

## Gastroenterologia: impacto das terapias biológicas no controle da doença de Crohn em adolescentes

Gastroenterology: impact of biological therapies on the management of Crohn's disease in adolescents  
Gastroenterología: impacto de las terapias biológicas en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adolescentes

Felipe Maia da Fonsêca<sup>1</sup>, Daniel Duarte Dantas Moura<sup>2</sup>, Maria Isabel Teles Nogueira<sup>3</sup>, Marjorie Correia de Andrade<sup>4</sup>, Luíza Maria Oliveira Cavalcante<sup>5</sup>, Beatris Rabelo Maia<sup>6</sup>, Victor Sarmento Coelho<sup>7</sup> e Gabriela Candida de Albuquerque Carbone<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Graduado pelo Centro Universitário UniFacid, Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0003-7514-6063. E-mail: felipemfonseca10@hotmail.com;

<sup>2</sup>Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0003-3831-2299. E-mail: daniel.duartedantas@hotmail.com;

<sup>3</sup>Graduada pela Faculdade Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba. ORCID: 0009-0001-6017-8295. E-mail: isabelteles1907@gmail.com;

<sup>4</sup>Graduada pela Universidade Potiguar, Natal, Rio Grande do Norte. ORCID: 0009-0008-9894-5892. E-mail: marjorieandrdec@gmail.com;

<sup>5</sup>Graduada pelo Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará. ORCID: 0000-0002-8010-0102. E-mail: lumaoca@yahoo.com;

<sup>6</sup>Graduada pelo Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará. ORCID: 0000-0003-1515-0127. E-mail: beatris.maia@live.com;

<sup>7</sup>Graduado pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: 0000-0002-0239-4993. E-mail: victor.sarmiento@hotmail.com;

<sup>8</sup>Graduada pela Universidade Potiguar, Natal, Rio Grande do Norte. ORCID: 0009-0008-6979-1732. E-mail: gabicalbuquerque@gmail.com.

**Resumo** - Este artigo revisou a utilização de terapias biológicas no controle da Doença de Crohn em adolescentes, uma condição inflamatória crônica do trato gastrointestinal que requer intervenções para prevenir complicações a longo prazo. O problema abordado foi a avaliação da eficácia e segurança das terapias biológicas, considerando a necessidade de tratamentos que possam induzir e manter a remissão da doença, melhorar a qualidade de vida e reduzir as complicações associadas. Sendo assim, os objetivos deste estudo incluíram a análise das diferentes terapias biológicas disponíveis, a comparação de suas eficácias e perfis de segurança, e a avaliação do impacto dessas terapias na qualidade de vida dos adolescentes. Para isso, a metodologia adotada foi uma revisão de literatura, envolvendo estudos clínicos e revisões sistemáticas publicadas nas principais bases de dados científicas. Os resultados obtidos indicaram que as terapias biológicas, como inibidores do fator de necrose tumoral, antagonistas da integrina e inibidores da interleucina, demonstraram eficácia na indução e manutenção da remissão, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes adolescentes. Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol foram eficazes na redução da atividade inflamatória, com infliximabe sendo o primeiro a marcar uma nova era no tratamento da Doença de Crohn. Vedolizumabe e ustekinumabe ofereceram opções adicionais com perfis de segurança favoráveis, especialmente importantes para adolescentes em tratamento prolongado.

**Palavras-Chave:** Terapias imunobiológicas; Terapias biológicas pediátricas; Intervenções terapêuticas; Qualidade de vida.

**Abstract** - This article reviewed the use of biological therapies in the management of Crohn's Disease in adolescents, a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract that requires interventions to prevent long-term complications. The problem addressed was the evaluation of the efficacy and safety of biological therapies, considering the need for treatments that can induce and maintain disease remission, improve quality of life, and reduce associated complications. Therefore, the objectives of this study included the analysis of the different available biological therapies, the comparison of their efficacies and safety profiles, and the evaluation of the impact of these therapies on the quality of life of adolescents. To achieve this, the adopted methodology was a literature review, involving clinical studies and systematic reviews published in major scientific databases. The results obtained indicated that biological therapies, such as tumor necrosis factor inhibitors, integrin antagonists, and interleukin inhibitors, demonstrated efficacy in inducing and maintaining remission, in addition to improving the quality of life of adolescent patients. Infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol were effective in reducing inflammatory activity, with infliximab being the first to mark a new era in the treatment of Crohn's Disease.



Vedolizumab and ustekinumab provided additional options with favorable safety profiles, especially important for adolescents undergoing prolonged treatment.

