



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA SANTANA MARTINS DE OLIVEIRA

Doença Inflamatória Intestinal: Novos alvos terapêuticos

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR RUI VASCO QUINTAIS GRADIZ

PROF. DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

ABRIL 2021

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo de Revisão

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS

Catarina Santana Martins de Oliveira¹

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço eletrónico: medukika@sapo.pt

Coimbra, Portugal

Abril de 2021

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	6
1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	
3.1. Definição e entidades clínicas	10
3.2. Etiologia e mecanismos fisiopatológicos	13
3.3. Objetivos do tratamento	16
4. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL	
4.1. Agentes não biológicos	17
4.2. Agentes biológicos e biossimilares	20
5. NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS E TERAPÊUTICAS EMERGENTES	
5.1. Antagonistas das moléculas de adesão	21
5.1.1. Natalizumab	22
5.1.2. Vedolizumab	23
5.1.3. AJM300	25
5.1.4. Etrolizumab	25
5.1.5. PF-00547659/Ontamalimab	26
5.2. Moléculas anti-citocinas	27
5.2.1. Ustekinumab	27
5.3. Microbiota intestinal	28
5.3.1. Antibióticos	29
5.3.2. Probióticos	30
5.3.3. Transplante de microbiota fecal	31
5.4. Novos imunomoduladores <i>versus</i> biológicos	32
5.4.1. Inibidores de cinases	33
5.4.1.1. Tofacitinib	35
5.4.1.2. Filgotinib	36

5.4.2. Inibidores de fosfodiesterases	
5.4.2.1. Apremilast	37
5.4.3. Moduladores da esfingosina-1-fosfato	37
5.4.3.1. Ozanimod	38
5.4.3.2. Etrasimod	38
CONCLUSÃO	39
AGRADECIMENTOS	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXO I – FÁRMACOS	52
ANEXO II – ENSAIOS CLÍNICOS	55

Resumo

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crónica de natureza recidivante, que engloba a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). A expressão clínica que exibem em comum manifesta-se sobretudo através de dor abdominal, diarreia crónica e hemorragia intestinal, sendo a sua variabilidade influenciada pela localização e extensão da doença.

A DII apresenta incidência tendencialmente crescente, alta morbidade e risco de complicações que podem comprometer de forma grave a qualidade de vida dos doentes.

As estratégias terapêuticas convencionais disponíveis não são eficazes a proporcionar cura aos doentes com DII e a gestão da doença moderada a grave pode tornar-se particularmente difícil, seja por ausência de resposta ao tratamento ou intolerância ao mesmo.

Como tal, justifica-se manter a investigação de novos fármacos mais eficazes, baseada num maior conhecimento dos fatores etiológicos envolvidos na DII, incluindo fatores genéticos, ambientais e imunológicos, a par da melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos.

Este trabalho de revisão teve como objetivo reunir evidências relativas aos novos alvos terapêuticos e terapêuticas emergentes que estão a surgir para aplicação no tratamento da DII, e que incluem antagonistas das moléculas de adesão, moléculas anti-citocinas, inibidores de cinases, inibidores de fosfodiesterases e moduladores da esfingosina-1-fosfato, a utilização de probióticos e a técnica de transplante de microbiota fecal.

Pretendeu-se não só estudar os mecanismos pelos quais as diferentes opções terapêuticas atuam, mas também analisar os ensaios clínicos em que se basearam. Alguns dos fármacos abordados foram já aprovados no tratamento de doenças autoimunes e na DII, enquanto que outros aguardam a apresentação de provas adicionais da sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Terapêutica.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing condition, which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The clinical expression shared by them is manifested mainly through abdominal pain, chronic diarrhea and intestinal hemorrhage, and their variability depends on the disease's location and extent.

IBD presents increasing incidence, high morbidity and high risk of complications that can seriously compromise the patient's quality of life.

The conventional therapeutic strategies available are not effective in providing cure for IBD patients and the management of moderate to severe disease can become particularly difficult, either due to the lack of treatment response or intolerance to it.

As such, there is a clear need to keep investigating new drugs, hopefully more effective, which is facilitated by greater knowledge of the etiological factors involved in IBD, including genetic, environmental and immunological factors, together with a better understanding of the disease's pathophysiology.

This review aimed to gather evidence regarding new therapeutic targets and therapeutics that are emerging for application in IBD treatment, which include anti-integrin therapies, anti-cytokine molecules, Janus kinase inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors and sphingosine-1-phosphate receptor modulators, as well as studying the use of probiotics and the fecal microbiota transplantation technique.

It was intended not only to study the mechanisms by which each therapeutic option act, but also to analyze the most important clinical trials on which they were based. Some of the drugs addressed have already been approved for the treatment of autoimmune diseases and IBD, while others await the submission of additional evidence of their effectiveness and safety.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease, Ulcerative colitis; Therapeutics.

Lista de abreviaturas e acrónimos

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGCC: Ácidos gordos de cadeia curta

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

ATG16L1: *Autophagy Related 16 Like 1*

ATP: Adenosina trifosfato

CAMs: *Cell adhesion molecules*

CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*

CDH1: *Cadherin 1*

CU: Colite ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença inflamatória intestinal

ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

GALT: *Gut-associated lymphoid tissue*

GI: Gastrointestinal

GWAS: *Genome-wide association studies*

HC: Hidratos de carbono

HLA: *Human leukocyte antigen*

HNF4A: *Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha*

IFN: *Interferon*

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IRGM: *Immunity Related Guanosine Triphosphatase M*

JAK: *Janus-associated kinase*

LAMB1: *Laminin Subunit Beta 1*

MAdCAM-1: *Mucosal addressin cell adhesion molecule-1*

NK: *Natural killer*

NOD2: *Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2*

PCR: Proteína C-reativa

PDE: Fosfodiesterase

PML: *Progressive multifocal leukoencephalopathy*

SNPs: *Single nucleotide polymorphisms*

STAT: *Signal transducer and activator of transcription*

S1P: Esfingosina-1-fosfato

TGF: *Transforming growth factor*

TLRs: *Toll-like receptors*

TMF: Transplante de microbiota fecal

TNF: *Tumor necrosis factor*

TYK: *Tyrosine kinase*

VCAM-1: *Vascular cell adhesion molecule-1*

VS: Velocidade de sedimentação

WGO: *World Gastroenterology Organisation*

5-ASA: Messalazina

1. Introdução

A doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU) são distúrbios intestinais inseridos no espectro da doença inflamatória intestinal (DII), cuja prevalência crescente a nível mundial se tem traduzido numa urgência em reunir esforços para melhorar o tratamento médico disponível, dado o significativo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.¹

A terapêutica ideal deve reduzir a inflamação intestinal sem induzir imunossupressão, equilíbrio que continua a ser desafiante alcançar para bastantes doentes, como seres individuais que são, e com características fisiopatológicas distintas, para as quais contribui a etiologia multifatorial da DII.²

As estratégias terapêuticas convencionais atuais visam controlar a resposta imune exacerbada do doente através de fármacos não biológicos como aminossalicilatos, tiopurinas, corticosteroides e metotrexato, e de agentes biológicos anti-*tumor necrosis factor alpha* (TNF α).²

Os tratamentos não biológicos proporcionam alívio sintomático importante em doentes com DII, mas não são eficazes como modificadores do curso geral da DII.³

As terapêuticas biológicas, tendo por base a utilização de anticorpos monoclonais, foram introduzidas no fim dos anos 90 com o objetivo de induzirem remissão da doença. Estes fármacos permitem controlo sintomático e melhoria da qualidade de vida destes doentes, apresentando ainda potencial de alteração do curso natural da DII.³

No entanto, aproximadamente um terço dos doentes com DII não respondem primariamente à terapêutica de indução com biológico e outro terço deixa de responder ao tratamento durante a fase de manutenção. Assim, embora estes fármacos tenham sucesso no tratamento de uma percentagem considerável de doentes com DC e CU, a sua eficácia é limitada, e a variabilidade de respostas possíveis pode culminar em resultados imprevisíveis.⁴

Com o avançar dos estudos, a compreensão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos na patogénese da DII possibilitou o surgimento de novas abordagens terapêuticas, como a utilização de agentes biológicos para diferentes alvos moleculares e de novos imunomoduladores, demonstrando resultados promissores a nível de eficácia e de segurança.³

Esta revisão tem como objetivo descrever as principais características gerais das terapias atualmente empregues na prática clínica, bem como abordar avanços recentes nas opções de tratamento da DII, novos e futuros métodos alternativos.

2. Materiais e métodos

A pesquisa para a elaboração do presente artigo de revisão foi realizada através da base de dados eletrônica *PubMed*, introduzindo as palavras-chave “(*ulcerative colitis*) AND (*crohn's disease*) AND (*therapeutic*)”. Foram aplicados filtros restritivos de modo a incluir artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos publicados nas línguas portuguesa e inglesa desde 2015 e foi ativado o envio via correio eletrônico de atualizações com novos artigos incluídos na pesquisa, tendo sido obtidos 314 artigos.

A seleção de estudos executou-se tendo em conta o título, a atualidade dos mesmos e a sua relevância para a temática em estudo após leitura do *abstract*, que resultou na inclusão de 71 artigos.

Foram consultadas as orientações da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e da *World Gastroenterology Organisation* (WGO), assim como as páginas *online* da *European Medicines Agency* (EMA) e da *Food and Drug Administration* (FDA).

