

**TERAPIAS BIOLÓGICAS E PEQUENAS MOLÉCULAS NA DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DOS AVANÇOS RECENTES**

BIOLOGICAL THERAPIES AND SMALL MOLECULES IN INFLAMMATORY
BOWEL DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW
OF RECENT ADVANCES

TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA
DE LOS AVANCES RECIENTES

Bruno César Cavalcante do Espírito Santo

Orientador: Pof. Dr Juciano Silva Passos

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), compostas principalmente pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), são condições crônicas multifatoriais, marcadas por inflamação persistente no trato gastrointestinal e sintomas debilitantes como dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso. O tratamento convencional segue a estratégia step up, que introduz progressivamente aminosalicilatos, corticosteroides e imunossupressores. Contudo, essa abordagem mostra eficácia limitada em pacientes com doença moderada a grave, além de riscos de efeitos adversos que comprometem a adesão. Nos últimos anos, o desenvolvimento de terapias biológicas revolucionou o manejo da DII, ao atuar em alvos inflamatórios específicos, como TNF- α , integrinas e interleucinas. Paralelamente, pequenas moléculas, como os inibidores de JAK, surgem como alternativas inovadoras por seu perfil farmacológico diferenciado e administração oral. Apesar do impacto positivo na indução e manutenção da remissão clínica, persistem desafios como alto custo, variabilidade de resposta entre pacientes e questões de segurança em longo prazo. Esta revisão integrativa reuniu publicações recentes (2019–2025) e analisou quatro artigos relevantes. Os principais resultados apontam: eficácia da terapia biológica combinada em até 60% de pacientes pediátricos refratários; redução significativa de riscos clínicos e eventos graves com fármacos ativos em comparação ao placebo; potencial da TL1A como alvo terapêutico emergente; e benefícios de estratégias nutricionais, sobretudo em pediatria, como complemento ao tratamento farmacológico. Conclui-se que, embora as novas terapias representem um avanço concreto, ainda há necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, estudos de custo-efetividade e desenvolvimento de

biomarcadores, visando ampliar a personalização, a segurança e a acessibilidade no manejo da DII.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; terapia biológica; pequenas moléculas; tratamento; revisão integrativa.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD), mainly Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic multifactorial conditions characterized by persistent inflammation of the gastrointestinal tract and debilitating symptoms such as abdominal pain, chronic diarrhea, and weight loss. Conventional treatment follows the step-up approach, introducing aminosalicylates, corticosteroids, and immunosuppressants progressively. However, this strategy shows limited effectiveness in moderate-to-severe cases, in addition to adverse effects that may compromise adherence. In recent years, the development of biological therapies has revolutionized IBD management by targeting specific inflammatory pathways, such as TNF- α , integrins, and interleukins. At the same time, small molecules, such as JAK inhibitors, have emerged as innovative alternatives due to their differentiated pharmacological profile and oral administration. Despite their positive impact on induction and maintenance of clinical remission, challenges remain regarding high cost, variability of response among patients, and long-term safety issues. This integrative review gathered recent publications (2019–2025) and analyzed four relevant articles. Main findings include: effectiveness of combined biologic therapy in up to 60% of refractory pediatric patients; significant risk reduction of clinical worsening and severe events with active drugs compared to placebo; the potential of TL1A as an emerging therapeutic target; and benefits of nutritional strategies, particularly in pediatrics, as a complement to pharmacological therapy. It is concluded that although these new therapies represent a concrete advance, further multicenter clinical trials, cost-effectiveness studies, and biomarker development are needed to expand personalization, safety, and accessibility in IBD management.

Keywords: Inflammatory bowel disease; biologic therapy; small molecules; treatment; integrative review.

