



Avaliação comparativa entre a Interleucina-6 e Interleucina-23 em relação ao anticorpo anti-MAdCAM no tratamento para Doença de Crohn moderada ou grave

Matheus de Melo Mota ¹, Laura Giacomini Moreira ², Gabriel Freire Mezher ³.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n7p481-492>

Artigo recebido em 28 de Maio e publicado em 08 de Julho de 2025

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

O tratamento da Doença de Crohn inclui imunoterapia com corticoides, imunossupressores e antagonistas do fator de necrose. As IL-23 e IL-6 estão associadas à doença, assim como a molécula MAdCAM-1. A via da Interleucina-23 está associada ao desenvolvimento de diversas doenças inflamatórias imunomediadas como a DC, bem como a interleucina-6. Estudos investigam a eficácia do anticorpo anti-MAdCAM-1. O presente estudo busca analisar a influência da ação imunológica interleucina-6 e 23 em referência ao anticorpo MAdCAM-1 no tratamento da Doença de Crohn (DC). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2012 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 38 artigos, sendo utilizados um total de 10 estudos para compor a coletânea. Tratamentos com anti-TNF α têm tido resultados limitados, direcionando a atenção para agentes que afetam a IL-6, como o receptor IL-6R. O anticorpo anti-MAdCAM-1 mostrou respostas promissoras, mas com efeitos adversos como abscessos. Validar biomarcadores para prognóstico e resposta ao tratamento é desafiador e novos tratamentos como risanquizumabe, infliximab, ustekinumabe e Brazikumab são explorados, visando abordagens mais eficazes contra a cascata inflamatória da Doença de Crohn..

Palavras-chave: Anti-MAdCAM. Interleucina-6. Interleucina-23. Doença de Crohn.



Comparative evaluation between Interleukin-6 and Interleukin-23 in relation to the anti-MAdCAM antibody in the treatment of moderate or severe Crohn's Disease

ABSTRACT

The treatment of Crohn's disease includes immunotherapy with corticosteroids, immunosuppressants and necrosis factor antagonists. IL-23 and IL-6 are associated with the disease, as is the MAdCAM-1 molecule. The Interleukin-23 pathway is associated with the development of several immune-mediated inflammatory diseases such as CD, as well as interleukin-6. Studies investigate the effectiveness of the anti-MAdCAM-1 antibody. The present study seeks to analyze the influence of interleukin-6 and 23 immunological action in reference to the MAdCAM-1 antibody in the treatment of Crohn's Disease (CD). The inclusion criteria were: articles in Portuguese, English, Spanish and French; published between 2012 and 2024 and which addressed the themes proposed for this research. After applying the inclusion and exclusion criteria, 38 articles were selected, using a total of 10 studies to compose the collection. Anti-TNF α treatments have had limited results, directing attention to agents that affect IL-6, such as the IL-6R receptor. The anti-MAdCAM-1 antibody showed promising responses, but with adverse effects such as abscesses. Validating biomarkers for prognosis and response to treatment is challenging and new treatments such as risankizumab, infliximab, ustekinumab and Brazikumab are explored, aiming for more effective approaches against the inflammatory cascade of Crohn's disease.

Keywords: Anti-MAdCAM. Interleukin-6. Interleukin-23. Crohn's Disease.

Instituição afiliada- Centro Universitário Multivix Cachoeiro de Itapemirim

Autor correspondente- Matheus de Melo Mota. matheuss.3m@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória sistêmica que impacta, principalmente, o trato gastrointestinal, corroborando com manifestações extraintestinais e no sistema imune. Fatores como história familiar, aspectos ambientais e alterações da barreira intestinal, são condições associadas a essa doença (BAUMGART; SANDBORN, 2012).