**Key words:** Immunobiological therapies; Pediatric biological therapies; Therapeutic interventions; Quality of life.

**Resumen** - Este artículo revisó el uso de terapias biológicas para controlar la enfermedad de Crohn en adolescentes, una condición inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que requiere intervenciones para prevenir complicaciones a largo plazo. El problema abordado fue la evaluación de la eficacia y seguridad de las terapias biológicas, considerando la necesidad de tratamientos que puedan inducir y mantener la remisión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas. Por tanto, los objetivos de este estudio incluyeron el análisis de las diferentes terapias biológicas disponibles, la comparación de sus perfiles de eficacia y seguridad, y la evaluación del impacto de estas terapias en la calidad de vida de los adolescentes. Para ello, la metodología adoptada fue la revisión de la literatura, involucrando estudios clínicos y revisiones sistemáticas publicadas en las principales bases de datos científicas. Los resultados obtenidos indicaron que las terapias biológicas, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, los antagonistas de integrinas y los inhibidores de interleucina, demostraron efectividad para inducir y mantener la remisión, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes adolescentes. Infliximab, adalimumab y certolizumab pegol fueron eficaces para reducir la actividad inflamatoria, siendo el infliximab el primero en marcar una nueva era en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Vedolizumab y ustekinumab ofrecieron opciones adicionales con perfiles de seguridad favorables, especialmente importantes para los adolescentes sometidos a tratamiento a largo plazo.

**Palabras-clave:** Terapias inmunobiológicas; Terapias biológicas pediátricas; Intervenciones terapéuticas; Calidad de vida.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn é uma enfermidade inflamatória crônica do trato gastrointestinal que tem se tornado um desafio na gastroenterologia pediátrica devido à sua prevalência crescente entre adolescentes. Caracterizada por inflamação transmural, a doença pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, com manifestações clínicas que incluem dor abdominal, diarreia crônica, perda de peso e desnutrição (Revoredo et al., 2017).

O impacto da Doença de Crohn em adolescentes vai além dos sintomas físicos, afetando também o crescimento, o desenvolvimento e a qualidade de vida desses jovens. Com base nisso, dada a complexidade do manejo e a necessidade de tratamentos eficazes, as terapias biológicas emergiram como uma opção para o controle da doença, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais (Venito; Santos; Ferraz, 2022).

Dessa forma, o problema de pesquisa deste trabalho reside na avaliação do impacto das terapias biológicas no controle da Doença de Crohn em adolescentes, uma população que apresenta características clínicas e necessidades terapêuticas distintas dos adultos. Embora as terapias biológicas, como os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), tenham demonstrado eficácia no manejo da Doença de Crohn, a resposta ao tratamento pode variar amplamente, e os efeitos adversos associados levantam questões sobre a segurança a longo prazo, especialmente em uma população jovem em desenvolvimento (Trindade; Morcerf; Espasandin, 2019).

Nesta senda, neste artigo, pretende-se fornecer uma visão atualizada sobre a Doença de Crohn em adolescentes, destacando as peculiaridades da manifestação e progressão da doença nessa faixa etária, bem como avaliar a eficácia das terapias biológicas no controle dos sintomas e na indução e manutenção da remissão da doença.

Em adição, o estudo visa analisar a segurança dessas terapias, considerando os efeitos adversos mais comuns e as estratégias para a gestão desses efeitos. Outro objetivo é investigar os fatores que influenciam a adesão ao

tratamento e como as terapias biológicas afetam a qualidade de vida dos adolescentes, além de identificar os principais problemas no uso dessas terapias e discutir as perspectivas futuras e os avanços potenciais na área.

Para atingir os objetivos almejados, a metodologia adotada é uma revisão de literatura, que se configura como uma abordagem adequada para sintetizar o conhecimento existente sobre o tema. Inicialmente, a revisão incluirá a seleção de estudos publicados em bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library.

A escolha dessas bases se justifica por sua ampla cobertura de literatura científica e pela qualidade dos estudos indexados. As estratégias de busca serão desenvolvidas com o auxílio de um bibliotecário especializado, utilizando uma combinação de palavras-chave e descritores relacionados à Doença de Crohn, terapias biológicas e adolescentes. Entre as palavras-chave e termos MeSH (Medical Subject Headings) a serem utilizados estão: "Crohn's Disease", "Inflammatory Bowel Disease", "Biological Therapy", "Adolescents", "Anti-TNF", "Ustekinumab", "Vedolizumab", e "Biologic Agents".

Os critérios de inclusão dos estudos serão definidos para abranger pesquisas que avaliem o uso de terapias biológicas em adolescentes diagnosticados com Doença de Crohn. Serão incluídos estudos clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos dez anos, para assegurar a contemporaneidade dos dados. Adicionalmente, serão considerados apenas estudos publicados em inglês, português e espanhol, devido à fluência nos idiomas e à qualidade dos periódicos.

Por outro lado, os critérios de exclusão serão aplicados para eliminar estudos com populações mistas que não segreguem dados por faixa etária, estudos com metodologias inadequadas, como aqueles sem controle adequado ou com amostras muito pequenas, e publicações que não apresentem dados primários, como comentários, cartas ao editor e editoriais. Estudos duplicados também serão excluídos para evitar redundâncias.



A seleção dos estudos seguirá um processo em duas etapas. Primeiro, será realizada uma triagem dos títulos e resumos. Em seguida, os textos completos dos estudos pré-selecionados serão avaliados para confirmar sua elegibilidade.