RESUMEN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), representadas principalmente por la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa idiopática (CU), son condiciones crónicas multifactoriales caracterizadas por inflamación persistente en el tracto gastrointestinal y síntomas debilitantes como dolor abdominal, diarrea crónica y pérdida de peso. El tratamiento convencional sigue la estrategia step up, con introducción progresiva de aminosalicilatos, corticosteroides e inmunosupresores. Sin embargo, esta aproximación muestra eficacia limitada en casos moderados a graves y presenta riesgos de efectos adversos que afectan la adherencia. En los últimos años, las terapias biológicas han transformado el manejo de la EII al actuar sobre blancos inflamatorios específicos, como TNF- α , integrinas e interleucinas. Paralelamente, moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, surgen como alternativas innovadoras gracias a su perfil farmacológico diferenciado y administración oral. No obstante, persisten desafíos relacionados con el alto costo, la variabilidad de respuesta entre pacientes y la seguridad a largo plazo. Esta revisión integrativa reunió publicaciones recientes (2019–2025) y analizó cuatro artículos relevantes. Entre los principales hallazgos destacan: la eficacia de la terapia biológica combinada en hasta 60% de pacientes pediátricos refractarios; la reducción significativa de riesgos clínicos y eventos graves con fármacos activos en comparación con placebo; el potencial de TL1A como blanco terapéutico emergente; y los beneficios de estrategias nutricionales, especialmente en pediatría, como complemento al tratamiento farmacológico. Se concluye que, aunque estas nuevas terapias representan un avance concreto, aún son necesarios ensayos clínicos multicéntricos, estudios de costo-efectividad y desarrollo de biomarcadores, con el fin de ampliar la personalización, la seguridad y la accesibilidad en el manejo de la EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; terapia biológica; moléculas pequeñas; tratamiento; revisión integrativa.

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), constituem condições crônicas de etiologia multifatorial, caracterizadas por processos inflamatórios persistentes no trato gastrointestinal que resultam em sintomas debilitantes, como dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso (Fróes, 2012; Breitenbach *et al.*, 2024). Tradicionalmente, o tratamento dessas doenças seguiu a estratégia conhecida como step up, baseada na introdução progressiva de fármacos de maior potência aminosalicilatos, corticosteroides e imunossupressores conforme a falha terapêutica em etapas anteriores (Fróes, 2012). Contudo, esse modelo apresenta limitações, sobretudo em pacientes com doença moderada a grave, nos quais a resposta é frequentemente insatisfatória e os efeitos adversos podem comprometer a adesão.

Nas últimas décadas, houve um avanço significativo com a introdução das terapias biológicas, em especial os anticorpos monoclonais, que revolucionaram o manejo da DII ao direcionar a resposta inflamatória por meio da inibição de alvos específicos, como TNF- α , integrinas e interleucinas (Breitenbach *et al.*, 2024).

Além disso, pequenas moléculas, como os inibidores de JAK, vêm emergindo como alternativas promissoras devido à administração oral e ao perfil farmacológico diferenciado (Fróes, 2012). Apesar dos avanços, persistem desafios relacionados à variabilidade de resposta entre pacientes, à segurança em longo prazo e ao alto custo das terapias biológicas (Breitenbach *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, surge o problema de pesquisa: embora as terapias biológicas e as novas pequenas moléculas demonstrem eficácia no tratamento da DII, ainda não está completamente esclarecido como esses avanços recentes podem ser otimizados para melhorar a remissão clínica sustentada, a qualidade de vida dos pacientes e a acessibilidade no contexto dos sistemas de saúde.

O presente estudo tem como objetivos revisar integrativamente os avanços recentes nas terapias biológicas e pequenas moléculas para o tratamento da DII, comparar a eficácia e a segurança dessas abordagens em relação às terapias convencionais, identificar os principais desafios relacionados à adesão, custo e personalização terapêutica e apontar perspectivas futuras para o manejo clínico.

A justificativa para esta pesquisa baseia-se no crescente interesse pela utilização de terapias biológicas e pequenas moléculas, dado seu impacto positivo na indução e manutenção da remissão clínica, na redução de complicações e na melhora da qualidade de vida (Breitenbach *et al.*, 2024).

No entanto, os efeitos adversos, a possibilidade de perda de resposta e os elevados custos ainda limitam sua aplicabilidade universal, especialmente em países com restrições orçamentárias. Assim, uma revisão integrativa sobre os avanços recentes mostra-se fundamental para orientar a prática clínica, apoiar decisões em políticas públicas de saúde e promover tratamentos mais eficazes, seguros e acessíveis para pacientes com DII.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), que incluem a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), são enfermidades crônicas caracterizadas por inflamação recorrente do trato gastrointestinal. Sua etiopatogenia envolve interações complexas entre fatores genéticos, imunológicos, microbiota intestinal e ambiente, resultando em respostas inflamatórias desreguladas (Silva *et al.*, 2010; Feuerstein; Cheifetz, 2017).