O tratamento para a DC consiste na imunoterapia, com o uso de corticóides, imunossupressores e antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Todavia, aproximadamente um terço dos pacientes tratados com anti-TNF apresenta uma não resposta primária, outro terço desenvolve falência secundária ou intolerância ao tratamento (SARUTA et al., 2020; FEAGAN et al., 2017).

A via da Interleucina 23 está associada ao desenvolvimento de diversas doenças inflamatórias imunomediadas, como a DC e a psoríase. Esse fato está relacionado a interleucina-23 ser um regulador das vias das células T-helper-17 e das células linfóides inatas tipos 3 que contribuem para a inflamação tecidual. Agentes capazes de inibir a via da interleucina 23, se demonstraram eficazes no tratamento da psoríase (CAMPA et al., 2016). Na DC, a inibição da subunidade p40 da interleucina 12 e da interleucina-23 pelo risanquizumabe indicou remissão clínica de 9-18% em pacientes que não responderam previamente ao tratamento com anti-TNF e 23-27% em pacientes sem experiência com antagonistas do TNF (SANDBORN et al., 2012).

Além da interleucina-23, a interleucina-6 também está associada à DC. A interleucina-6 desempenha um papel importante na inflamação e patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DII). A produção e a sinalização da IL-6 são positivamente reguladas na mucosa inflamada e no plasma de pacientes com DII, sendo o aumento mais pronunciado em pacientes com DC. A interleucina 6 é, predominantemente, secretada pelo epitélio intestinal, células musculares lisas intestinais, linfócitos T CD4+ e macrófagos (NASER et al., 2023).

A ação da interleucina-6 é essencial na manutenção da inflamação crônica nas DII, principalmente ao promover a resistência das células T CD4+ à apoptose, por meio de uma regulação positiva dependente de STAT3 das proteínas anti-apoptóticas bcl-2 e bcl-xL nas células T, promovendo a longevidade dessas células e, conseqüentemente, a perpetuação da inflamação crônica (MUDTER; NEURATH, 2007).

Além disso, a interleucina-6 é uma citocina versátil que desempenha um papel crucial na transição entre a homeostase intestinal e a inflamação. No trato gastrointestinal, a IL-6 desempenha diversas funções, desde a manutenção da integridade do epitélio intestinal e da função de barreira mucosa até a modulação da

resposta imune contra micróbios ambientais (GUO et al., 2021).

Ademais, o MAdCAM-1 possui papel similar na patogênese da DC, influenciando na manutenção de um processo inflamatório crônico. O MAdCAM-1 é definido como uma molécula de adesão endotelial de células de 60 kDA expressa na região superficial de pequenas vias endoteliais altas no intestino e em placas de Peyer, especialmente, na região basal desses tecidos. Seu nível sérico se eleva consideravelmente na DII, majoritariamente, na DC. O MAdCAM-1 age como o maior conector para os linfócitos que expressam a4b7 que são recrutados para o interior do intestino, região que ocorre a inflamação crônica (Oshima et al., 2001).

Dessa maneira, o objetivo do presente estudo busca analisar a influência da ação imunológica interleucina-6 e 23 em referência ao anticorpo MAdCAM no tratamento da Doença de Crohn (DC).

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de junho a julho de 2023. As buscas da literatura foram feitas nas bases de dados PubMed por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Anti-MAdCAM) e (Interleucina-6) OR (Interleucina-23) AND (Doença de Crohn). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2012 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 39 artigos. Dos quais, 5 artigos pertenciam ao primeiro termo de pesquisa e os 34 artigos pertenciam aos termos de pesquisa seguintes - todos pertencentes à base de dados PubMed. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 38 artigos, sendo utilizados um total de 12 estudos para compor a coletânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) são enfermidades classificadas como doenças inflamatórias intestinais (DII), capazes de desencadear quadros inflamatórios em diversas regiões do trato gastrointestinal, manifestando-se por sintomas como dor abdominal, diarreia, e o desenvolvimento de fístulas, estenoses e abscessos (ZHANG et al., 2023).