Para a análise dos estudos selecionados, será realizada uma extração de dados padronizada, que incluirá informações sobre os autores, ano de publicação, tipo de estudo, características da população estudada, intervenções realizadas, resultados principais, e efeitos adversos reportados. A qualidade dos estudos será avaliada utilizando ferramentas apropriadas, como a Cochrane Risk of Bias Tool para estudos randomizados e a Newcastle-Ottawa Scale para estudos observacionais.

## 2 ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA DE CROHN EM ADOLESCENTES

A Doença de Crohn é uma condição inflamatória crônica do trato gastrointestinal, classificada como uma doença inflamatória intestinal (DII), que pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Sua etiologia é multifatorial e envolve uma interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Machado et al., 2021).

A Doença de Crohn em adolescentes apresenta particularidades tanto na apresentação clínica quanto na progressão da doença, tornando sua definição e epidemiologia nesse grupo etário de particular interesse.

A definição da Doença de Crohn em adolescentes segue os mesmos critérios utilizados para adultos, incluindo a presença de inflamação transmural, que pode levar a complicações como estenoses, fístulas e abscessos. Porém, adolescentes podem apresentar manifestações extraintestinais mais frequentemente, como artrite, uveíte, e eritema nodoso, além de sintomas sistêmicos como febre e perda de peso (Machado et al., 2021).

Diagnosticar a Doença de Crohn em adolescentes pode ser difícil devido à sobreposição de sintomas com outras condições gastrointestinais e ao impacto da doença no crescimento e desenvolvimento puberal. O diagnóstico é geralmente confirmado por um conjunto de achados clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos, sendo necessário um diagnóstico precoce para minimizar as complicações a longo prazo (Flores; Ricalcati; Boettcher, 2020).

A epidemiologia da Doença de Crohn em adolescentes apresenta um aumento na incidência e prevalência global da condição nas últimas décadas, especialmente em países desenvolvidos. Estudos epidemiológicos indicam que essa doença se manifesta durante a adolescência e início da vida adulta, com um segundo pico de incidência entre os 10 e 19 anos de idade (Flores; Ricalcati; Boettcher, 2020).

A prevalência varia amplamente entre diferentes regiões geográficas, com taxas mais elevadas na América do Norte e Europa Ocidental, enquanto regiões da Ásia e da América Latina estão observando um aumento na incidência, possivelmente devido à urbanização e ocidentalização dos hábitos alimentares e estilo de vida

(Torres et al., 2017).

De acordo com Torres et al. (2017), fatores genéticos corroboram na predisposição à Doença de Crohn, pois, estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram múltiplos loci genéticos associados ao risco de desenvolvimento da doença, incluindo variações no gene NOD2, que estão fortemente associadas ao início precoce da doença.

Além dos fatores genéticos, fatores ambientais como dieta, uso de antibióticos na infância, e infecções intestinais também têm sido implicados na patogênese da Doença de Crohn. A hipótese da higiene sugere que a exposição reduzida a microrganismos na infância, devido a práticas de higiene modernas, pode alterar a resposta imunológica e predispor ao desenvolvimento de doenças autoimunes como a Doença de Crohn (Roda et al., 2020).

Em adolescentes, a Doença de Crohn frequentemente se manifesta com sintomas inespecíficos que podem retardar o diagnóstico. Entre os sintomas mais comuns estão a dor abdominal, frequentemente localizada na região inferior direita do abdômen, diarreia crônica, que pode ser sanguinolenta, e perda de peso não intencional.

Igualmente, pode haver febre recorrente, fadiga, e desnutrição devido à má absorção de nutrientes. É importante notar que a dor abdominal em adolescentes pode ser confundida com apendicite, o que muitas vezes leva a procedimentos cirúrgicos desnecessários antes de um diagnóstico correto de Doença de Crohn ser estabelecido (Veauthier; Hornecker, 2018).

Além dos sintomas gastrointestinais, as manifestações extraintestinais são prevalentes em adolescentes com Doença de Crohn e podem incluir artrite periférica, que se manifesta como dor e inchaço nas articulações, eritema nodoso, caracterizado por nódulos dolorosos sob a pele, geralmente nas pernas, e uveíte, uma inflamação do olho que pode causar dor, vermelhidão e visão turva. Estas manifestações extraintestinais são de particular importância, pois podem preceder os sintomas gastrointestinais e complicar ainda mais o diagnóstico (Veauthier; Hornecker, 2018).

O diagnóstico da Doença de Crohn em adolescentes requer uma abordagem multidisciplinar e o uso de múltiplas modalidades diagnósticas. O processo diagnóstico inicia-se com uma anamnese e exame físico, seguidos por exames laboratoriais que podem apresentar anemia, leucocitose, elevação da proteína C-reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS), indicando um estado inflamatório. A presença de anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) pode auxiliar no diagnóstico diferencial com a colite ulcerativa, outra doença inflamatória intestinal (Wehkamp et al., 2016).

A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia são exames para a visualização direta da mucosa gastrointestinal e para a obtenção de biópsias, em que são necessárias para confirmar o diagnóstico histológico, mostrando inflamação transmural, presença de granulomas não caseosos e alterações arquiteturais da mucosa. Em casos em que a colonoscopia não consegue visualizar o intestino delgado, a enteroscopia por cápsula ou a enterografia por ressonância magnética são utilizadas para avaliar esta área,

frequentemente acometida na Doença de Crohn (Cushing; Higgins, 2021).