Tradicionalmente, o tratamento baseava-se em aminosalicilatos, corticosteroides e imunossupressores. Contudo, esses fármacos apresentam eficácia limitada, com alta taxa de refratariedade e eventos adversos significativos, o que impulsionou a busca por terapias mais específicas e seguras (Seyedian *et al.*, 2019).

Nas últimas décadas, os agentes biológicos revolucionaram o manejo da DII. Esses fármacos são anticorpos monoclonais que atuam em alvos moleculares específicos do processo inflamatório, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as integrinas e as interleucinas. Os anti-TNF, como infliximabe e adalimumabe, foram os primeiros a demonstrar eficácia clínica, induzindo e mantendo a remissão em pacientes moderados a graves (Feuerstein; Cheifetz, 2017).

Posteriormente, surgiram terapias mais seletivas, como vedolizumabe, que bloqueia a migração de linfócitos para o intestino, e ustecinumabe, que inibe as interleucinas 12 e 23, ampliando as opções para pacientes intolerantes ou resistentes ao anti-TNF (Bourgonje *et al.*, 2020). Paralelamente, emergiram as pequenas moléculas, que se diferenciam dos biológicos por serem compostos sintéticos de administração oral, com mecanismo de ação intracelular. Entre elas, destacam-se os inibidores da Janus quinase (JAK), como tofacitinibe e upadacitinibe, que modulam a transdução de sinais pró-inflamatórios mediados por citocinas (Tian *et al.*, 2017).

Outra classe promissora são os moduladores do receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P), como ozanimode, que regulam o tráfego linfocitário, reduzindo a inflamação intestinal (Basílio; Santos; Branco, 2021). Essas moléculas têm a vantagem de administração oral e rápida ação, representando alternativas importantes para pacientes refratários às terapias convencionais e biológicas.

Apesar dos avanços, ainda existem desafios. As terapias biológicas podem perder eficácia ao longo do tempo devido à formação de anticorpos anti-fármaco, exigindo monitoramento terapêutico e estratégias combinadas. Já as pequenas moléculas, embora promissoras, apresentam preocupações relacionadas à segurança, como risco de infecções e eventos tromboembólicos (Bourgonje *et al.*, 2019).

Nesse sentido, estudos recentes destacam também o papel do estresse

oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias na progressão da DII, sugerindo que novas terapias, incluindo antioxidantes, possam atuar como adjuvantes no manejo dessas doenças (Vasconcelos; Rodrigues Júnior, 2023). Assim, a tendência atual é a personalização terapêutica, considerando perfis genéticos, biomarcadores e fatores clínicos, para otimizar resultados e minimizar riscos.

3 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir, descrever e analisar criticamente publicações científicas recentes que investigam o uso de terapias biológicas e pequenas moléculas no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII). A escolha por esse tipo de revisão justifica-se por sua abrangência metodológica e pela possibilidade de integrar diferentes perspectivas teóricas e empíricas, oferecendo uma visão ampla e atualizada sobre os avanços terapêuticos, os mecanismos de ação, a eficácia clínica e o perfil de segurança das intervenções farmacológicas estudadas.

A busca pelos artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores “inflammatory bowel disease”, “biological therapy”, “small molecules”, “advanced therapy” e “clinical efficacy”, combinados entre si por meio do operador booleano “AND”, sendo adotados termos baseados no vocabulário MeSH (Medical Subject Headings) para garantir padronização terminológica e abrangência da pesquisa. Foram incluídos estudos publicados entre 2019 e 2025, com acesso aberto e texto completo disponível, nos idiomas inglês, português ou espanhol, priorizando artigos originais, ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas que abordassem intervenções terapêuticas com biológicos e pequenas moléculas em pacientes com DII, incluindo avaliação de eficácia, segurança, resposta clínica, biomarcadores e impactos na qualidade de vida.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, artigos duplicados, estudos com

foco exclusivamente experimental em modelos animais sem correlação clínica, bem como publicações cujo tema não estivesse diretamente relacionado à aplicação de terapias biológicas ou pequenas moléculas na DII, de modo a assegurar a relevância e adequação dos conteúdos para a análise crítica.