3. Doença inflamatória intestinal

3.1. Definição e entidades clínicas

A doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a um distúrbio inflamatório crónico do trato gastrointestinal (GI), de natureza progressiva e potencialmente destrutiva, que inclui no seu espectro a colite ulcerosa (CU), a doença de Crohn (DC) e a colite indeterminada. O decurso natural da DII é essencialmente caracterizado por episódios de recidiva e períodos de remissão da doença.⁵

Desde o reconhecimento da CU em 1875 e da DC em 1932, a incidência de DII aumentou substancialmente no mundo ocidental, sendo os valores mais elevados registados no norte da Europa, Reino Unido e América do Norte.^{6,7}

As estimativas indicam que a incidência de DC na Europa varia de 0,5 a 10,6 casos por 100.000 pessoas por ano, enquanto que a incidência de CU varia de 0,9 a 24,3 casos por 100.000 pessoas anualmente. Relativamente à prevalência europeia, por cada 100.000 pessoas estimam-se 1,5 a 213 casos de DC e 2,4 a 294 casos de CU, perfazendo um total de mais de 2,5 milhões de pessoas com DII na Europa.⁸

O rápido aumento da incidência observada sobretudo em países recém-industrializados reflete a experiência relatada no ocidente há mais de 50 anos, ocorrida a par com o rápido desenvolvimento socioeconómico. Existe, assim, a possibilidade de a DII se vir a tornar numa epidemia também fora do mundo ocidental, refletindo o seu carácter cada vez mais global.^{7,9}

A DII apresenta baixa mortalidade, alta morbidade e risco de complicações clínicas que podem comprometer profundamente a qualidade de vida dos doentes, qualquer que seja a idade de surgimento da doença.¹⁰

Tanto a DC como a CU têm distribuições etárias e de género semelhantes, com início mais provável na segunda ou quarta décadas de vida, e sem predileção pelo sexo.⁹

A DC tende a afetar os indivíduos ligeiramente mais cedo na vida, com uma idade média de surgimento entre os 15 e 25 anos. Já a CU, tem maior probabilidade de se estabelecer entre os 25 e 35 anos de idade e pode ser considerada bimodal, dado existir um segundo pico de incidência em idades mais avançadas.⁹ Apesar de surgirem tendencialmente no início da idade adulta, podem, de facto, surgir em qualquer idade, desde a infância.¹¹

Embora as duas entidades clínicas compartilhem características semelhantes, diferem não só na predominância de sinais, sintomas e possíveis complicações, mas também a nível da extensão da doença, da sua apresentação endoscópica e microscópica, fruto da natureza distinta das alterações inflamatórias presentes em cada uma.⁵

Assim sendo, uma primeira distinção entre ambas será o facto de na DC a inflamação ser transmural microscopicamente e poder afetar qualquer território do trato GI de forma

descontínua, atingindo com frequência a região ileal e válvula ileocecal, enquanto que a CU é caracterizada por inflamação restrita ao epitélio, contínua e localizada no cólon.⁵ A exceção da limitação da inflamação ao cólon ocorre na ileíte reversa, condição em que se verifica uma extensão contínua da inflamação presente no cego até ao íleo terminal, ocorrendo raramente em indivíduos sem atingimento cecal. Observa-se em até 20% dos doentes com colite extensa e a sua presença pode tornar complexo o diagnóstico diferencial com DC.^{12,13}

Ambas as formas de doença apresentam as manifestações intestinais mais comuns, como dor abdominal, diarreia crónica e hemorragia intestinal, sendo a localização e a gravidade da doença os principais fatores que ditam a variabilidade da apresentação clínica.¹⁰

A DC manifesta-se classicamente com dor abdominal tipo cólica, aliviada pela evacuação, diarreia aquosa e perda de peso. A dor apresenta-se frequentemente no quadrante inferior direito devido ao envolvimento do íleo terminal, podendo simular apendicite, apesar de insidiosa. Tal como a dor, a diarreia costuma ser esporádica e pode existir desde anos antes do diagnóstico, sendo a presença de hematoquézias observada com maior frequência quando existe envolvimento do cólon e do reto. Pode verificar-se perda de peso como resultado da diarreia crónica, mal absorção e anorexia.^{9,13,14}

Manifestações sistémicas como febre baixa e fadiga, devidas à inflamação e mal absorção decorrentes da doença, também são comuns. Febre mais alta poderá indiciar processo inflamatório de maior gravidade, como abscesso ou perfuração.^{9,15}

Existem outros fenótipos de doença que condicionam diferentes apresentações clínicas. A DC pode evoluir para um padrão fistulizante, em que a inflamação transmural estabelece fístulas entero-entéricas (as mais frequentes), entero-vesicais, entero-genitais ou entero-cutâneas. Também pode evoluir para um padrão estenosante, presente normalmente a nível ileocecal, que pode provocar crises suboclusivas.⁹

Para além disso, até um terço dos indivíduos com DC apresentam afeção perianal, que se manifesta como fístulas, fissuras e abscessos, sendo esta uma apresentação mais agressiva da doença que pode obrigar a intervenções médicas e cirúrgicas.^{9,16}

No caso da CU, verifica-se menor heterogeneidade de sintomas devido ao facto de a inflamação estar limitada à mucosa do cólon, sendo a sua principal característica a presença de diarreia, de predomínio pós-prandial ou até noturno. Outras características incluem tenesmo, dor abdominal, e sintomas sistémicos como fadiga, febre e perda de peso.^{9,13,16}

A hemorragia intestinal está classicamente associada à CU, mas nem sempre ocorre, principalmente em casos de doença leve e limitada, mais relacionados com a passagem de muco. À medida que a doença progride em extensão, torna-se mais comum um maior volume de sangue nas fezes diarreicas.⁹

Existe risco de complicações agudas com necessidade de intervenção cirúrgica urgente, como a ocorrência de colite fulminante, manifestando-se com febre elevada, um elevado número diário de dejeções com hemorragia extensa e necessidade transfusional, associada a dor abdominal importante.¹³ Também situações de hemorragia maciça, perfuração e de megacólon tóxico, definido como uma dilatação do cólon igual ou superior a 5,5 cm com consequente toxicidade sistémica, requerem cirurgia precoce.^{11,17} Com cursos mais longos da doença, cerca de 5% a 10% dos doentes podem vir a desenvolver estenoses a nível do cólon, situação que deve levantar a suspeita de malignidade subjacente.⁹

Um número considerável de doentes com DII experimentam, a par com os sintomas do foro GI, manifestações extraintestinais significativas, podendo estas surgir ainda numa fase pré-diagnóstico. São consequência da translocação da resposta imunológica que ocorre a nível intestinal para outras localizações, frequentemente articulações, pele, olhos e trato biliar, e a estratégia terapêutica definida deverá ter em conta a sua presença (Tabela 1).^{14,18,19}

Tabela 1: Manifestações extraintestinais na DII. Adaptado de A. Garber *et al* e de J. M. Kim *et al*.

Sistema	Manifestações primárias	Manifestações secundárias
Musculosquelético	Artropatia axial (espondilite anquilosante)** Artropatia periférica***	Osteopenia Osteoporose
Mucocutâneo	Eritema nodoso* Pioderma gangrenoso*** Síndrome de Sweet Estomatite aftosa* Psoríase Poliarterite nodosa cutânea	-
Oftalmológico	Espisclerite* Esclerite Uveíte**	Glaucoma Cataratas
Hepatobiliar	Colangite esclerosante primária** Doença hepática gordurosa não alcoólica*** Hepatite autoimune*** Hepatite granulomatosa***	Colelitíase
Pulmonar	Bronquiolite Bronquiectasias Bronquite crónica	-
Renal	Glomerulopatias Amiloidose secundária Nefrite intersticial**	Nefrolitíase Nefrotoxicidade medicamentosa
Cardiovascular	Endocardite infecciosa*** Arterite de Takayasu*** Pericardite***	Tromboembolias*

* Atividade paralela à da DII

** Sem relação com atividade da DII

*** Relação incerta com atividade da DII

Não é habitual ser-se capaz de determinar o diagnóstico de DII apenas com base na história e no exame objetivo, assim como distinguir qual a entidade clínica em causa. A sobreposição de sintomas e sinais impõe considerar diagnósticos diferenciais como doença celíaca, colite isquémica, cancro do cólon e reto, linfoma do intestino delgado, doença diverticular, sarcoidose ou colite infecciosa.²⁰ Deste modo, o exame objetivo, parâmetros laboratoriais, exames de imagem e endoscópicos, e a histopatologia, são fundamentais, no seu conjunto, para o estabelecimento do diagnóstico.^{11,20}

Todo o doente com suspeita diagnóstica deve realizar hemograma completo, doseamento de marcadores inflamatórios, eletrólitos e marcadores de função hepática, assim como a análise microbiológica de amostras fecais.¹²

O hemograma pode revelar anemia, leucocitose e trombocitose, como reflexo da atividade inflamatória crónica, e indiciando doença ativa. Nem a proteína C-reativa (PCR) nem a velocidade de sedimentação (VS) são marcadores específicos o suficiente para localizar a origem da inflamação, enquanto que a calprotectina fecal é um marcador mais específico de inflamação do cólon.^{12,14,15} Uma boa resposta clínica ao tratamento costuma estar associada à normalização dos valores laboratoriais previamente alterados.¹¹