Sabe-se que a DC é uma condição inflamatória crônica, que tem aumentado em incidência nos últimos anos, especialmente em países europeus, afetando

aproximadamente 2,2 milhões de indivíduos. Acomete, geralmente, o íleo terminal e o cólon. Além disso, pode resultar em inflamações extra-intestinais, impactando órgãos como fígado, olhos, pele e articulações (SCHMITT; NEURATH; ATREYA, 2021).

A natureza crônica das DII está associada ao uso prolongado de medicamentos, hospitalizações e intervenções cirúrgicas. Nesse contexto, acredita-se que o desenvolvimento das DII seja influenciado por complexas interações entre fatores ambientais e bacterianos, predisposição genética e desregulação dos mecanismos imunológicos intestinais (GODALA et al., 2023).

As opções terapêuticas para DC abrangem esteróides químicos, imunossupressores e agentes biológicos, tais como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, ustequinumabe e vedolizumab, os quais têm demonstrado eficácia no tratamento de casos moderados a graves da doença (ZHANG et al., 2023).

Influência da Interleucina-6 no Desenvolvimento da Doença de Crohn

A interação entre a IL-6 e as DII é evidenciada quando os níveis de IL-6 aumentam descontroladamente em indivíduos com DC, atingindo 32,7 ng/ml, em comparação ao nível biológico de 1,6 pg/ml. A estimulação prolongada da IL-6 e a manutenção desse processo causam danos aos tecidos devido à ação de enzimas proteolíticas liberadas e radicais livres de oxigênio. A IL-6 ativa em Th1 desencadeia a liberação abundante de TNF, IFN, IL-2, -6 e -8, além da claudina-2, uma proteína de junção estreita (GODALA et al., 2023; NASER et al., 2023).

A IL-6 promove a resistência das células T CD4+ à apoptose, prolongando a vida dessas células e perpetuando a inflamação crônica por meio de uma regulação positiva dependente de STAT3 das proteínas antiapoptóticas bcl-2 e bcl-xL nas células T (MUDTER; NEURATH, 2007). Um exemplo desse impacto exacerbado é evidenciado na perda de peso, um sintoma comum das doenças inflamatórias intestinais, onde níveis elevados de IL-6 e IL-1 β foram observados em pacientes com baixo teor de gordura (5,7 pg/ml), em comparação aos com teor normal (4,6 pg/ml) (GODALA et al., 2023).

A IL-6 desencadeia ações prejudiciais tanto nos aspectos intestinais quanto metabólicos, contribuindo para sintomas como perda de peso acelerada e aumento do consumo de energia. Isso resulta em uma maior quebra de proteínas e gorduras, causando emagrecimento acelerado e de difícil controle, levando à desnutrição e complicando o tratamento. Uma das formas pelas quais a IL-6 agrava o estado dos indivíduos é através do controle e regulação positiva da claudina-2, uma proteína de junção estreita que aumenta a permeabilidade das camadas epiteliais do intestino. Assim, essa proliferação aumentada da IL-6 também causa regulação positiva da claudina-2, permitindo maior entrada de íons e comprometendo a integridade da barreira epitelial (NASER et al., 2023).

Além disso, a IL-6 tem relação com a *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), uma bactéria que causa inflamações intestinais em contato com carne ou leite animal infectado. Embora inicialmente tenha afetado mais animais do que humanos, a

MAP acabou surgindo e estabelecendo uma conexão com a IL-6. A MAP pode inibir a apoptose, prolongando a sobrevivência dos macrófagos e a permanência da bactéria no epitélio, contribuindo para a prolongação da inflamação. Além disso, controla a expressão da TNF α , induzindo inflamações, e regula a produção de citocinas, como IL-6 e IL-12 (NASER et al., 2023).