Após a triagem inicial, os estudos selecionados foram organizados em planilha para extração de dados, incluindo autores, ano de publicação, país de realização, tipo de estudo, população avaliada, intervenções terapêuticas, principais achados clínicos, desfechos de eficácia e segurança e implicações para a prática clínica. A análise foi conduzida de forma crítica e integrativa, possibilitando identificar convergências e divergências entre os achados, lacunas na literatura e potenciais caminhos para futuras pesquisas, especialmente no que se refere à personalização do tratamento, estratégias combinadas e novas moléculas em desenvolvimento.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram selecionados quatro artigos científicos que abordam o uso de terapias biológicas e pequenas moléculas no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII) conforme os objetivos propostos. Utilizando-se dos descritores “inflammatory bowel disease”, “biological therapy”, “advanced therapy combinados pelo operador booleano “AND”, com o filtro de 2019 a 2025, foram encontrados 275 artigos. Desses, apenas 214 eram de livre acesso. Aplicando-se os critérios de exclusão, 04 artigos foram selecionados para análise.

A fim de facilitar a análise e a organização das informações, os artigos foram sistematizados em uma tabela (Tabela1). Essa estruturação permitiu uma leitura crítica e comparativa dos dados, contribuindo para a construção dos resultados e discussões da presente revisão narrativa.

Tabela 1 - Artigos selecionados para análise

AUTOR / DATA	OBJETO DO ESTUDO	MÉTODO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Penagini et al., 2023	Terapia biológica dupla (DBT) e pequenas moléculas em DII pediátrica	Revisão sistemática (2000–2023) de relatos, séries de casos e estudos retrospectivos	13 estudos incluídos. DBT mostrou resposta clínica de até 60% em pacientes refratários. Eventos adversos geralmente leves; necessidade de mais evidências.
Din et al., 2024	Riscos do uso de placebo em ensaios clínicos de DII	Revisão sistemática + meta-análise de 47 ensaios (20.987 adultos)	Placebo associado a maior risco de piora clínica e eventos graves. Drogas ativas reduziram risco de agravamento (RR 0,48), infecção grave (RR 0,67) e eventos tromboembólicos (RR 0,45). Recomenda-se cautela no uso de placebo.
Solitano et al., 2024	Inibição de TL1A como alvo terapêutico para DII e fibrose intestinal	Revisão crítica da literatura + dados de ensaios clínicos em andamento (fase 1 e 2)	TL1A regula imunidade adaptativa e inata, além de processos fibróticos. Ensaios com anti-TL1A (PF-06480605, PRA023, TEV-48574) mostram eficácia em induzir remissão em UC e potencial em CD, com bom perfil de segurança. TL1A surge como alvo promissor para tratamento da inflamação e fibrose.
Reznikov & Suskind, 2023	Papel das terapias nutricionais na DII (CD e UC)	Revisão de estudos clínicos sobre dietas (EEN, PEN+CDED, SCD, FODMAP, Mediterrânea)	EEN induz remissão em até 80% de crianças com CD, com cicatrização mucosa superior a corticoides. CDED + PEN mostrou taxas de remissão semelhantes à EEN, mas maior adesão. Dietas de exclusão (SCD, FODMAP, MD) podem melhorar sintomas, inflamação e qualidade de vida, mas exigem mais estudos para longo prazo.

Fonte: Elaboração pelo autor (2025).

Na análise quantitativa dos cinco artigos incluídos, observa-se que a grande maioria corresponde a revisões, representando 80% da amostra (quatro artigos). Entre elas, duas são revisões narrativas, que sintetizam achados recentes sobre terapias nutricionais e novas estratégias imunológicas, e duas são revisões sistemáticas, com maior rigor metodológico.

Apenas um artigo (20%) apresentou uma meta-análise, englobando 47 ensaios clínicos randomizados e quase 21 mil pacientes, configurando-se como a evidência de maior robustez entre os trabalhos analisados. Importante destacar que

nenhum dos artigos consistiu em ensaio clínico primário publicado no período, embora alguns revisem resultados preliminares de estudos em andamento, como os de fase 1 e 2 com anti-TL1A.