Exames endoscópicos como a colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, enteroscopia com balão ou videocápsula permitem avaliar o padrão de atingimento macroscópico e levantar suspeita diagnóstica, mas somente a análise histopatológica permite a conclusão de diagnóstico definitivo, apresentando também utilidade na confirmação de episódio recidivante da doença.^{12,14,15}

3.2. Etiologia e mecanismos fisiopatológicos

À luz do conhecimento contemporâneo, considerar a DII como uma doença autoimune clássica é visto como obsoleto, já que as teorias explicativas acerca da sua fisiopatologia têm vindo a evoluir.¹¹

Embora a etiologia permaneça amplamente desconhecida, é certo que envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, a microbiota intestinal e as respostas imunológicas do próprio organismo.²¹

A melhor perceção das contribuições genéticas para a DII deveu-se aos desenvolvimentos tecnológicos no estudo e sequenciação de ácido desoxirribonucleico (ADN) e à acessibilidade a bancos de dados multinacionais, principalmente com recurso a *genome-wide association studies* (GWAS) que identificam *single nucleotide polymorphisms* (SNPs).^{21,22} Os primeiros estudos realizados demonstraram uma associação entre a DC e os genes *nucleotide binding oligomerization domain containing 2* (NOD2), *autophagy related 16*

like 1 (ATG16L1) e *immunity related guanosine triphosphatase M* (IRGM), ligados à autofagia, mecanismo fundamental para a homeostasia intracelular que contribui para a degradação de conteúdo citosólico e de organelos, bem como para a resistência a infecções.^{21,23,24} Na investigação da CU, o reconhecimento de variantes de *loci* dos genes *hepatocyte nuclear factor 4 alpha* (HNF4A), *cadherin 1* (CDH1) e *laminin subunit beta 1* (LAMB1) sugeriu a hipótese de uma associação entre alterações na função de barreira intestinal e a doença.²³

Outros GWAS identificaram diversos alelos de genes com função imunológica localizados na região *human leukocyte antigen* (HLA) do cromossoma 6p21, entre eles o HLA-DRB1*01:03, que conferem risco para ambas as doenças.²³ Sendo bem conhecido o papel da interleucina (IL) 23 e dos linfócitos Th17 na patogénese da DII, foram também identificadas variantes dos genes IL23R, IL12B, *janus kinase 2* (JAK2) e *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) em indivíduos com a doença.^{21,23}

Tendo por base diversos GWAS, o número de *loci* de genes associados à DII elevou-se para 163, dos quais 110 estão associados a ambas as doenças, 30 são específicos para DC e 23 para CU.^{21,23} Apesar do desenvolvimento de meta-análises internacionais de grande dimensão, os *loci* de suscetibilidade descobertos até então justificam apenas 20 a 25% da herança genética na DII, ainda que esteja comprovado que a influência genética é uma componente importante na sua patogénese. Assim sendo, é provável que as interações entre os genes e as proteínas que codificam fundamentem muita da informação genética em falta, mais do que a procura de novas variantes de *loci* raras.²¹

A relevância dos fatores ambientais na patogénese da DII é corroborada pelo facto de as taxas de concordância da doença em gémeos monozigóticos serem inferiores a 50%, pelas rápidas variações na incidência da doença ao longo do tempo, e com a migração de regiões de baixa incidência para aquelas com maior incidência.^{1,25}

O consumo de tabaco tem sido amplamente explorado. Sabe-se que atua alterando a autofagia e lesando a microbiota intestinal, apesar de a explicação para a discordância de resultados entre a DC e a CU não estar esclarecida. Na DC, o seu consumo relaciona-se com maior grau de atividade da doença, maior probabilidade de padrão estenosante ou fistulizante, maior uso de imunossuppressores, e de recorrência pós-operatória precoce. Já na CU, o tabaco associa-se a menor risco de exacerbações e de colectomia, enquanto que a cessação pode desencadear quer o seu surgimento, quer recidivas.^{25,26}

A dieta é um dos fatores exacerbantes da atividade da DII mais relatados. Uma dieta ocidental típica, dominada pelo consumo de açúcar, gordura animal e vários químicos, mas pobre em fibra, apresenta efeitos pró-inflamatórios que culminam em alterações da microbiota intestinal, redução da camada de muco, aumento da permeabilidade intestinal, e ainda a ativação do *gut-associated lymphoid tissue* (GALT).^{26,27} Também o défice de vitamina D tem

sido estudado na atividade da DII, comportando risco acrescido de necessidade de intervenção cirúrgica ou de hospitalização, assim como de infecção por *Clostridium difficile*.²⁵

Foi já proposto que o stresse é também influente na patogênese da DII, uma vez que ansiedade e depressão são mais comuns em indivíduos com a doença, e estas comorbidades aumentam o risco de doença grave e de exacerbações. O efeito da depressão na inflamação intestinal pode decorrer de alterações a nível da microbiota, mediadas pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias circulantes.^{25,26} Embora o tratamento da DII ative melhora os sintomas de depressão e ansiedade, são necessários estudos com o objetivo de determinar se a melhoria dessas comorbidades pode modificar o curso natural da doença.²⁵

Têm sido igualmente estudados fatores diversos como o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), efetivamente associado a uma maior incidência de DII e a maior risco de recidivas na doença já estabelecida. A apendicectomia, a obesidade e o uso de contraceção oral relacionam-se com o aumento de incidência de DC, mas não com o de CU.^{25,28}

O interesse na identificação de fatores potencialmente modificáveis prende-se com a hipótese de a alteração da exposição aos próprios melhorar o curso da doença ou até mesmo reduzir a sua incidência.^{25,28}

Um dos mecanismos fisiopatológicos aceites na DII baseia-se numa alteração da microbiota intestinal, fortemente relacionada com o desequilíbrio imunológico da mucosa, visto que a harmonia dos sistemas imunes inato e adaptativo é crucial para promover tolerância imunológica e garantir a homeostasia GI.¹

Por um lado, a imunidade inata é mediada por diferentes células, como neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e células T *natural killer* (NK), representando a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patogénicos. A sua rapidez de atuação deve-se ao facto de a sua reatividade ser inespecífica e independente do agente em causa.^{21,29} Para a sua atividade é essencial o processo de reconhecimento de antígenos microbianos, através de *toll-like receptors* (TLRs), assim como a presença de recetores capazes de acionar o processo de fagocitose, como os recetores citoplasmáticos NOD.¹ A sua deficiência traduz-se em falha na eliminação de bactérias e dos seus produtos por células fagocíticas, dentro da lâmina própria intestinal, o que é fundamentado pela associação da DII com polimorfismos em genes que codificam essas mesmas proteínas, resultando em invasão microbiana patogénica.²¹

Por outro lado, a imunidade adaptativa é altamente específica na sua atuação, e dependente do número e tipo de linfócitos T, levando mais tempo a desenvolver resposta.²⁹ A secreção de TNF α , *transforming growth factor beta* (TGF β) e *interferon gamma* (IFN γ), bem como a resposta a autoantígenos, parecem relacionar-se com o início da DII. Embora a

fisiopatologia da CU seja frequentemente descrita como mediada por linfócitos Th2, enquanto a da DC é conhecida como uma condição mediada por Th1, este paradigma clássico tem vindo a ser alterado pela diversidade de ações que as citocinas podem apresentar.^{22,29} Uma das principais citocinas pró-inflamatórias intervenientes na DII é o TNF α , produzido maioritariamente por macrófagos ativados, monócitos e linfócitos T, exibindo um nível elevado tanto intestinal como sistémico. É responsável pela destruição da barreira intestinal com permeabilidade aumentada devido à diminuição da coesão das *tight junctions*, mas também à apoptose das células epiteliais intestinais.³⁰ O excesso de TNF α induz a secreção de outras citocinas, incluindo IL-1 e IL-6, produzidas principalmente por mastócitos, macrófagos e neutrófilos.²⁹ A IL-1 desencadeia processos inflamatórios locais, assim como está envolvida na indução de febre, hipotensão e na estimulação da produção de anticorpos após imunização.³¹ A produção de IL-6 ativa diferentes respostas Th17 e Th2, que exacerbam a inflamação e afetam a função de barreira intestinal.²⁹ Dados recentes demonstraram que os linfócitos Th17 e outras células produtoras de IL-17 têm influência nas manifestações inflamatórias intestinais. A IL-17 e a IL-22 parecem estar relacionadas com a indução de colite, uma vez que iniciam e amplificam a inflamação local, e ativam mecanismos de contrarregulação direcionados às células do epitélio intestinal.^{30,32}

O aprofundar do conhecimento dos mecanismos subjacentes da DII e da sua interação fundamentou o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, visando seletivamente os mediadores inflamatórios que parecem estar envolvidos na perpetuação da resposta imune da mucosa intestinal descontrolada.¹⁶

3.3. Objetivos do tratamento

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento para a DII têm sido definidos como a redução do processo inflamatório durante as recidivas, e do número das mesmas, induzindo a remissão dos sintomas clínicos e a manutenção desse período pelo maior intervalo temporal possível. Promovendo a cicatrização da mucosa, previnem-se complicações intestinais de modo a minimizar futuras hospitalizações e a evitar a necessidade de resseção cirúrgica.³³

A decisão da escolha terapêutica deve basear-se na frequência de recidivas da doença, na extensão e gravidade da mesma, e na presença de manifestações extraintestinais. Fatores adicionais a ter em conta serão o local das lesões, o grau de atividade da doença e o estado clínico geral do indivíduo.²