Atualmente, em pacientes que possuem resistência ao tratamento com anti-TNF α , os medicamentos que modulam a interleucina 6 são utilizados, especialmente aqueles que visam o receptor IL-6R, por possuir menor variabilidade do que a IL-6. Diferentes abordagens terapêuticas, como o uso da PF-04236921, têm apresentado respostas e remissões com doses de 50 mg, embora alguns indivíduos tratados tenham desenvolvido abscessos e perfurações gastrointestinais (NASER et al., 2023).

Relação entre a Interleucina-23 e a Doença de Crohn

A interleucina-23 (IL-23), identificada há mais de duas décadas, desempenha múltiplos papéis que enriquecem nossa compreensão da patogênese da Doença de Crohn (DC). Essa citocina está intrinsecamente ligada à IL-12, compartilhando uma subunidade entre elas, ambas são aprovadas para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Regiões próximas ao gene codificante da subunidade p40 - compartilhada por IL-23 e IL-12 - como o gene IL23R, apresentam variantes associadas à suscetibilidade a DII. Além das evidências genéticas, experimentos conduzidos em diferentes animais corroboram o papel crucial da IL-23 nas inflamações intestinais (SEWELL; KASER, 2022).

Apesar dos anti-TNF se estabelecerem como a base do tratamento para a Doença de Crohn em pacientes resistentes às terapias convencionais, 30% a 40% dos indivíduos não respondem inicialmente ou perdem a resposta ao bloqueio do TNF ao longo do tempo (SINGH et al., 2021). Como alternativa, agentes biológicos como vedolizumabe, anticorpo monoclonal anti integrina, ustekinumabe, antagonista da interleucina (IL)-12/23p40, risankizumab, anticorpo monoclonal direcionado para IL23p19, e brazikumab foram aprovados para tratamento. Sendo o brazikumab também utilizado como uma via alternativa para o tratamento de DC (ZHANG et al., 2023).

Dessa forma, estudos sobre o polimorfismo no gene da IL-23 em pacientes com doenças inflamatórias intestinais destacam o papel da IL-23 na inflamação da mucosa. Macrófagos intestinais CD14, mediadores do prolongamento da inflamação, expressam a IL-23, evitando a apoptose forçada pelos anti-TNF. O acúmulo desta citocina na mucosa contribui para a perpetuação da inflamação. Além disso, a IL-23 regula positivamente a Th17, uma célula T auxiliar CD4, por meio da ativação da STAT3 e do receptor nuclear órfão relacionado ao ácido retinóide gama (ROR γ t), responsável pela expressão do receptor da IL-23. Isso resulta na produção cíclica de células Th17 pró-inflamatórias (SCHMITT; NEURATH; ATREYA, 2021).

A plasticidade da Th17, que permite a mudança de fenótipo e repolarização por várias vias, tem implicações na doença de Crohn. Esta plasticidade é impulsionada por

citocinas, moléculas STAT distintas e múltiplos fatores de transcrição. Seu acúmulo na mucosa em pacientes com DC resulta em níveis elevados de citocinas, incluindo IL-17 (SCHMITT; NEURATH; ATREYA, 2021).

Um estudo recente sobre a influência da IL-23 para o desenvolvimento terapias não convencionais, têm explorado medicamentos como risankizumab e brazikumab, que afetam as subunidades p19 e p40 da IL-23, respectivamente (SCHMITT; NEURATH; ATREYA, 2021).

O brazikumab, um anticorpo monoclonal humano (mAb) em desenvolvimento clínico para o tratamento de DII, incluindo a Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, tem como alvo a subunidade p19 da IL-23, fundamental na patogênese dessas doenças. A IL-23 influencia a produção de IL-22, que está elevada na DC e correlacionada com a atividade da doença (ZHANG et al., 2023).