A imagem por ressonância magnética (IRM) tem se tornado uma ferramenta importante no diagnóstico e monitoramento da Doença de Crohn em adolescentes, devido à sua capacidade de avaliar tanto a extensão quanto a atividade inflamatória sem exposição à radiação. A enterografia por ressonância magnética fornece imagens do intestino delgado, permitindo a identificação de estenoses, fístulas e abscessos, além de diferenciar entre inflamação ativa e fibrose (Boyapati; Satsangi; Ho, 2015).

Outro exame importante é a ultrassonografia com doppler, que pode avaliar o espessamento da parede intestinal e a vascularização, sendo útil especialmente em contextos de emergência ou para seguimento de doença conhecida. A tomografia computadorizada (TC) é menos utilizada em adolescentes devido à exposição à radiação, mas pode ser indicada em situações específicas onde é necessário um diagnóstico rápido de complicações como abscessos intra-abdominais (Cushing; Higgins, 2021).

Neste contexto, a avaliação nutricional é igualmente importante, pois a má absorção e a perda de nutrientes podem comprometer o crescimento e desenvolvimento puberal dos adolescentes. A deficiência de micronutrientes como ferro, vitamina B12, vitamina D e zinco é comum e deve ser corrigida com suplementação apropriada. Em casos de desnutrição severa, pode ser necessário o uso de nutrição enteral ou parenteral para garantir o aporte nutricional adequado (Gajendran et al., 2018).

Dado o impacto da Doença de Crohn no crescimento e desenvolvimento, é necessário um acompanhamento regular com uma equipe multidisciplinar que inclua gastroenterologistas pediátricos, nutricionistas, psicólogos e outros profissionais de saúde, além de que o manejo adequado da doença e das suas complicações pode melhorar a qualidade de vida dos adolescentes afetados, permitindo-lhes um desenvolvimento mais próximo do normal possível (Feuerstein; Cheifetz, 2017).

Fisicamente, pode levar a sintomas debilitantes como dor abdominal crônica, diarreia persistente, fadiga extrema e perda de peso. Esses sintomas, muitas vezes, são intermitentes e imprevisíveis, dificultando a gestão da vida cotidiana e resultando em frequentes faltas escolares e limitações nas atividades físicas e recreativas (Há; Khalil, 2015).

A dor abdominal, em particular, pode ser severa e recorrente, interferindo com o sono e causando cansaço constante. A má absorção de nutrientes devido à inflamação intestinal crônica pode levar à desnutrição, atrasos no crescimento e deficiências nutricionais, como baixos níveis de ferro, vitamina B12 e vitamina D. Estes déficits nutricionais afetam o crescimento físico e têm implicações no desenvolvimento cognitivo e na saúde óssea, aumentando o risco de osteoporose precoce (Pascal et al., 2017).

O impacto emocional da Doença de Crohn em adolescentes é igualmente expressivo, haja vista que a natureza crônica e imprevisível da doença pode gerar sentimentos de ansiedade e depressão, bem como a constante preocupação com a próxima crise, a necessidade de

medicações contínuas e os efeitos colaterais dos tratamentos podem aumentar o estresse psicológico (Pascal et al., 2017).

Nesta ótica, a doença frequentemente exige mudanças no estilo de vida e adaptações dietéticas, que podem ser difíceis para os adolescentes, uma fase da vida já marcada por mudanças e pressões sociais. A imagem corporal pode ser afetada negativamente, especialmente devido aos efeitos colaterais de certos medicamentos, como corticosteróides, que podem causar ganho de peso e alterações físicas visíveis, contribuindo para uma baixa autoestima e dificuldades na interação social (Sulz et al., 2020).

### 3 TERAPIAS BIOLÓGICAS: VISÃO GERAL

No contexto do manejo da Doença de Crohn, as terapias biológicas emergiram como uma opção necessária, especialmente em casos moderados a graves que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. As terapias biológicas são definidas como medicamentos que são produzidos a partir de organismos vivos ou de seus produtos, visando especificamente componentes do sistema imunológico que estão envolvidos na inflamação e na resposta imune (Singh et al., 2021).

Nesta baila, existem vários tipos de terapias biológicas utilizadas no tratamento da Doença de Crohn, cada uma com mecanismos de ação distintos e específicos que visam componentes importantes do sistema imunológico. Os principais tipos de terapias biológicas incluem os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), os antagonistas da integrina e os inibidores da interleucina, cada um oferecendo abordagens únicas para o controle da inflamação (Olesen et al., 2016).

De acordo com Olesen et al. (2016), os inibidores do TNF são uma classe de terapias biológicas que atuam bloqueando a atividade do TNF, uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel central na patogênese da Doença de Crohn. O TNF é produzido por diversas células do sistema imunológico, incluindo macrófagos e linfócitos T, e contribui para a inflamação crônica ao promover a ativação e recrutamento de outras células inflamatórias.