Pela individualidade de cada doente e pelo facto de a DC e a CU serem entidades com diferentes aspetos clínicos e fisiopatológicos, aos quais acrescem influências ambientais e

genéticas, justifica-se que as intervenções terapêuticas sejam, igualmente, individualizadas e periodicamente monitorizadas.²

O tratamento da DII dependerá não só do equilíbrio entre a eficácia e os efeitos adversos dos fármacos escolhidos, mas também da resposta à terapêutica prévia realizada.³³

4. Terapêutica convencional

4.1. Agentes não biológicos

As terapias médicas delineadas para a DII incluem fármacos reconhecidos como terapêuticas convencionais, que compreendem classes farmacológicas distintas como aminossalicilatos, corticosteroides, tiopurinas, metotrexato, antibióticos e também agentes biológicos.²

Entre as opções de tratamento disponíveis, a escolha mais adequada em casos de CU terá em conta a gravidade, a distribuição e o padrão da doença, e a sua conjugação ditará a modalidade do tratamento, a via de administração e a duração do mesmo.¹⁷

A gravidade da doença é definida tendo em conta índices que incorporam parâmetros clínicos, laboratoriais, imagiológicos e endoscópicos. O índice mais validado e amplamente utilizado para identificar CU grave permanece o de Truelove e Witt, sendo também utilizada a classificação de Montreal. A extensão macroscópica máxima objetivada no exame endoscópico realizado permite estabelecer a distribuição da doença, classificando-a como proctite, colite esquerda ou colite extensa, quando se estende para além do ângulo esplênico do cólon. O padrão de doença refere-se a fatores como a frequência de recidiva, o curso da doença, a resposta a medicação anterior e a presença de manifestações extraintestinais.^{12,17}

No caso de doença leve a moderada, os aminossalicilatos são o fármaco de eleição para indução de remissão, qualquer que seja a extensão da doença, atribuindo-se preferência à messalazina (5-ácido aminossalicílico, 5-ASA).²⁰ Na presença de proctite, o tratamento de escolha deve ser tópico, na formulação de supositório, sendo também eficaz a sua combinação com o fármaco oral ou com corticosteroides tópicos. Doentes que apresentem colite esquerda ou colite extensa devem ser tratados com formulações orais e tópicas de 5-ASA em combinação, pois são mais eficazes em conjunto do que isoladamente.¹⁷ A eficácia dos aminossalicilatos é dose-dependente e devem ser alcançadas as doses máximas antes de optar por um fármaco alternativo.²⁰

O início da terapêutica com corticosteroides é apropriado na doença moderada a grave ou na doença leve, quando refratária ao tratamento com aminossalicilatos. Uma vez que os sintomas diminuem, é possível iniciar, gradualmente, redução da dose. A colite extensa e

severa requer hospitalização e tratamento intensivo, assente em esquemas de corticoterapia endovenosa.^{17,34}

Na doença corticorresistente, é de considerar iniciar tratamento com biológicos como anti-TNF α , ciclosporina, tacrolimus ou mesmo ponderar a necessidade de cirurgia.²⁰

A resolução da doença ativa é seguida pela fase que visa a manutenção da remissão da doença. Maioritariamente, a remissão pode ser mantida com aminossalicilatos, podendo as formulações orais e tópicas ser eficazes dependendo da extensão da doença, ou mesmo recorrendo à sua combinação. Se administrada oralmente, é preferida a messalazina em dose única diária, em comparação com a sulfassalazina, visto que reduz a toxicidade.²⁰

As tiopurinas, como a azatioprina, são recomendadas na doença leve a moderada, em doentes que apresentam recidivas frequentes, e não permanecem em remissão com aminossalicilatos.³⁵

A utilização de corticosteroides pode ser necessária para controlo de sintomas leves, mas não é indicada para terapêutica de manutenção a longo prazo dado atingirem ineficácia, e também efeitos adversos notáveis.^{20,34}

Na DC, a estratificação dos doentes é igualmente crucial para delinear a estratégia terapêutica e otimizar a sua gestão. É tida em conta, à semelhança do que sucede na CU, a localização, atividade e gravidade da doença, mas também a resposta anterior à terapêutica prévia e a presença de complicações, como doença perianal fistulizante.^{20,36} O índice mais utilizado para determinar a atividade da doença é o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), podendo a classificação de Montreal ser útil para categorizar o fenótipo da doença.¹⁵

Com foco na indução de remissão da doença, é recomendado o uso de budesonida na doença leve a moderada, limitada ao íleo ou cólon ascendente, existindo ainda uma lacuna no conhecimento de como atuar no caso das restantes zonas ou de doença extensa. Contrariamente ao que se verifica na CU, a messalazina não apresenta eficácia significativa na indução de remissão na DC leve a moderada.³⁶

Em doentes com doença ativa moderada a grave, aconselha-se o uso de corticosteroides sistémicos, tendo em atenção os possíveis efeitos adversos, e o facto de que a sua administração não previne novos surtos de doença. A utilização de tiopurinas pode ser iniciada em conjunto com os anteriores, não estando indicado o seu início em monoterapia.³⁴

O metotrexato poderá ser utilizado na doença corticodependente moderada a grave, na situação de não se poder recorrer a alternativas como a realização de cirurgia.^{36,37}

Para doença moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento convencional com não biológicos, recomenda-se o uso de anticorpos monoclonais, como anti-TNF α .²⁰

Os antibióticos não têm eficácia na indução da remissão ou na cicatrização da mucosa, como tal, permanece a sua indicação para complicações sépticas.^{38,39}

Tendo em vista a manutenção da remissão da DC, os principais fármacos a ter em conta são o metotrexato, a azatioprina e os agentes biológicos. Para indução da remissão, não está recomendado o uso de messalazina. Devido à elevada incidência de efeitos adversos, os corticosteroides não são adequados como medicação de manutenção, dado a extensão temporal do tratamento.³⁶

A Tabela 2 sintetiza as indicações terapêuticas dos fármacos convencionais utilizados para a CU e para a DC.

Tabela 2: Terapêutica convencional na DII.

Domínios do tratamento	CU	DC
Indução da remissão	Proctite 5-ASA tópica ± CTC tópica	Doença ileal e/ou cólon ascendente - Leve a moderada Budesonida
	Colite esquerda/Colite extensa Leve a moderada - 5-ASA tópica + oral Moderada a grave - CTC sistémica	Moderada a grave CTC sistémica ± tiopurina
	Colite severa CTC IV ou ciclosporina IV	Se ausência de resposta Anti-TNF α
	Refratária a CTC Ciclosporina, infliximab ou tacrolimus	Dependente de CTC Metotrexato
	Dependente de CTC Tiopurina, anti-TNF α ± tiopurina ou metotrexato	Doença perianal fistulizante Anti-TNF α
Manutenção da remissão	Resposta a 5-ASA ou CTC oral ou tópica 5-ASA	Dependente de CTC Tiopurina ou metotrexato
	Intolerância ou recidivas frequentes com 5-ASA Tiopurina	Doença perianal fistulizante Manter agente anti-TNF α
	Resposta a anti-TNFα Manter agente (± tiopurina)	Resposta a anti-TNFα Manter agente

CTC: corticoterapia; CU: colite ulcerosa; DC: doença de Crohn; IV: intravenoso; TNF α : *tumor necrosis factor alfa*; 5-ASA: messalazina.

4.2. Agentes biológicos e biossimilares

Os indivíduos com DII que não reúnem condições para ser tratados com recurso a terapias convencionais não biológicas devido a intolerância, ausência de resposta ao tratamento, inelegibilidade para o mesmo ou que apresentem doença moderada ou grave são, com frequência, candidatos a receber terapêutica com agentes biológicos.⁴⁰

Entre os biológicos convencionais, incluem-se os anticorpos monoclonais antagonistas do TNF α . Estes atuam ligando-se ao TNF α acoplado à membrana celular e ao TNF α solúvel, induzindo a destruição das células imunes através de citotoxicidade celular dependente de anticorpos.⁴¹

Sendo estes agentes anti-inflamatórios potentes e de rápida ação, têm integrado a base para o tratamento de indivíduos com DII moderada a grave. Provaram ser eficazes na indução e manutenção da remissão, na redução do risco de cirurgia, de hospitalização e de complicações relacionadas com a doença.^{42,43}

As terapias anti-TNF α aprovadas para o tratamento da DC incluem infliximab, adalimumab e certolizumab pegol, apesar de este último não se encontrar aprovado na União Europeia, estando apenas disponível comercialmente na Suíça e na Rússia.³⁶ Na CU, para além do uso de infliximab e adalimumab, é aprovado o uso de golimumab.¹⁷ O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico de imunoglobulina (Ig) G1, o adalimumab e o golimumab são anticorpos monoclonais IgG1 humanos e o certolizumab pegol contém o fragmento Fab de um anticorpo humanizado contra o TNF α . Com exceção do infliximab, de administração endovenosa, os restantes fármacos são de administração subcutânea.^{36,41}

O momento de introdução do agente biológico é ainda uma questão amplamente debatida. É proposto que indivíduos que apresentem fatores de mau prognóstico, como doença perianal fistulizante, doença extensa ou ulcerações profundas, beneficiem da introdução precoce de um biológico.³⁶