Um estudo clínico de fase II avaliou a ação do brazikumab em pacientes com DC. Sendo identificada uma associação notável entre os níveis séricos basais de IL-22 e os efeitos terapêuticos do anticorpo. Níveis mais elevados de IL-22 foram vinculados a uma maior probabilidade de resposta em comparação com o grupo placebo, sugerindo que o aumento dos níveis séricos basais de IL-22 é um potencial biomarcador para identificar pacientes que se beneficiarão do tratamento com brazikumab (ZHANG et al., 2023).

Apesar dos esforços, ainda é desafiador validar biomarcadores clínicos para resposta ao tratamento e prognóstico da doença, devido à escassez e à caracterização limitada das relações quantitativas entre os níveis séricos dos biomarcadores, a resposta ao tratamento e a progressão da inflamação crônica (ZHANG et al., 2023).

MAdCAM-1 e a Patogênese da Doença de Crohn

O MAdCAM-1 refere-se à molécula 1 de adesão celular de endereçamento vascular da mucosa, responsável pela migração transendotelial dos leucócitos. Assim, é evidente que essa molécula é relevante para os leucócitos retornarem ao cólon. É importante salientar que esta proteína já é expressa de maneira constitutiva no endotélio vascular intestinal. Entende-se, também, que a expressão de MAdCAM-1 é elevada pela presença de citocinas pró-inflamatórias, maximizando a resposta imunológica exacerbada, no caso da Doença de Crohn, e aumentando a concentração sérica de MAdCAM-1.

A interação entre as células T que expressam $\beta 7$ e o MAdCAM-1 é uma das responsáveis pelo recrutamento leucocitário. Dessa forma, a inibição do tráfico leucocitário por meio do bloqueio da ligação receptor-ligante entre $\beta 7$ e MAdCAM-1 foi alvo de pesquisas, com o desenvolvimento de biomarcadores farmacodinâmicos, os anticorpos monoclonais. O objetivo dessa imunoglobulina é manter os leucócitos na circulação sistêmica, de modo a impedir o extravasamento para o intestino (PULLEN et al., 2009).

Dessa forma, um anticorpo monoclonal para o tratamento da Doença de Crohn e da Colite Ulcerativa está em desenvolvimento, denominado PF-00547659. A ação farmacológica desse anticorpo deve resultar em um aumento dos níveis de $\beta 7$ no sangue

periférico, confirmada após estudos clínicos, infracitados.

A pesquisa clínica utilizada para ratificar a eficácia do PF-00547659 foi a classificação de células ativada por fluorescência (FACS), em que uma população de células T com o receptor $\beta 7$ ausente foi selecionada, mantendo a administração do anticorpo monoclonal. O resultado foi que tal população não apresentou aumento no sangue periférico. Dessa maneira, entende-se que o mecanismo geral de ação do medicamento está relacionado ao receptor $\beta 7$ e, ao inibir a interação entre esta estrutura e o ligante MAdCAM-1, ocorreu um aumento das células T na concentração sérica.

Além disso, outros estudos propõem que anticorpos incluindo células de defesa humana e porções de ligação às células imunes patogênicas, que se conectam particularmente à MAdCAM, sendo glicoproteínas anti-MAdCAM-1 (PF-00547659) seriam uma proposta terapêutica para os pacientes portadores de DC (SARUTA et al., 2020).

A expectativa é que o bloqueio da interação ligante-receptor com um agente anti-MAdCAM resulte no aumento da frequência de células $\beta 7+$ na circulação. Em um estudo de Fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o PF-00547659 demonstrou superioridade em relação ao placebo na remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com Colite Ulcerativa moderada a grave que não responderam a outros tratamentos (HASSAN-ZAHRAEE et al., 2018).

Entretanto, a eficácia do tratamento com a utilização do PF-00547659 ainda é questionável. Segundo o estudo OPERA (2020), a utilização do PF-00547659 se demonstrou segura para a população geral, embora, não haja evidências de eficácia no desfecho clínico de pacientes portadores de DC (SARUTA et al., 2020).