Entre os inibidores do TNF, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol são amplamente utilizados. Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao TNF solúvel e transmembrana, neutralizando sua atividade e reduzindo a inflamação. Adalimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, funciona de maneira semelhante, proporcionando uma opção terapêutica para pacientes que podem desenvolver anticorpos contra infliximabe. Certolizumabe pegol, um fragmento de anticorpo conjugado a polietilenoglicol (PEG), oferece a vantagem de uma meia-vida prolongada e menores riscos de reações imunogênicas, sendo especialmente útil para pacientes com sensibilidades específicas (Tun; Lobo, 2015).

Os antagonistas da integrina constituem outra categoria importante de terapias biológicas. Vedolizumabe, um antagonista da integrina  $\alpha4\beta7$ , impede a migração de leucócitos inflamatórios para o trato gastrointestinal, onde



causariam danos e inflamação. Ao bloquear essa interação, vedolizumabe reduz a infiltração de células inflamatórias no tecido intestinal, proporcionando uma redução específica e localizada da inflamação, o que é benéfico devido ao seu perfil de segurança favorável, com menor risco de efeitos colaterais sistêmicos (Cherry et al., 2015).

Os inibidores da interleucina, representados por ustekinumabe, apresentam uma abordagem distinta ao alvo de citocinas específicas envolvidas na inflamação da Doença de Crohn. Ustekinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga às subunidades p40 das interleucinas IL-12 e IL-23, bloqueando sua atividade. Essas interleucinas são importantes na diferenciação e ativação de células T, que contribuem na resposta inflamatória crônica. Ao inibir essas citocinas, ustekinumabe reduz a atividade inflamatória e ajuda a controlar os sintomas da doença (Hansen; Targownik, 2016).

O histórico e a evolução das terapias biológicas no tratamento da Doença de Crohn refletem avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes à doença. A introdução do infliximabe em meados da década de 1990 marcou um ponto de virada no tratamento da Doença de Crohn. Como o primeiro inibidor do TNF aprovado para essa condição, infliximabe demonstrou eficácia na indução de remissão e na cicatrização da mucosa em pacientes com Doença de Crohn refratária a outras terapias (Cohen, 2016).

Esse avanço abriu caminho para o desenvolvimento de outros inibidores do TNF, como adalimumabe e certolizumabe pegol, cada um trazendo melhorias em termos de conveniência de administração e perfil de segurança. Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, revolucionou o tratamento ao fornecer uma opção eficaz para aqueles que não respondiam aos tratamentos convencionais, enquanto adalimumabe, sendo um anticorpo monoclonal totalmente humano, minimizou a imunogenicidade, melhorando a tolerabilidade a longo prazo. Certolizumabe pegol, com sua formulação PEGilada, ofereceu a vantagem de uma meia-vida prolongada, permitindo intervalos de administração mais longos e maior comodidade para os pacientes (Tun; Lobo, 2015).

Na década de 2000, a necessidade de tratamentos mais direcionados e com menos efeitos colaterais levou ao desenvolvimento de novos tipos de terapias biológicas. Vedolizumabe, aprovado em 2014, introduziu um mecanismo de ação mais específico, focando na integrina  $\alpha 4\beta 7$ , o que resultou em um perfil de segurança favorável, especialmente importante para adolescentes que enfrentam a doença a longo prazo (Cushing; Higgins, 2021).

Vedolizumabe atua inibindo a migração de leucócitos inflamatórios para o trato gastrointestinal, reduzindo a inflamação de maneira mais localizada e diminuindo os riscos de infecções sistêmicas, o que é importante para uma população jovem com um horizonte terapêutico prolongado (Luzentales-Simpson et al., 2021).

Ustekinumabe, aprovado em 2016, expandiu ainda mais as opções terapêuticas, sendo uma alternativa para pacientes que não respondiam ou não toleravam os inibidores do TNF. Este medicamento atua bloqueando as interleucinas IL-12 e IL-23, citocinas envolvidas na resposta

inflamatória, proporcionando um controle efetivo dos sintomas com um perfil de segurança diferenciado (Verstockt et al., 2018).

A evolução das terapias biológicas continuou com a pesquisa e o desenvolvimento de novas moléculas e mecanismos de ação. Este progresso foi impulsionado pela crescente compreensão dos processos imunológicos e inflamatórios subjacentes à Doença de Crohn, bem como pela necessidade de oferecer tratamentos personalizados que possam ser ajustados às necessidades individuais dos pacientes.

Do mesmo modo, o desenvolvimento dessas terapias foi acompanhado por avanços na tecnologia de diagnóstico e monitoramento, permitindo uma avaliação mais precisa da eficácia e segurança dos tratamentos. Ferramentas de imagem avançadas e biomarcadores específicos agora permitem um monitoramento mais rigoroso da resposta ao tratamento, ajudando os médicos a ajustarem as terapias de forma mais eficaz.