O elevado custo destes fármacos acrescido ao facto de se terem aproximado as datas de expiração das suas patentes estimularam o desenvolvimento de versões conhecidas como biossimilares, com os objetivos adicionais de reduzir os gastos de saúde em tratamentos biológicos e de melhorar o acesso dos doentes a esses medicamentos.⁴⁴⁻⁴⁶

Um biossimilar é definido como um fármaco biológico que contém uma versão da substância ativa de um biológico original já autorizado e introduzido no mercado. De forma a provar a biossimilaridade, são necessários testes de comparabilidade para assegurar que não se atestam diferenças significativas a nível de segurança e eficácia.⁴⁴

O biossimilar do infliximab CT-P13 foi o primeiro a obter aprovação pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2013, para aplicação terapêutica na DII, tendo outros

biossimilares de infliximab e de adalimumab sido aceites desde então.^{47,48} Apesar de ter sido aprovado com base em ensaios clínicos comparando-o com o biológico original em indivíduos com espondilite anquilosante e artrite reumatoide, uma vez aprovado, qualquer biossimilar pode ser utilizado em todas as indicações para as quais o medicamento original é autorizado.^{45,48}

As evidências atuais sugerem que a eficácia e a segurança são semelhantes entre os biossimilares e os medicamentos de referência. Ainda assim, existe incerteza acerca da troca de um medicamento biológico para um biossimilar, embora não existam relatos de aumento da imunogenicidade ou questões de segurança após a permuta.⁴⁶

A introdução de medicamentos biológicos resultou em melhores resultados no tratamento da DII, contudo, uma proporção significativa de doentes tem ausência de resposta, perda da mesma ou intolerância a esta classe de fármacos, existindo, por isso, necessidade de alternativas seguras e eficazes para a gestão terapêutica da doença. Por este motivo, com a investigação de tratamentos cada vez mais eficazes e no âmbito de alcançar uma potencial cura, o panorama do tratamento da DII moderada a grave tem vindo a expandir-se, com vários produtos biológicos não TNF α recentemente aprovados e outros produtos biológicos e novos imunomoduladores em fases avançadas de desenvolvimento.^{4,42}

5. Novos alvos terapêuticos e terapêuticas emergentes

5.1. Antagonistas das moléculas de adesão

Na patogénese da inflamação crónica que ocorre na DII, está envolvido um processo de migração de linfócitos até à mucosa intestinal. Este tráfego celular é mediado por citocinas e selectinas, que levam à adesão de integrinas da superfície dos linfócitos T a ligandos na superfície das células endoteliais, com posterior captação pelo tecido intestinal.⁴⁹

Uma integrina é um recetor heterodimérico constituído por uma subunidade α e β , pelo que diferentes combinações dessas estruturas formam diferentes integrinas, que são expressas por populações de leucócitos distintas. Conhece-se a integrina $\alpha 4\beta 1$ (presente na maioria dos linfócitos), a integrina $\alpha 4\beta 7$ (específica dos linfócitos do trato GI), e a integrina $\alpha E\beta 7$ (presente em linfócitos T intraepiteliais, células dendríticas, mastócitos e linfócitos T reguladores).⁵⁰

Para que ocorra a adesão celular, as integrinas da superfície leucocitária interagem com *cell adhesion molecules* (CAMs) presentes noutras células. As integrinas $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$ ligam-se à *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) presente nas células endoteliais vasculares, à *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* (MAdCAM-1) presente nas células endoteliais intestinais, e à E-caderina das células epiteliais mucosas, respetivamente.⁵⁰

Desta forma, as integrinas foram reconhecidas como potenciais alvos farmacológicos na DII, tendo sido desenvolvidos fármacos antagonistas das moléculas de adesão, cujo objetivo é impedir a ação das integrinas e limitar o trânsito de leucócitos para os tecidos-alvo, movimento diretamente relacionado com o estado inflamatório crónico que se verifica na doença.⁵¹

A Figura 1 esquematiza a interação entre as integrinas da superfície linfocitária e as diferentes CAMs, ilustrando o local de atuação dos fármacos abordados.

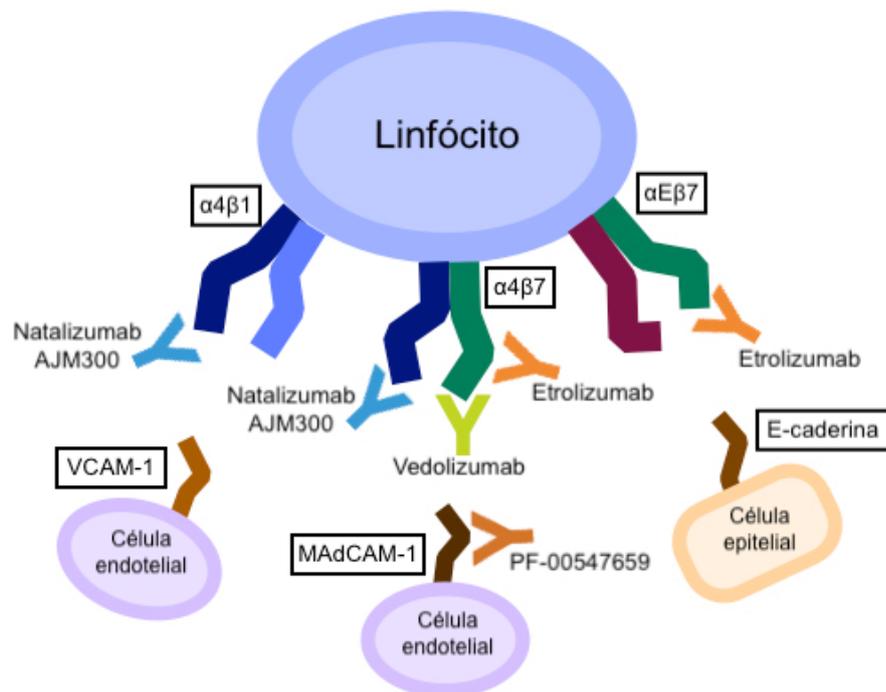


Figura 1: Alvos terapêuticos dos antagonistas das moléculas de adesão. Adaptado de S. C. Park *et al.*

5.1.1. Natalizumab

O natalizumab foi a primeira molécula anti-adesão a ser aprovada para o tratamento da DII (Anexo I).⁵² É um anticorpo IgG4 monoclonal humanizado que tem como alvo a subunidade α4 das integrinas, bloqueando a α4β7 e a α4β1, sendo, por esse motivo, considerado não seletivo. O seu potencial terapêutico deriva da inibição da interação α4β7/MAdCAM-1, que ocorre especificamente no intestino, evitando a migração dos linfócitos T para a mucosa intestinal.³

Foram conduzidos ensaios clínicos de fase III, nomeadamente o *Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission* (ENCORE), que demonstrou que em doentes

com DC moderada a grave o natalizumab foi eficaz para induzir resposta clínica e remissão (Anexo II).^{51,53}

Dado não apresentar efeito exclusivamente intestinal, o natalizumab também inibe a interação $\alpha 4\beta 1/VCAM-1$, que ocorre ao nível do sistema nervoso central, diminuindo a migração de linfócitos T para o cérebro e, por isso, a imunidade antiviral cerebral. Como consequência, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) foi reportada como evento adverso fatal, devido à reativação do vírus *John Cunningham* (JC).^{3,54} O uso de imunomoduladores antes do uso de natalizumab, a presença de anticorpos anti-vírus JC e o tratamento prolongado com o fármaco constituem fatores de risco para PML. Este facto levou ao desenvolvimento de novos fármacos, cujo objetivo seria a atuação mais seletiva ao nível da integrina $\alpha 4\beta 7$.³

O natalizumab foi primeiramente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamento para a esclerose múltipla. Mais tarde, foi aprovado nos Estados Unidos apenas para uso em doentes com DC moderada a grave cujo tratamento anterior com anti-TNF α não foi eficaz, não tendo sido aprovado o seu uso para o mesmo efeito na Europa.⁵⁰

5.1.2. Vedolizumab

O anticorpo monoclonal humanizado vedolizumab, do tipo IgG1, foi concebido como alternativa mais seletiva, e com melhor perfil de segurança do que o natalizumab. O vedolizumab reconhece especificamente o epítipo da integrina $\alpha 4\beta 7$, presente nos linfócitos T e B, cujo ligando é a molécula de adesão MAdCAM-1 das células endoteliais do trato GI, e do GALT (Anexo I). Dado não apresentar afinidade pela subunidade $\alpha 4$ das integrinas, o vedolizumab apresenta um efeito limitado ao intestino pela inibição da $\alpha 4\beta 7$, não existindo risco teórico de PML.⁵²

Num estudo com vista a corroborar esta ideia, administrou-se vedolizumab a voluntários saudáveis, e após 5 semanas o seu líquido cefalorraquidiano foi estudado, não se detetando alterações da contagem linfocitária nem da razão entre linfócitos CD4⁺/CD8⁺.⁵⁰

A eficácia do vedolizumab na indução e na manutenção da remissão em pacientes com DII foi demonstrada nos estudos GEMINI de fase III, randomizados, duplamente cegos e controlados por placebo (Anexo II). Tendo por base os seus resultados, foi aprovado pela EMA e pela FDA para o tratamento de pacientes adultos com CU ou DC moderada a grave, que apresentavam resposta inadequada ou intolerância aos tratamentos convencionais ou a agentes anti-TNF α .^{52,55-57} Esta indicação consta nas orientações da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO).³⁶