Abordagens Terapêuticas

Atualmente, a busca por abordagens terapêuticas inovadoras para tratar DII, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa é uma necessidade presente, tendo em vista a resistência ao tratamento com anti-TNF α apresentado por pacientes específicos. Dentre as alternativas promissoras, destacam-se medicamentos como risanquizumabe, infliximab, anti-MAdCAM (PF-00547659), ustekinumab e Brazikumab.

O risanquizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado direcionado para a subunidade p19 da interleucina 23, tem se destacado nas pesquisas contemporâneas. Em estudos de fase II envolvendo 121 pacientes com doença de Crohn, observou-se remissão e supressão de genes associados ao eixo IL 23/ IL 17 após 12 semanas de tratamento com uma dose de 600 mg (Schmitt; Neurath; Atreya, 2021). Siddharth, et al. (2021) indicou a utilização do risanquizumabe como segunda linha de tratamento para a DC, sendo o medicamento de escolha o infliximab.

Em um estudo randomizado de fase II, analisando o tratamento da doença de

Crohn com risanzumabe, 113 indivíduos previamente tratados com inibidores de TNF não apresentaram resultados satisfatórios. Contudo, o bloqueio da IL 23 pela subunidade p19 demonstrou eficácia, com 12 indivíduos em remissão após 12 semanas com 200 mg e 15 com 600 mg, comparados a seis pacientes em remissão no grupo placebo. Eventos adversos foram registrados, sendo náuseas o mais comum e o agravamento da DC o mais grave. A necessidade de estudos mais amplos e de maior duração é evidente, especialmente diante das limitações nas amostras e ocorrência de eventos adversos (FEAGAN et al., 2017).

O infliximab, inibidor da atividade de TNF- α , demonstrou rápida formação de complexos com o TNF- α humano em bioensaios in vitro. Este medicamento biológico exerce efeito positivo, sendo uma alternativa para pacientes não responsivos ou intolerantes a outros tratamentos farmacológicos. Foi evidenciado remissão clínica em 10% a 30% dos não respondedores primários e 30% a 40% dos não respondentes secundários ao tratamento com anti-TNF. Entretanto, ainda há necessidade de confirmação da eficácia do tratamento biológico e do infliximab em pacientes com doença de Crohn (ZHANG et al., 2023).

O MAdCAM1 foi escolhido como alvo de análise devido a capacidade de facilitar a infiltração dos linfócitos de forma desordenada em períodos de inflamação gastrointestinal crônica, como no caso da doença de Crohn e retocolite ulcerativa (SARUTA et al., 2020).

Em um estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo, foi utilizado o medicamento anti-MAdCAM (PF-00547659), sendo administrado doses de 22,5 mg, 75 mg, 225 mg e placebo, com 265 indivíduos no período de 12 semanas. A pesquisa demonstrou êxito na tentativa de procurar remissão clínica e diminuição da inflamação intestinal. Os pacientes apresentaram diminuição do nível de PCR, aumento do número de linfócitos TCD4^{+b7} de memória central circulante e diminuição do MAdCAM-1. O estudo comprovou a segurança do uso do PF-00547659, tendo em vista que nenhum evento adverso foi relatado. Os grupos com melhor resposta clínica foram os grupos tratados com 22,5 mg e 75 mg, apresentando remissão após 8 semanas. Entretanto, foi um teste pequeno, com poucos parâmetros na comparação com o grupo placebo, não apresentando desfecho clínico satisfatório (SARUTA et al., 2020).