Quanto à população estudada, os trabalhos variam em abrangência. A revisão sistemática de Penagini *et al.* (2023) reuniu 13 estudos pediátricos de pacientes refratários, relatando taxas de resposta clínica de até 60% em uso de terapias biológicas combinadas. Já a meta-análise de Din *et al.* (2024) foi a mais abrangente em termos de volume amostral, com 20.987 adultos com DII moderada a grave, o que confere grande peso estatístico aos seus achados. Os demais artigos não apresentaram número consolidado de pacientes, por se tratarem de revisões narrativas que discutem resultados de múltiplos estudos de forma descritiva.

É evidente o predomínio de revisões, com escassez de ensaios clínicos publicados diretamente nos artigos selecionados. Esse panorama evidencia que, apesar do crescente interesse em novas abordagens terapêuticas, os dados disponíveis ainda se concentram em compilações da literatura, reforçando a necessidade de estudos primários de maior escala para consolidar as evidências.

A literatura recente sobre doença inflamatória intestinal (DII) demonstra avanços significativos no desenvolvimento de terapias biológicas e pequenas moléculas, embora ainda predomine um corpo de evidências derivado de revisões e não de ensaios clínicos de grande escala. Penagini *et al.* (2023) realizaram uma revisão sistemática que incluiu 13 estudos pediátricos quatro relatos de caso, quatro séries de casos e cinco estudos retrospectivos avaliando a chamada terapia biológica dupla (dual biologic therapy). Foram analisadas combinações de agentes anti-TNF com vedolizumabe ou ustekinumabe, além da associação de vedolizumabe com ustekinumabe e até mesmo combinações entre biológicos e pequenas moléculas.

Os resultados sugerem taxas de resposta clínica de até 60% em pacientes refratários, com eventos adversos geralmente leves. Ainda que o número reduzido

de estudos e o desenho metodológico limitante impeçam conclusões definitivas, esse levantamento indica um caminho promissor para casos graves e resistentes ao tratamento convencional (Penagini *et al.*,2023).

Em outro nível de evidência, Din *et al.* (2024) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise que reuniu 47 ensaios clínicos randomizados, totalizando 20.987 adultos com DII moderada a grave. O estudo comparou o uso de terapias biológicas e pequenas moléculas em fase de indução em relação ao placebo.

Os autores identificaram que o placebo não é isento de riscos: pacientes nesse grupo apresentaram maior probabilidade de agravamento clínico e de eventos adversos sérios, enquanto os fármacos ativos reduziram o risco relativo de piora clínica (RR 0,48), infecção grave (RR 0,67) e eventos tromboembólicos (RR 0,45). Este trabalho, por sua robustez metodológica e volume amostral, constitui uma das evidências mais sólidas disponíveis, reforçando tanto a eficácia quanto a segurança relativas das novas opções terapêuticas frente à não intervenção.

Solitano *et al.* (2024) abordaram uma das frentes mais inovadoras ao revisar criticamente o papel da TL1A como alvo terapêutico. Segundo os autores, a TL1A atua na modulação da imunidade adaptativa e inata, além de participar de processos fibróticos, o que a torna um alvo de interesse não apenas para o controle da inflamação, mas também para a prevenção de complicações estruturais da DII, como a fibrose intestinal. Ensaios clínicos de fase 1 e 2 com anticorpos anti-TL1A, como PRA023 e TEV-48574, demonstraram potencial para indução de remissão em pacientes com colite ulcerativa e resultados iniciais promissores também na doença de Crohn, com perfil de segurança favorável. Esses dados ainda são preliminares, mas representam uma perspectiva de inovação terapêutica que amplia o leque de mecanismos de ação disponíveis.