Revisões sistemáticas com meta-análises determinaram que os eventos adversos mais comuns foram infecções do trato respiratório superior, artralgias, infecção por *Clostridium difficile* e fadiga, tendo as reações infusionais sido raras.⁵⁷ O risco relativo de desenvolvimento de infecções oportunistas ou de malignidade não sofreu aumento significativo com o uso de vedolizumab comparativamente ao placebo, e esses eventos foram também raros.⁵⁸ Por este motivo, o vedolizumab parece ser uma alternativa a considerar em indivíduos com história de complicações infecciosas, malignas ou autoimunes aquando do tratamento com outros agentes biológicos, ou em indivíduos com alto risco infeccioso, nomeadamente idosos.⁵⁹

Nos ensaios clínicos randomizados realizados a imunogenicidade do vedolizumab foi baixa, com menos de 5% dos doentes a apresentar pelo menos uma amostra positiva para anticorpos antifármaco, e menos de 1% a apresentar anticorpos permanentemente positivos.⁶⁰ Estes dados sugerem que a perda de resposta ao tratamento devido ao desenvolvimento de anticorpos antifármaco é um evento raro⁵⁶ e podem justificar que o uso concomitante de um imunomodulador não aumente os níveis do fármaco nem restaure a resposta ao mesmo quando há falência terapêutica.⁶⁰

Para além disso, foram encontradas taxas mais altas de remissão clínica em doentes não sujeitos a tratamento prévio com anti-TNF α , e nos que apresentavam menor atividade basal da doença, podendo estes constituir fatores preditivos de resposta ao vedolizumab. Igualmente, indivíduos que alcançaram resposta mais precocemente, demonstraram ser mais propensos a manter resposta clínica prolongada. Contrariamente ao demonstrado para os fármacos anti-TNF α , níveis mais elevados de inflamação intestinal (expressa por elevação da PCR e leucocitose) foram considerados preditores negativos de resposta clínica ou de remissão.^{56,61}

Atualmente não existe ainda evidência orientada para a comparação entre vedolizumab e anti-TNF α em doentes tratados com antagonistas das moléculas de adesão como primeiro biológico, nem foi especificamente avaliada a eficácia e segurança desses agentes quando usados em terapia combinada *versus* monoterapia,³⁶ o que poderá constituir alvo de estudos futuros.

Ainda não é clara a pertinência da realização de monitorização terapêutica em doentes tratados com vedolizumab e com resposta insuficiente. Nesse sentido, aguardam-se os resultados de um ensaio clínico randomizado contínuo de otimização de dose de vedolizumab, designado ENTERPRET (NCT03029143).⁶⁰

5.1.3. AJM300

O AJM300 é um antagonista humanizado da integrina $\alpha 4$ administrado oralmente, cujo mecanismo de ação é semelhante ao do natalizumab, inibindo as ligações $\alpha 4\beta 1$ /VCAM-1 e $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 (Anexo I).^{50,51}

A sua eficácia e perfil de segurança foram avaliados num estudo de fase II com 102 pacientes com CU moderadamente ativa, que se revelaram intolerantes ou resistentes a tratamento com aminossalicilatos ou corticosteroides. O AJM300 demonstrou ser mais eficaz do que o placebo e as taxas de incidência de eventos adversos foram comparáveis entre os grupos placebo e de tratamento ativo (Anexo II).^{49,62}

No entanto, considerando o facto de o AJM300 e o natalizumab atuarem sob o mesmo mecanismo de ação, o reduzido número de indivíduos neste estudo, e o curto período de estudo, existem reservas em relação ao seu papel terapêutico.⁵⁰ Apesar de não ter sido relatado nenhum caso, existe risco teórico de PML.⁴⁹ Ainda assim, a duração do efeito do AJM300 é menor em comparação com a do natalizumab e, ao tratar-se de uma formulação oral, é expectável que possa causar menos efeitos adversos sistémicos.⁵⁰

Os resultados de um estudo de fase III com doentes com CU ativa estarão brevemente disponíveis (NCT03531892).⁵⁴

5.1.4. Etrolizumab

O etrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 que apresenta afinidade pela subunidade $\beta 7$ das integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$, inibindo a ligação entre elas e os seus ligandos MAdCAM-1 e E-caderina, respectivamente (Anexo I). Conforme já descrito, a interação entre a $\alpha 4\beta 7$ na sua superfície e a MAdCAM-1 nas células endoteliais estimula a migração de linfócitos para a mucosa intestinal. A $\alpha E\beta 7$, é expressa nos linfócitos T intraepiteliais da mucosa, e por se ligar à E-caderina das células epiteliais, é proposto que esta interação predisponha à retenção dos linfócitos T na mucosa intestinal. Para além disso, verificou-se que a expressão de $\alpha E\beta 7$ se encontra aumentada na CU e na DC. Por esse motivo, ao inibir tanto a $\alpha 4\beta 7$ quanto a $\alpha E\beta 7$, admite-se que a inflamação presente na DII pode ser limitada pela redução da mobilidade linfocitária até à mucosa GI, bem como pela diminuição da sua retenção no intestino.^{3,4,51}

Este fármaco, administrado via subcutânea, provou ser eficaz no estudo EUCALYPTUS de fase II, no qual participaram pacientes com CU moderada a grave que não responderam ao tratamento convencional ou a anti-TNF α , tendo também demonstrado boa segurança e tolerância (Anexo II).⁶³ A expressão de E-caderina em amostras de biópsias intestinais revelou-se aumentada em pacientes que alcançaram remissão clínica, em comparação com

as de pacientes refratários ao tratamento. Assim sendo, a biópsia do cólon poderá desempenhar um papel relevante como biomarcador de resposta positiva ao etrolizumab.^{3,49}

Atualmente aguardam-se resultados de vários ensaios de fase III em doentes com CU: uma comparação entre infliximab e etrolizumab (NCT02136069), uma combinação de etrolizumab e adalimumab (NCT02163759), a indução e manutenção de resposta clínica em pacientes previamente expostos a anti-TNF α (HICKORY, NCT02100696) e a manutenção da resposta em pacientes nunca tratados com anti-TNF α (NCT02165215). Os ensaios de indução e manutenção de remissão (BERGAMOT, NCT02394028) também estão a decorrer para pacientes com DC.³

Comparativamente ao vedolizumab, o etrolizumab pode controlar a inflamação intestinal de forma mais eficiente, dado apresentar um efeito inibidor da retenção de linfócitos no intestino. No entanto, uma vez que a $\alpha E\beta 7$ não é expressa apenas em linfócitos intestinais, pode verificar-se redução da seletividade a nível intestinal e a ocorrência de infeções extraintestinais. Os ensaios de fase III em curso (HICKORY, BERGAMOT) poderão determinar se esse será um efeito adverso importante.³

5.1.5. PF-00547659/Ontamalimab

O PF-00547659/ontamalimab (PF) é um anticorpo monoclonal do tipo IgG2 que apresenta atividade contra a molécula de adesão MAdCAM-1, evitando, assim, a migração de leucócitos para locais de inflamação no intestino, mecanismo que compartilha com o vedolizumab (Anexo I).⁴⁹

O estudo TURANDOT de fase II em doentes com CU moderada a grave demonstrou superioridade do PF em relação ao placebo na indução de remissão e na obtenção de resposta clínica, assim como segurança adequada (Anexo II).^{64,65}

Por oposição, no estudo OPERA I de fase II o PF falhou o objetivo primário de obtenção de resposta clínica em doentes com DC moderada a grave.⁶⁶ Uma hipótese que justifique estes resultados será o facto de o intervalo de tempo necessário para avaliar a eficácia do PF poder ser mais prolongado em doentes com DC, dada a inflamação ser caracteristicamente transmural (Anexo II).⁶⁵

Aguardam-se resultados de estudos de fase III para comprovação de eficácia na indução e na manutenção com a administração de PF em doentes com CU (NCT03259334, NCT03259308) e com DC (NCT03559517, NCT03566823).⁶⁷

5.2. Moléculas anti-citocinas

A DII caracteriza-se pela presença de infiltração do tecido intestinal por células inflamatórias inatas e adaptativas, incluindo neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T NK, células linfoides inatas e linfócitos B e T. O aumento do número e a ativação dessas células amplificam os níveis de citocinas na mucosa intestinal, como TNF α , IFN γ , IL-6 e IL-23, bem como citocinas da via celular dos linfócitos Th17. Um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias promove o processo inflamatório observado em pacientes com DII.⁶⁸

Os linfócitos T CD4⁺ podem ser do tipo Th efetores, promovendo a ativação do sistema imune, ou do tipo T reguladores, que suprimem a atividade do mesmo. Dos linfócitos Th efetores fazem parte os linfócitos Th17, fundamentais na defesa contra agentes patogênicos, e na limitação da extensão excessiva da microbiota. Contudo, a sua hiperatividade pode culminar em inflamação intestinal e, por esse motivo, encontram-se níveis aumentados de citocinas produzidas por esses mesmos linfócitos no tecido intestinal de pacientes com DII, nomeadamente IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26. A IL-17 contribui para as defesas microbianas, mas também para a inflamação crônica, por meio do recrutamento e ativação de neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, e por produção de uma série de mediadores inflamatórios.⁶⁸