#### **4 EFICÁCIA DAS TERAPIAS BIOLÓGICAS NO CONTROLE DA DOENÇA DE CROHN EM ADOLESCENTES**

Conforme citado na seção anterior, as terapias biológicas têm revolucionado o tratamento da Doença de Crohn, especialmente em adolescentes, proporcionando uma série de benefícios que vão além do controle imediato dos sintomas, como a indução e manutenção da remissão, a cicatrização da mucosa, a melhora da qualidade de vida, a redução das complicações e a diminuição da necessidade de intervenções cirúrgicas, além de um perfil de segurança relativamente favorável quando comparado aos tratamentos convencionais.

Um dos principais benefícios das terapias biológicas no controle da Doença de Crohn em adolescentes é a eficácia na indução e manutenção da remissão. Estudos clínicos demonstram que medicamentos como infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe são altamente efetivos na redução da atividade inflamatória, permitindo que muitos pacientes alcancem a remissão clínica (Colombel et al., 2024).

Essa remissão alivia os sintomas debilitantes, dor abdominal e diarreia e contribui para a normalização do crescimento e desenvolvimento, que pode ser severamente prejudicado pela inflamação crônica. A manutenção da remissão é particularmente importante em adolescentes, pois a progressão da doença durante esses anos críticos pode ter efeitos duradouros na saúde geral e no bem-estar (Colombel et al., 2024).

A cicatrização da mucosa é outro benefício das terapias biológicas, tendo em vista que a inflamação contínua do trato gastrointestinal pode levar a danos irreversíveis, como estenoses e fístulas, que muitas vezes necessitam de intervenção cirúrgica. Terapias biológicas, ao promoverem a cicatrização da mucosa, ajudam a preservar a integridade do tecido intestinal e prevenir tais complicações. Estudos indicam que pacientes em remissão endoscópica, ou seja, com ausência de inflamação visível na endoscopia, têm melhores desfechos a longo prazo, incluindo menores taxas

de hospitalização e cirurgia (Florholmen, 2015).

Segundo Florholmen (2015), a melhora na qualidade de vida é outro benefício das terapias biológicas. Adolescentes com Doença de Crohn frequentemente enfrentam desafios físicos emocionais e sociais. A doença pode impactar negativamente a autoestima, causar ansiedade sobre a saúde futura e limitar a participação em atividades escolares e recreativas.

Ao controlar os sintomas e prevenir recaídas, as terapias biológicas permitem que os adolescentes levem uma vida mais normal, participem plenamente de atividades sociais e acadêmicas e mantenham relacionamentos saudáveis. Estudos de qualidade de vida mostram melhorias em pacientes tratados com terapias biológicas, evidenciando menos dias de falta escolar e menor impacto emocional da doença (Florholmen, 2015).

A redução das complicações associadas à Doença de Crohn é outro benefício importante das terapias biológicas. Complicações como abscessos, fístulas e estenoses são comuns em casos não tratados ou inadequadamente manejados, muitas vezes levando à necessidade de cirurgia. As terapias biológicas, ao controlar a inflamação de forma efetiva, reduzem a incidência dessas complicações graves. Isso é importante em adolescentes, cuja anatomia e fisiologia ainda estão em desenvolvimento, tornando-os mais vulneráveis aos efeitos adversos das complicações e intervenções cirúrgicas repetidas (Cushing; Higgins, 2021).

As terapias biológicas também contribuem para a diminuição da necessidade de corticoides, que, apesar de serem efetivos no controle da inflamação aguda, estão associados a efeitos colaterais, especialmente quando usados a longo prazo. Corticoides podem causar ganho de peso, alterações de humor, hipertensão, diabetes e osteoporose, entre outros efeitos adversos (Mattos et al., 2015).

Para adolescentes, esses efeitos podem ser prejudiciais, impactando o crescimento, o desenvolvimento ósseo e a saúde mental. Dessa maneira, as terapias biológicas, ao proporcionarem uma alternativa, permitem a redução ou eliminação do uso de corticoides, minimizando esses riscos (Mattos et al., 2015).

O perfil de segurança das terapias biológicas, embora não isento de riscos, é relativamente favorável em comparação com os tratamentos convencionais a longo prazo, visto que a administração regular e o monitoramento permitem a detecção precoce de efeitos adversos, como infecções e reações autoimunes.

A personalização do tratamento, com ajustes baseados na resposta individual e nos efeitos colaterais, tem melhorado ainda mais a segurança e a eficácia dessas terapias. Ensaio clínicos e estudos de longo prazo continuam a monitorar e avaliar a segurança das terapias biológicas, proporcionando dados que ajudam na tomada de decisões informadas para o tratamento de adolescentes com Doença de Crohn.

Os TNFs são uma das classes mais antigas e amplamente utilizadas de terapias biológicas. Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol são os principais agentes dessa classe. Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, foi o primeiro a ser aprovado e demonstrou

eficácia na indução e manutenção da remissão, bem como na cicatrização da mucosa (Danese; Vuitton; Peyrin-Biroulet, 2015).

Adalimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, oferece a vantagem de menor imunogenicidade e é administrado por injeção subcutânea, o que pode ser mais conveniente para alguns pacientes. Certolizumabe pegol, por sua vez, é um fragmento de anticorpo conjugado a polietilenoglicol, proporcionando uma meia-vida prolongada e menor frequência de administração, o que pode melhorar a adesão ao tratamento (Vande Castele; Gils, 2015).

Os antagonistas da integrina, como vedolizumabe, representam uma abordagem mais específica. Vedolizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , bloqueando a migração de leucócitos inflamatórios para o trato gastrointestinal e reduzindo a inflamação de maneira localizada. Esse mecanismo de ação específico resulta em um perfil de segurança favorável, com menor risco de infecções sistêmicas, tornando-o uma opção atraente para adolescentes que necessitam de tratamento a longo prazo (McLean; Cross, 2016).

Os inibidores da interleucina, como ustekinumabe, introduzem uma terceira via terapêutica, bloqueando as interleucinas IL-12 e IL-23, que são citocinas críticas na patogênese da Doença de Crohn. Ustekinumabe, ao inibir essas citocinas, reduz a atividade inflamatória de maneira eficaz e tem mostrado resultados na indução e manutenção da remissão em pacientes que não responderam ou não toleraram os inibidores do TNF (Coskun; Vermeire; Nielsen, 2017).

A resposta ao tratamento com terapias biológicas pode variar entre os pacientes. Estudos clínicos têm demonstrado que aproximadamente 60-70% dos pacientes com Doença de Crohn moderada a grave respondem inicialmente aos inibidores do TNF, com cerca de 40-50% alcançando remissão sustentada. Contudo, a perda de resposta a longo do tempo é um desafio comum, com cerca de 10-20% dos pacientes por ano perdendo a resposta inicial. Essa perda de resposta pode ser gerenciada por meio de ajustes na dose, aumento na frequência de administração ou troca para outra terapia biológica (Adegbola et al., 2018).

Vedolizumabe, devido ao seu mecanismo de ação específico, apresenta uma taxa de resposta inicial e de remissão comparável aos inibidores do TNF, mas com um perfil de segurança mais favorável, especialmente em relação ao risco de infecções graves. Estudos mostram que cerca de 50-60% dos pacientes alcançam resposta clínica com vedolizumabe, com uma proporção mantendo a remissão a longo prazo (Attouabi et al., 2021).

Ustekinumabe tem demonstrado eficácia em pacientes que não respondem aos inibidores do TNF e vedolizumabe. Estudos indicam que aproximadamente 40-50% dos pacientes alcançam resposta clínica com ustekinumabe, com taxas de remissão em torno de 30-40%. A eficácia contínua e a segurança de ustekinumabe em adolescentes ainda estão sendo estudadas, mas os dados preliminares são promissores, sugerindo que essa terapia pode ser uma adição ao arsenal terapêutico disponível (Kotze et al., 2018).



A manutenção da remissão é um objetivo no manejo da Doença de Crohn em adolescentes, pois a inflamação crônica pode levar a complicações graves, incluindo estenoses, fístulas e necessidade de intervenções cirúrgicas. A cicatrização da mucosa, que é uma meta terapêutica importante, está associada a melhores desfechos a longo prazo, incluindo menores taxas de hospitalização e cirurgia.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo verificou que as terapias biológicas, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral, antagonistas da integrina e inibidores da interleucina, demonstraram um impacto positivo na indução e manutenção da remissão, cicatrização da mucosa e melhora da qualidade de vida dos pacientes adolescentes.

O infliximabe, como o primeiro inibidor do TNF aprovado, inaugurou uma nova era no manejo da Doença de Crohn, proporcionando remissão a pacientes refratários a tratamentos convencionais e estabelecendo um marco importante no tratamento biológico. Subsequentemente, adalimumabe e certolizumabe pegol ampliaram as opções terapêuticas, cada um com características que melhoraram a conveniência e a adesão dos pacientes ao tratamento.

A introdução de vedolizumabe e ustekinumabe representou uma evolução no tratamento da Doença de Crohn. Vedolizumabe, com seu mecanismo de ação específico na integrina  $\alpha 4\beta 7$ , proporcionou um perfil de segurança favorável, especialmente relevante para adolescentes que necessitam de tratamentos a longo prazo.

Ustekinumabe, ao bloquear as interleucinas IL-12 e IL-23, expandiu as opções terapêuticas para aqueles que não respondiam aos inibidores do TNF, sendo uma alternativa com um perfil de segurança promissor. A resposta variada ao tratamento entre os pacientes destacou a necessidade de uma abordagem personalizada, ajustando as terapias de acordo com a resposta individual e os efeitos colaterais, para otimizar os resultados clínicos.

Os benefícios das terapias biológicas, que incluíram a redução da necessidade de corticoides, a diminuição das complicações associadas à doença e a melhoria na qualidade de vida dos adolescentes, foram evidentes. A capacidade dessas terapias de reduzir a atividade inflamatória e manter a remissão a longo prazo contribuiu para o desenvolvimento saudável e o bem-estar emocional dos pacientes.