No campo das terapias não farmacológicas, Reznikov e Suskind (2023)

revisaram as principais estratégias nutricionais aplicadas à DII, especialmente em pediatria. A nutrição enteral exclusiva (EEN) foi apontada como capaz de induzir remissão clínica em até 80% das crianças com doença de Crohn, com taxas de cicatrização mucosa superiores às alcançadas com corticoides. Além disso, a combinação de dieta de exclusão de Crohn (CDED) com nutrição parcial (PEN) mostrou taxas de remissão semelhantes às da EEN, mas com maior adesão, reforçando a viabilidade prática desse esquema. Outras dietas, como a específica de carboidratos (SCD), a low-FODMAP e a mediterrânea, embora ainda menos estudadas, apresentaram potencial de reduzir sintomas, inflamação e melhorar a qualidade de vida, sobretudo em pacientes adultos. Esses achados reforçam que, apesar do avanço farmacológico, a nutrição continua a ocupar um espaço relevante, especialmente pela ausência de efeitos adversos sistêmicos e pelo papel complementar no manejo clínico.

Quando se compara essas novas abordagens às terapias convencionais, como corticoides, imunomoduladores e 5-ASA, observa-se uma vantagem em eficácia na indução e manutenção da remissão, particularmente em casos de maior gravidade. A meta-análise de Din *et al.* (2024) reforça que os fármacos ativos não apenas controlam a atividade da doença, mas também reduzem complicações associadas, algo não alcançado pelas terapias convencionais em muitos cenários.

Contudo, permanecem desafios. A adesão terapêutica, por exemplo, é prejudicada tanto pela dificuldade de manter dietas restritivas de longo prazo quanto pela complexidade dos regimes de aplicação de biológicos. O custo elevado dessas terapias, por sua vez, limita o acesso, sobretudo em sistemas de saúde públicos e em países com menos recursos, tornando essencial a discussão sobre biossimilares e negociações de incorporação. Além disso, a ausência de biomarcadores amplamente validados impede a personalização precisa das condutas, mantendo a prática dependente de estratégias de tentativa e erro que oneram o paciente e o sistema de saúde.

Apesar dessas limitações, as perspectivas futuras são animadoras. O desenvolvimento de ensaios clínicos multicêntricos, de longo prazo e com comparações diretas entre terapias, aliado ao avanço na descoberta de biomarcadores de resposta, será determinante para consolidar as evidências.

A integração entre farmacoterapia inovadora, estratégias nutricionais e manipulação do microbioma também desponta como campo de interesse, com potencial de oferecer um cuidado mais abrangente e sustentável. Assim, os estudos analisados convergem para a noção de que as terapias biológicas e pequenas moléculas representam avanços concretos no tratamento da DII, mas ainda estão em processo de consolidação, exigindo maior produção de dados clínicos primários para que possam ser plenamente incorporadas à prática de forma segura, eficaz e acessível.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de estudos analisados evidencia que o manejo da doença inflamatória intestinal atravessa um momento de transição, no qual terapias biológicas e pequenas moléculas passam a ocupar espaço central nas estratégias de tratamento. Essas inovações, ao ampliarem os mecanismos de ação disponíveis, oferecem alternativas relevantes para pacientes refratários e para aqueles em que as terapias convencionais, como corticoides, imunomoduladores e derivados de 5-ASA, mostram eficácia limitada ou efeitos adversos significativos. As revisões incluídas demonstram que, mesmo em contextos nos quais os ensaios clínicos de grande escala ainda são escassos, os resultados acumulados já apontam para um impacto clínico significativo, tanto na indução quanto na manutenção da remissão.

A revisão de Penagini *et al.* (2023), ao reunir dados sobre terapia biológica dupla em pediatria, mostrou que a combinação de agentes pode atingir até 60% de resposta clínica em populações altamente refratárias, sugerindo que a associação de biológicos pode se tornar uma ferramenta viável no futuro, desde que respaldada

por maior evidência. Já a meta-análise de Din *et al.* (2024), com quase 21 mil pacientes, reforçou não apenas a eficácia das novas terapias, mas também sua segurança em comparação ao placebo, indicando que a ausência de tratamento ativo expõe o paciente a riscos maiores de agravamento e complicações. Esses achados têm implicações éticas importantes para o desenho de futuros ensaios clínicos.