A IL-23 é uma citocina heterodimérica (subunidades IL23p19 e IL12p40) que se liga ao seu recetor, composto por IL23R e IL12R β 1, ativando as *janus-associated kinase* (JAK) e os *signal transducer and activator of transcription* (STAT), e afetando a transcrição génica relacionada com a IL-17, IL-21 e IL-22. Esta citocina é importante para a diferenciação e manutenção dos linfócitos Th17, mas também para a génese dos que irão contribuir para a inflamação intestinal.^{68,69}

A IL-23 e o seu recetor têm em comum subunidades com a IL-12 (IL12p40) e o seu recetor (IL12R β 1), respetivamente. A IL-12 tem como função contribuir para a diferenciação de linfócitos Th1. Assim sendo, os agentes que têm como alvo a subunidade p40 afetam a sinalização de IL-12 e IL-23 e, portanto, os linfócitos Th1 e Th17. Em oposição, os agentes que têm como alvo a p19 interferem apenas na sinalização de IL-23 e, por isso, na regulação de linfócitos Th17. Com base neste conhecimento, foram desenvolvidos anticorpos contra as subunidades p40 e p19 das citocinas para teste em ensaios clínicos.^{68,69}

5.2.1. Ustecinumab

Como foi explicitado, a IL-12 e a IL-23 são citocinas pró-inflamatórias que têm em comum na sua estrutura a subunidade p40. Sendo o ustecinumab (inicialmente aprovado para o tratamento de psoríase e de artrite psoriática) um anticorpo monoclonal do tipo IgG1 com

afinidade para essa mesma subunidade, impede a ligação da IL-12 e da IL-23 aos respetivos recetores, tendo como efeito a redução da ativação linfocitária (Anexo I).^{3,70}

Os estudos UNITI com ustecinumab demonstraram taxas de resposta mais altas em doentes com DC do que com placebo, eficácia na indução de remissão e também na manutenção em doentes com DC moderada a grave.^{3,71} Os efeitos adversos reportados com o uso de ustecinumab foram semelhantes aos reportados nos grupos placebo. O seu perfil imunogénico é também limitado, sendo poucos os doentes a desenvolver anticorpos contra o fármaco.⁷⁰ Recentemente, os resultados do estudo UNIFI em doentes com CU também evidenciou a eficácia e segurança do uso de ustecinumab na doença (Anexo II). Assim, o ustecinumab obteve aprovação pela FDA e pela EMA para o tratamento de doentes com DC e CU.^{3,72,73}

O facto de o mecanismo de ação do ustecinumab inibir citocinas pró-inflamatórias, pode tornar este fármaco uma boa opção para pacientes que desenvolvam manifestações extraintestinais como pioderma, espondilite anquilosante ou uveíte.³

5.3. Microbiota intestinal

O trato GI possui um vasto grupo de bactérias, vírus, fungos, parasitas e *archaea* (espécies procarióticas e unicelulares, com características distintas das bactérias e das células eucarióticas), designado microbiota intestinal, com importante função metabólica e imunológica. Esta inclui agentes potencialmente patogénicos, capazes de originar inflamação, bem como agentes que induzem respostas imunes protetoras, cujo equilíbrio depende da capacidade do sistema imune inato em reconhecer antígenos, e reagir, ativando ou suprimindo as células T de forma adequada.^{74,75}

Reconhece-se que a colonização do intestino se inicia ainda durante a fase uterina⁷⁴ e que o padrão da microbiota intestinal pode ser influenciado, primeiramente, pelo tipo de parto e, mais tarde, pela dieta, por estímulos imunológicos, e por fatores ambientais, tornando-se progressivamente mais estável, embora possa ser modificado por intercorrências como diarreia, tratamento com antibióticos ou alterações dietéticas.⁷⁶

A microbiota intestinal permite ao ser humano obter uma variedade considerável de benefícios. É metabolicamente fundamental para a fermentação de polissacarídeos de grandes dimensões e de alguns oligossacarídeos, açúcares não absorvidos, e hidratos de carbono (HC) derivados de glicoproteínas do muco. Os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), resultantes do metabolismo dos HC, são uma importante fonte de energia para os colonócitos. Bactérias cólicas estão também envolvidas na síntese vitamínica e na absorção de cálcio, magnésio e ferro.^{76,77}

Em indivíduos saudáveis, predominam os filos bacterianos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, com menor representatividade de *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, sendo as bactérias os microrganismos sobre os quais incide a maioria dos estudos e conhecimento.^{74,78}

Um dos mecanismos fisiopatológicos aceites para a DII baseia-se na existência de uma resposta imune excessivamente agressiva das células T a componentes específicos da microbiota intestinal residente, em indivíduos geneticamente suscetíveis,³⁸ e consequente desequilíbrio microbiano, designado disbiose. Alterações frequentes detetadas na microbiota de indivíduos com DII envolvem um aumento das espécies aerotolerantes (aeróbios ou anaeróbios facultativos), incluindo *E. coli*, *F. varium*, *Haemophilus*, *Enterococcus faecalis* e *Neisseriaceae*, contrastando com uma diminuição dos anaeróbios obrigatórios, produtores de AGCC.^{75,79}

Assim sendo, as modificações descritas na estrutura microbiana intestinal estão associadas a desequilíbrio metabólico significativo, com consequências funcionais no hospedeiro. A modulação da microbiota intestinal, por meio de dieta, antibióticos, prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal (TMF), representam, pelo menos teoricamente, hipóteses terapêuticas promissoras para a gestão da DII.⁷⁸

5.3.1. Antibióticos

Os antibióticos, antimicrobianos ativos contra bactérias, são fármacos amplamente utilizados no tratamento de complicações da DII como bacteriemia, abscessos, infeções oportunistas e do local cirúrgico.^{38,39}

A sua eficácia como terapia primária para induzir ou manter a remissão foi estudada com base na hipótese de os potenciais agentes patogénicos se multiplicarem no intestino de indivíduos com DII, resultando na habitual disbiose.^{38,39}

Incidiu-se particularmente no estudo de metronidazol, ciprofloxacina e antituberculosos. De um modo geral, os estudos não demonstraram uma eficácia consistente destes fármacos na indução de remissão, tanto na DC como na CU, à exceção de um estudo realizado com ciprofloxacina em doentes com CU. Contudo, considerou-se possibilidade de viés, pelos critérios de inclusão, pela falta de uniformização da definição da resposta obtida, e pelo uso de outras terapêuticas concomitantemente. Assim, mantém-se apenas a comprovação da eficácia da antibioterapia nas complicações sépticas e fistulosas da doença.^{17,36}

Na realidade, a maioria dos antibióticos diminui a diversidade bacteriana geral e inibe não apenas os agentes patogénicos, mas também as bactérias benéficas, podendo levar ao crescimento excessivo de *Clostridium difficile*, fungos como *Candida* e bacteriófagos, e em consequência a infeções oportunistas, uma desvantagem relevante do seu uso prolongado.⁷⁵

5.3.2. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de modular a microbiota intestinal e de estimular o sistema imunológico do hospedeiro, sendo as espécies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces* algumas das mais estudadas. Já os prebióticos são habitualmente HC não digeríveis, oligossacarídeos (compostos por 2 a 10 monossacarídeos) ou polissacarídeos (mais de 10 monossacarídeos) que representam um tipo específico de fibra dietética cuja fermentação é igualmente capaz de modular a microbiota intestinal. A ingestão de quantidades adequadas, e a interação destas entidades, tem potencial para reduzir a inflamação intestinal,^{77,80,81} mediante a reabilitação dos colonócitos, a recuperação das células do epitélio intestinal lesado, o restauro da função de barreira, a redução do stresse oxidativo, e a imunomodulação.⁸²⁻⁸⁴

No intestino, os prebióticos são decompostos por probióticos e convertidos em AGCC como ácido butírico, ácido acético e ácido propiónico, capazes de induzir a formação de uma camada de muco no epitélio, bem como de reduzir a translocação patogénica. O ácido butírico é fonte de energia para os colonócitos, melhora a integridade das *tight junctions* e repara as células epiteliais lesadas.⁸²

Os probióticos, por sua vez, promovem a secreção de peptídeos antimicrobianos (lisozima, defensinas e fosfolipase) e também desenvolvem a camada de muco, reduzem a translocação patogénica e inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias.⁸²

Uma revisão sistemática com meta-análise de Derwa *et al* demonstrou que o probiótico VSL#3 (combinação de três espécies de *Bifidobacterium*, quatro de *Lactobacillus* e uma de *Streptococcus thermophilus*) pode ser eficaz na indução de remissão na CU ativa, que os probióticos parecem ser seguros na DII, e que poderão ser uma alternativa às preparações de 5-ASA utilizadas no tratamento de manutenção da CU. Não se verificou benefício no uso na DC, tanto na indução de remissão como na prevenção de recaída.^{84,85}

Também um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, e controlado por placebo, de Bjarnason *et al*, reuniu pacientes com DII em remissão clínica sob tratamento mínimo, para avaliar a eficácia do uso do probiótico *Symprove* (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecium*) na doença. Este estudo sugere que pode estar associado à redução da inflamação intestinal em doentes com CU. Já as observações semelhantes realizadas em pacientes com DC não demonstraram diferenças significativas entre os tratados com este probiótico e com placebo.⁸⁶

