos de urgência há indicação absoluta para o tratamento cirúrgico. Na colite ulcerativa as indicações mais comuns de operação urgente são: colite fulminante, megacólon tóxico, hemorragia descontrolada, perfuração e falha de medicação. Enquanto na DC as indicações mais comuns de urgência são obstrução e perfuração intestinal, sangramento descontrolado, fístula e abscesso (SPINELLI et al., 2018; VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; LIU; EISENSTEIN, 2021).

A cirurgia de reconstrução da bolsa pélvica, RPC-IPAA, é o procedimento cirúrgico padrão para pacientes com CU. Esse procedimento se trata de um dos maiores avanços no tratamento cirúrgico da CU e permite a excisão e remoção de todo o cólon doente, mantendo a continuidade do intestino, continência/defecação fecal transanal. Todavia, não é possível manter a bolsa em todos os pacientes devido a complicações e, nesses casos, a ileostomia terminal permanente pode ser necessária. Na DC, as ressecções precoces segmentares estão indicadas em casos de pacientes com doença restrita à região ileocecal que desejam minimizar os efeitos adversos da terapia medicamentosa, sendo que a dilatação endoscópica com balão é uma alternativa à ressecção para o tratamento de estenoses fibróticas (VEAUTHIER; HORNECKER, 2018; M'KOMA, 2022).

Tanto na CU, quanto na DC, a cirurgia tornou-se cada vez menos invasiva e deve ser indicada individualmente de acordo com o quadro clínico de cada paciente. Os procedimentos são realizados para remover uma porção afetada do trato gastrointestinal, podendo envolver uma seção do intestino ou um órgão inteiro, como o cólon e/ou reto. Ambas as doenças não são completamente curadas com a cirurgia, pois a inflamação pode aparecer adjacente ao local retirado, mesmo que essa parte esteja saudável anteriormente, além de haver uma alta recorrência de sintomas intestinais de longo prazo (desconforto abdominal, dor e constipação) após a ressecção cirúrgica. Dessa forma, os principais objetivos do tratamento cirúrgico são conservar o máximo de intestino possível, aliviar

as complicações e ajudar o paciente a obter uma melhor qualidade de vida (SPINELLI et al., 2018; LIU; EISENSTEIN, 2021; M'KOMA, 2022)

11 NOVAS TERAPIAS

Nos últimos anos, novas terapias para as DII se desenvolveram, entretanto, são utilizadas com certa limitação, uma vez que ainda estão em protocolos de investigação, pois suas repercussões a longo prazo não são muito evidentes até o momento. As principais novas terapias incluem a terapia de aférese (GMA), microecologia intestinal melhorada, transplante de células-tronco e terapia de exossomos (CAI; WANG; LI, 2021).

O mecanismo de ação da terapia com aférese é reduzir a resposta inflamatória local absorvendo leucócitos, como granulócitos, monócitos e linfócitos no sangue. Este novo tratamento mostrou-se, em alguns estudos, eficaz na remissão da CU e da DC, sendo que as metanálises evidenciaram que a aférese foi mais efetiva na remissão clínica em pacientes com CU ativa do que os corticosteróides. Além disso, uma análise recente revelou que quase 80% dos pacientes com colite ulcerativa obtiveram remissão clínica após o tratamento com GMA. Apesar disso, mais estudos são necessários, uma vez que evidências para a eficácia da terapia com aférese ainda são limitadas (CAI; WANG; LI, 2021).

Antibióticos, probióticos, prebióticos, pós-bióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal (FMT) são formas terapêuticas para a DII, já que melhoram a microecologia intestinal e a ocorrência de DII está intimamente relacionada ao desequilíbrio desta. Estudos concluíram que antibióticos orais pré-operatórios são muito importantes para pacientes com Doença de Crohn. Entretanto, a eficácia destes medicamentos na remissão da DC pode não ser significativa. Ademais, as evidências sobre o uso dos antibióticos na CU são deficientes (CAI; WANG; LI, 2021).

Já os probióticos, os prebióticos e os simbióticos têm apresentado benefícios na DII, principalmente na CU. Esses três medicamentos em combinação com drogas convencionais foram superiores às drogas convencionais isoladas. Além disso, os probióticos parecem ser seguros e bem tolerados. O FMT, por sua vez, transplanta a micromicrobiota das fezes de doadores saudáveis para o trato gastrointestinal de pacientes com distúrbios no seu microbioma intestinal. O consenso australiano sobre o uso da FMT reconheceu a sua eficácia na indução da remissão em pacientes CU leve a moderada.