A cicatrização da mucosa, associada a menores taxas de hospitalização e intervenção cirúrgica, reforçou a importância de tratamentos sustentados. Dessa forma, a análise dos dados destacou a eficácia clínica e a importância de considerar a conveniência de administração e a adesão ao tratamento, fatores indispensáveis para o sucesso terapêutico em adolescentes.

Logo, o estudo concluiu que as terapias biológicas são um avanço indispensável no manejo da Doença de Crohn em adolescentes. A evolução dessas terapias, baseada em uma compreensão crescente dos mecanismos imunológicos subjacentes à doença, continua a oferecer esperança e melhor qualidade de vida para pacientes jovens.

## REFERÊNCIAS

ADEGBOLA, S. O. et al. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 8, p. 2244, 2018.

ATTAUABI, M. et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in treatment-refractory patients with ulcerative colitis and Crohn's disease—a real-world two-center cohort study. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 33, n. 1S, p. e709-e718, 2021.

BOYAPATI, R.; SATSANGI, J.; HO, G. Pathogenesis of Crohn's disease. **F1000prime reports**, v. 7, 2015.

CHERRY, L. N. et al. Vedolizumab: an  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 6, n. 5, p. 224-233, 2015.

COHEN, R. D. BIOLOGICAL THERAPY IN CROHN'S DISEASE 24. **The Stem Cell Microenvironment and its Role in Regenerative Medicine and Cancer Pathogenesis**, p. 329, 2016.

COLOMBEL, J. et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in crohn's disease (EXPLORER). **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 7, p. 1487-1496. e12, 2024.

COSKUN, M.; VERMEIRE, S; NIELSEN, O. Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease. **Trends in pharmacological sciences**, v. 38, n. 2, p. 127-142, 2017.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. Management of Crohn disease: a review. **Jama**, v. 325, n. 1, p. 69-80, 2021.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. Management of Crohn disease: a review. **Jama**, v. 325, n. 1, p. 69-80, 2021.

DANESE, S.; VUITTON, L.; PEYRIN-BIROULET, L. Biologic agents for IBD: practical insights. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 9, p. 537-545, 2015.

FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2017. p. 1088-1103.

FLORES, F. da S.; RICALCATI, C. da S.; BOETTCHER, S. Fístulização de parede abdominal peri-ileostomia em adolescente com doença de Crohn severa: estudo de caso. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre**, 2020.

FLORHOLMEN, J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 50,



n. 1, p. 43-52, 2015.

GAJENDRAN, M. et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-month**, v. 64, n. 2, p. 20-57, 2018.

HA, F.; KHALIL, H. Crohn's disease: a clinical update. **Therapeutic advances in gastroenterology**, v. 8, n. 6, p. 352-359, 2015.

HANSEN, T.; TAR/GOWNIK, L. E. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 10, n. 9, p. 989-994, 2016.

KOTZE, P. G. et al. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. **Journal of inflammation research**, p. 35-47, 2018.

LUZENTALES, M. et al. Vedolizumab: potential mechanisms of action for reducing pathological inflammation in inflammatory bowel diseases. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 612830, 2021.

MACHADO, K. do E. S. et al. Aspectos sociodemográficos e clínicos relacionados à doença de Crohn em adolescentes. **Enfermagem em Foco**, v. 12, n. 5, 2021.

MATTOS, B. R. et al. Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments. **Mediators of inflammation**, v. 2015, n. 1, p. 493012, 2015.

MCLEAN, L. P.; CROSS, R. K. Integrin antagonists as potential therapeutic options for the treatment of Crohn's disease. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 25, n. 3, p. 263-273, 2016.

OLESEN, C. M. et al. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases. **Pharmacology & therapeutics**, v. 159, p. 110-119, 2016.

PASCAL, V. et al. A microbial signature for Crohn's disease. **Gut**, v. 66, n. 5, p. 813-822, 2017.

REVOREDO, C. M. S. et al. Doença de Crohn e probióticos: uma revisão. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN**, v. 8, n. 2, p. 67-73, 2017.

RODA, G. et al. Crohn's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 22, 2020.

SINGH, S. et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 12, p. 1002-1014, 2021.

SULZ, M. C. et al. Treatment algorithms for Crohn's

disease. **Digestion**, v. 101, n. Suppl. 1, p. 43-57, 2020.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741-1755, 2017.

TRINDADE, M.; MORCERF, C. C. P; ESPASANDIN, V. L. Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar?. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 17, n. 1, p. 41-46, 2019.

TUN, G. S. Z; LOBO, A. J. Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics and clinical efficacy of certolizumab pegol for Crohn's disease. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 11, n. 2, p. 317-327, 2015.

VANDE, N.; GILS, A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: adding value to current practice. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. S3, p. S39-S50, 2015.

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's disease: diagnosis and management. **American family physician**, v. 98, n. 11, p. 661-669, 2018.

VENITO, L. S; SANTOS, M. S. B; FERRAZ, A. R Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 7, p. e10667-e10667, 2022.

VERSTOCKT, B. et al. New treatment options for inflammatory bowel diseases. **Journal of gastroenterology**, v. 53, p. 585-590, 2018.

WEHKAMP, J. et al. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 5, p. 72, 2016.