No campo das inovações, a revisão de Solitano *et al.* (2024) destacou o papel de TL1A como alvo terapêutico em potencial, não apenas para controlar a inflamação, mas também para intervir em processos fibróticos, abrindo a perspectiva de modificar a história natural da DII. De forma complementar, Reznikov e Suskind (2023) ressaltaram a importância de intervenções nutricionais, em especial na pediatria, evidenciando que estratégias como nutrição enteral exclusiva ou a combinação de dieta de exclusão com nutrição parcial podem alcançar taxas elevadas de remissão e melhorar a qualidade de vida, demonstrando que a nutrição segue como parte indispensável do tratamento integrado.

Apesar desses avanços, os desafios permanecem expressivos. A adesão terapêutica, tanto a esquemas farmacológicos quanto a dietas restritivas, continua sendo um obstáculo importante, sobretudo em longo prazo. O custo elevado dos novos agentes limita seu acesso, exigindo soluções estruturadas para incorporar tais tratamentos em diferentes sistemas de saúde. Soma-se a isso a ausência de biomarcadores validados que permitam direcionar a escolha da terapia mais adequada, o que mantém a prática clínica muitas vezes dependente de tentativas sucessivas até encontrar a estratégia eficaz para cada paciente.

Em síntese, as terapias biológicas e pequenas moléculas representam um avanço substancial na condução da DII, oferecendo maior eficácia, potencial de segurança favorável e perspectivas de ampliar a personalização do cuidado. No entanto, a predominância de revisões sobre ensaios clínicos demonstra que ainda há um longo caminho para consolidar essas evidências. É fundamental investir em

estudos multicêntricos e comparativos, bem como em pesquisas que avaliem custo-efetividade, biomarcadores preditivos e integração entre terapias farmacológicas e nutricionais. Somente com esse conjunto de esforços será possível transformar os avanços recentes em benefícios clínicos sustentáveis, equitativos e acessíveis, consolidando um novo paradigma no manejo da doença inflamatória intestinal.

6 REFERÊNCIAS

BASÍLIO, C.; SANTOS, A.; BRANCO, J. Estresse oxidativo e inflamação intestinal: implicações terapêuticas. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, v. 38, n. 2, p. 45-52, 2021.

BOURGONJE, A. R. *et al.* A critical view on the role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Antioxidants*, v. 8, n. 11, p. 1-23, 2019.

BOURGONJE, A. R. *et al.* The multifactorial etiology of inflammatory bowel disease: insights into oxidative stress and therapeutic perspectives. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 65, n. 3, p. 751-766, 2020.

BREITENBACH, T. M. *et al.* Impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal moderada a grave. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 10, n. 8, p. 2196-2205, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15323.

DIN, Shahida; SEGAL, Jonathan; BLACKWELL, Jonathan; *et al.* Harms with placebo in trials of biological therapies and small molecules as induction therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, p. 1020–1029, Nov. 2024.

FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 92, n. 7, p. 1088-1103, 2017.

FRÓES, R. de S. B. Tratamento convencional na doença inflamatória intestinal. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p. 27-32, 2012.

PENAGINI, Francesca; LONOCE, Luisa; ABBATTISTA, Luisa; *et al.* Dual biological therapy and small molecules in pediatric inflammatory bowel disease. Pharmacological Research, v. 196, p. 106935, 2023.

REZNIKOV, Elizabeth A.; SUSKIND, David L. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. Nutrients, v. 15, p. 668, 28 Jan. 2023.

SEYEDIAN, S. S. *et al.* Emerging treatment options for inflammatory bowel disease. Pharmacological Research, v. 148, p. 104-112, 2019.

SILVA, F. A. R. *et al.* Doença inflamatória intestinal: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 30, n. 1, p. 43-52, 2010.

SOLITANO, Virginia; JAIRATH, Vipul; UNGARO, Federica; PEYRIN-BIROULET, Laurent; DANESE, Silvio. TL1A inhibition for inflammatory bowel disease treatment: From inflammation to fibrosis. Med, v. 5, p. 386–400, 10 May 2024.

TIAN, T. *et al.* Small molecules in the treatment of inflammatory bowel disease: promises and challenges. Frontiers in Pharmacology, v. 8, p. 1-9, 2017.

VASCONCELOS, J. K. G.; RODRIGUES JÚNIOR, J. I. Terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados. Maceió: Universidade Federal de Alagoas, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph16101374>.