Um estudo que utilizou a PF-04236921, uma imunoglobulina G2 monoclonal totalmente humana contra IL-6 humana, demonstrou remissão clínica com a utilização de uma dose de 50 mg de PF-04236921 em pacientes que tiveram lesões graves com anti-TNF. Entretanto, foram observadas complicações como abscessos e perfurações gastrointestinais (NASER et al., 2023). Outro fármaco associado a modulação da IL-6 foi o ustecinumabe, anticorpo contra a subunidade p40, que demonstrou alta eficácia no tratamento de portadores de DC (SCHMITT; NEURATH; ATREYA, 2021).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, é evidente que a crescente dos quadros de condição inflamatória crônica do trato gastrointestinal aumentam a relevância clínica da Doença de Crohn. Sabe-se que o padrão de acometimento dessa patologia é, em geral, no íleo terminal e no cólon, podendo gerar manifestações extra-intestinais. Dessa forma, a complexa relação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, associados ao uso contínuo de medicações, internações e cirurgias, são elementos que colaboram para o desenvolvimento crônico da DC.

Assim, ocorre um aumento sérico de interleucina-6, que, com um estímulo prolongado, eleva a sobrevivência dos linfócitos TCD4+, no qual mantém a inflamação crônica da região. Além disso, fatores como Th1 e proteínas como a claudina-2, modificam a permeabilidade do epitélio intestinal, colaborando para inflamações sistêmicas. Logo, os danos teciduais desencadeados pelo aumento de IL-6 tornaram-se alvos de estudos clínicos para a produção de novos fármacos, visto que o de uso tradicional, denominado anti-TNF α , demonstrou resultados insatisfatórios.

Ademais, a IL-23 é considerada um importante fator para a perpetuação de inflamações da mucosa intestinal. Isso ocorre, principalmente, devido à regulação positiva de Th17, que aumenta níveis de células e elementos pró-inflamatórios, incluindo a IL-17. Dessa maneira, terapias com uso de fármacos biológicos, tais como risankizumab e brazikumab, afetam subunidades da interleucina-23, todavia, os resultados dos estudos ainda não são claros.

Ao tratar acerca da IL-23, observou-se que essa citocina influencia a produção de IL-22 que, em níveis elevados, pode atuar como biomarcador clínico. Contudo, mais estudos sobre essa temática são necessários.

O anti-MAdCAM também foi alvo de pesquisas, com resultados iniciais satisfatórios, com ausência de efeitos adversos. Porém, é importante que existam maiores estudos clínicos acerca dessa medicação, em vista da segurança e bem-estar dos pacientes.

Logo, o presente estudo explorou as vias de desenvolvimento da DC e, também, abordagens terapêuticas a serem consideradas, que se demonstram mais eficazes que as tradicionais.

REFERÊNCIAS

FEAGAN, Brian G. et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1699-



1709, 2017.

GODALA, Małgorzata et al. Role of Serum Interleukin-6, Interleukin-1 β and Interleukin-10 in Assessment of Disease Activity and Nutritional Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 18, p. 5956, 2023.

HASSAN-ZAHRAEE, Mina et al. Anti-MAdCAM antibody increases β 7+ T cells and CCR9 gene expression in the peripheral blood of patients with Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 12, n. 1, p. 77-86, 2018.

ITO, Hiroaki et al. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease. **Journal of gastroenterology**, v. 37, p. 56-61, 2002.

NASER, Saleh A. et al. The dual role of interleukin-6 in Crohn's disease pathophysiology. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.

SARUTA, Masayuki et al. Anti-MAdCAM-1 antibody (PF-00547659) for active refractory Crohn's disease in Japanese and Korean patients: the OPERA study. **Intest Res**, v. 18, n. 1, p. 45-55, 2020.

SCHMITT, Heike; NEURATH, Markus F.; ATREYA, Raja. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 622934, 2021.

SEWELL, Gavin W.; KASER, Arthur. Interleukin-23 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and implications for therapeutic intervention. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 16, n. Supplement_2, p. ii3-ii19, 2022.

SINGH, Siddharth 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.

VERSTOCKT, Bram et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, p. 1-14, 2023.

ZHANG, Nan et al. Combining pharmacometric models with predictive and prognostic biomarkers for precision therapy in Crohn's disease: A case study of brazikumab. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 12, n. 12, p. 1945-1959, 2023.