Entretanto, a eficácia a longo prazo e a segurança são desconhecidas sendo essenciais estudos para fornecer dados a respeito (CAI; WANG; LI, 2021).

O transplante de células-tronco é capaz de regenerar o tecido lesado e restaurar funções do tecido, possibilitando a integridade da barreira mucosa intestinal em pacientes com DII. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o mais utilizado devido a sua viabilidade na prática clínica. Um estudo europeu em pacientes com DC refratária grave mostrou que 68% dos pacientes tiveram remissão completa ou melhora significativa dos sintomas após o tratamento com TCTH. No entanto, a segurança e a eficácia a longo prazo do TCTH no tratamento da DII também exigem mais investigações (CAI; WANG; LI, 2021).

Por fim, a terapia com exossomos no tratamento da DII também vem sendo investigada. Os exossomos são microvesículas liberadas por várias células e estão envolvidos na regulação imunológica, reparo e regeneração tecidual. Estudos relataram que exossomos produzidos por células dendríticas tratadas com IL-10 inibiram a CU de camundongos. Desse modo, estudos clínicos e em animais são necessários para verificar a eficácia dos exossomos na DII antes do seu uso clínico (CAI; WANG; LI, 2021).

12 CONCLUSÃO

A incidência das DII está rapidamente aumentando, o que a torna um problema de saúde à medida que impacta drasticamente a vida dos pacientes. O diagnóstico e o tratamento devem ser individualizados para cada paciente e a sua realização de forma precoce é essencial para trazer bons resultados e minimizar as complicações. Embora ainda não haja cura para estas doenças, na última década, as opções terapêuticas se desenvolveram de forma substancial, de forma que os próximos anos serão promissores para os médicos e pacientes.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, M. et al. **Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists.** *Gastroenterology*, v. 161, n. 1, p. 47–65, jul. 2021.

CAI, Z.; WANG, S.; LI, J. **Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review.** *Frontiers in Medicine*, v. 8, 20 dez. 2021.

COHEN, N. A.; RUBIN, D. T. **New targets in inflammatory bowel disease therapy: 2021.** *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 37, n. 4, p. 357–363, jul. 2021.

GREUTER, T.; VAVRICKA, S. R. **Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics, and pathogenesis.** *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, v. 13, n. 4, p. 307–317, 20 fev. 2019.

GUAN, Q. **A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Immunology Research*, v. 2019, p. 1–16, 1 dez. 2019.

KELSEN, J. R.; RUSSO, P.; SULLIVAN, K. E. **Early-Onset Inflammatory Bowel Disease.** *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 39, n. 1, p. 63–79, fev. 2019.

KUCHARZIK, T. et al. **Colitis ulcerosa-diagnostische und therapeutische algorithmen.** *Dtsch Arztebl Int*, v. 117, n. 33-34, p. 564-74, 2020.

LAMB, C. A. et al. **British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.** *Gut*, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, 27 set. 2019.

LIU, S.; EISENSTEIN, S. **State-of-the-art surgery for ulcerative colitis.** *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 406, n. 6, p. 1751–1761, 28 ago. 2021.

M'KOMA, A. E. **Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview.** *Medicina*, v. 58, n. 5, p. 567, 21 abr. 2022.

NAKASE, H. et al. **Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020.** *Journal of Gastroenterology*, v. 56, n. 6, p. 489–526, 22 abr. 2021.

OLIGSCHLAEGER, Y. et al. **Inflammatory Bowel Disease: A Stressed "Gut/Feeling".** *Cells*, v. 8, n. 7, p. 659, 30 jun. 2019.

RAMOS, G. P.; PAPADAKIS, K. A. **Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases.** *Mayo Clinic Proceedings*, v. 94, n. 1, p. 155–165, jan. 2019.

SEGAL, J. P.; LEBLANC, J.F.; HART, A. L. **Ulcerative colitis: an update.** *Clinical Medicine*, v. 21, n. 2, p. 135, 2021.

SEYEDIAN SS;NOKHOSTIN F;MALAMIR MD. **A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease.** *Journal of medicine and life*, v. 12, n. 2, 2019.

SPICELAND, C. M.; LODHIA, N. **Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 35, p. 4014–4020, 21 set. 2018.

SPINELLI, A. et al. **Can Surgery for Inflammatory Bowel Disease be Personalized?** *Current Drug Targets*, v. 19, n. 7, p. 798–804, 25 abr. 2018.

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's Disease: **Diagnosis and Management.** *American Family Physician*, v. 98, n. 11, p. 661–669, dez. 2018.