Assim sendo, as diretrizes da ECCO não sustentam o uso de probióticos com intuito de indução de remissão isoladamente, mas reconhecem algum benefício terapêutico,

particularmente com VSL#3 em doentes com CU e no pós-operatório recente de doentes com DC.^{12,17,87}

5.3.3. Transplante de microbiota fecal

Uma das possibilidades de modelagem da microbiota intestinal é através do transplante de microbiota fecal (TMF), processo no qual a microbiota fecal obtida a partir de fezes processadas de um indivíduo dador saudável é transplantada para o trato GI inferior (íleo terminal, cólon ou sigmóide) do paciente. Esta técnica é já utilizada com sucesso há cerca de 60 anos no tratamento da infeção por *Clostridium difficile*.^{88,89}

Vários protocolos preconizam a dissolução de 50 a 300 g de fezes recém-produzidas de um dador em água salina estéril, e a sua utilização até 6h após a emissão, sendo a água, iogurte ou leite considerados diluentes alternativos. O seu processamento deve ocorrer em ambiente aeróbio, e ser transplantado o mais brevemente possível após produção, já que a exposição da microbiota fecal a condições aeróbias pode ser prejudicial para os anaeróbios e, inversamente, favorecer os aeróbios, com possível interferência no resultado do TMF.⁹⁰ Por questões logísticas relativas à preparação de material fresco, a utilização de material conservado por meio de congelação constitui uma técnica alternativa.^{90,91} Não existe um consenso claro acerca de qual o melhor método de instilação, sendo descrita a via endoscópica ou a utilização de enemas.⁹² Uma única administração aparenta ser inadequada para doenças crónicas como a DII, já que a disbiose não parece ser corrigida definitivamente após um procedimento isolado apenas.⁹⁰

Diversos efeitos adversos foram relatados, sobretudo febre e sintomas gastrointestinais leves. Uma revisão sistemática com meta-análise realizada com o intuito de averiguar o risco de exacerbação da DII após tratamento com TMF, determinou um risco global de 14,9% de agravamento da doença. Ao restringir a análise incluindo apenas ensaios clínicos randomizados, a taxa de agravamento da atividade da DII encontrada foi de 4,6%.⁹³

Elevação da PCR, e raros casos de pneumonia por aspiração, foram constatados com o uso da via nasojunal, enquanto que a administração pela via retal parece ser mais segura. A mortalidade relatada não foi atribuída ao procedimento, mas sim às comorbilidades dos pacientes.^{89,90}

A triagem de dadores fecais antes do TMF parece ser crucial para evitar que características indesejadas interfiram no resultado do transplante. Na literatura, os dadores eram membros da família ou não aparentados (definidos como dadores voluntários saudáveis). Os dadores devem ser examinados quanto a comportamentos sociais que

possam aumentar o risco de transmissão de infecções e devem estar livres de doenças potencialmente transmissíveis através da matéria fecal.^{90,91}

A riqueza da microbiota dadora é um parâmetro importante a ser levado em consideração, como por exemplo a quantidade de bactérias anti-inflamatórias na amostra, nomeadamente bactérias produtoras de AGCC.^{90,91}

Uma revisão sistemática levada a cabo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do TMF para o tratamento da DII sintetizou os resultados de quatro estudos, que reuniram um total de 277 participantes adultos com CU ativa. Os resultados combinados demonstraram que o TMF pode aumentar duas vezes as taxas de remissão clínica em comparação com o grupo de controlo. Três desses estudos procuraram definir o impacto do TMF na microbiota intestinal, que se revelou eficaz na sua alteração, tornando-a semelhante à da comunidade dadora. No entanto, não foram encontrados estudos randomizados ou de coorte com braço de controlo que avaliassem a eficácia no tratamento da DC, o que constitui uma limitação.⁹²

Apesar de o efeito do TMF para indução de remissão na CU ser modesto em comparação com o seu uso no tratamento de infeção recorrente por *Clostridium difficile*,⁹² as diretrizes da ECCO consideram os resultados disponíveis encorajadores e apoiam a prova de conceito para o uso de TMF na indução da remissão em CU ativa. Estudos futuros são essenciais para definir qual o melhor protocolo, incluindo a melhor via de administração, características preferenciais do dador, e a frequência e duração do tratamento, de modo a otimizar a eficácia e garantir a segurança, bem como estudos em pacientes com DC.^{12,17,91}

5.4. Novos imunomoduladores versus biológicos

Em relação aos biológicos, os novos imunomoduladores apresentam, em geral, as seguintes vantagens: possibilidade de administração via oral, semivida mais curta, menor grau de imunogenicidade, e redução dos custos de produção.⁷⁰

A maioria das terapêuticas desenvolvidas para a DII compreendem fármacos biológicos, isto é, proteínas complexas produzidas a partir de células vivas que chegam a atingir 150 kilodaltons de peso. Em contraste, as novas moléculas imunomoduladoras distinguem-se por pesarem menos de 900 daltons, o que permite a sua difusão através das membranas celulares. Assim sendo, podem ser administradas como formulações orais, o que as torna mais apelativas e confortáveis para os pacientes, aumentando o seu nível de satisfação com o fármaco e, concomitantemente, a adesão terapêutica.⁹⁴

A semivida curta destes fármacos pode ser vista como uma vantagem em casos que seja necessária uma retirada mais rápida dos mesmos, dada a sua ação imunossupressora, por exemplo em situações de infeção, gravidez ou cirurgia.⁹⁴

É certo que uma das limitações do uso de biológicos é o seu potencial imunogénico, com desenvolvimento de anticorpos antifármaco que podem levar a perda de resposta à medicação, e consequente resistência à mesma, assim como a potenciais reações adversas. Para contornar esta situação, são utilizados com frequência fármacos imunomoduladores em associação, tendo em vista a redução do risco de formação de anticorpos, mas também estes acarretam riscos. Os novos imunomoduladores não apresentam um perfil imunogénico tão marcado, o que poderá assegurar maior durabilidade da resposta à terapêutica.⁹⁴

De notar que os novos imunomoduladores podem apresentar efeitos adversos diferentes dos biológicos e, com maior frequência, interações farmacológicas. Como exemplo, os inibidores das JAK podem apresentar risco de mielossupressão e de infeções graves quando administrados com outros inibidores JAK ou imunossupressores, e os inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4) podem perder eficácia com a junção de indutores potentes de citocromos, como anticonvulsivantes ou rifamicinas.⁹⁵

5.4.1. Inibidores de cinases

As proteínas JAK são uma família de proteínas cinases intracelulares reconhecidas pelo seu papel crítico na sinalização da inflamação, que incluem a JAK1, a JAK2, a JAK3 e a *tyrosine kinase 2* (TYK2). Estão envolvidas na fisiopatologia de diversos distúrbios inflamatórios crónicos como a DII, a artrite reumatoide, e a psoríase.⁹⁶

A ampla variedade de citocinas implicadas na DII atua ligando-se a recetores específicos das proteínas JAK na superfície celular, ativando-as. Como cinases que são, as proteínas JAK fosforilam os STAT, que se translocam para o núcleo celular, e regulam a transcrição génica relativa à função celular, incluindo o seu crescimento, a maturação, a diferenciação, a inflamação e a resposta imune.⁹⁷

Na DII, as funções celulares associadas à resposta imune são reguladas por múltiplas citocinas que transmitem sinal através de diferentes combinações de pares de proteínas JAK.⁹⁸ A Tabela 3 sintetiza estas interações.

Tabela 3: Sinalização de citocinas através da ativação de proteínas JAK e respetivos efeitos.

Citocinas	Ativação de JAKs	Efeito
IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	JAK1 e JAK3	Maturação de linfócitos B Diferenciação de Th1, Th2 e Th17
IL-12 e IL-23	JAK2 e TYK2	Regulação de respostas da imunidade inata Diferenciação de Th1 e Th17 Produção de citocinas pró-inflamatórias
IL-13	JAK1 e JAK2 JAK1 e TYK2	Alteração da função de barreira intestinal na DII
IFN γ	JAK1 e JAK2	Resposta intestinal contra agentes patogénicos

IFN γ : *interferon gamma*; IL: Interleucina; JAK: *janus-associated kinase*; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; TYK: tyrosine kinase.

Em suma, a patogénese da DII envolve uma resposta disfuncional do sistema imune inato e adaptativo, resultando na expressão excessiva de múltiplas citocinas inflamatórias, muitas das quais sinalizam por meio de proteínas JAK e apresentam um papel fundamental na diferenciação de linfócitos T e B, assim como na produção de muco e anticorpos necessários para a manutenção das defesas da mucosa intestinal.⁹⁸

Enquanto outras opções terapêuticas de biológicos inibem a sinalização através da neutralização das próprias citocinas ou dos seus recetores, a abordagem nas proteínas JAK tem potencial para bloquear múltiplas citocinas através da inibição de uma via comum de transdução de sinal.⁹⁸

Os inibidores das JAK são fármacos imunomoduladores administrados oralmente, capazes de impedir a progressão da sinalização desencadeada pelas citocinas, de modo a evitar a fosforilação das STAT pelas proteínas JAK.⁹⁶ Como tal, a inibição das proteínas JAK resultará na regulação das respostas inata e adaptativa e poderá ser eficaz na interrupção do ciclo crónico de inflamação intestinal típico da DII.⁹⁷

A Figura 2 esquematiza as diferentes citocinas e a ativação das respetivas JAK e STAT, ilustrando o local de atuação dos fármacos abordados.

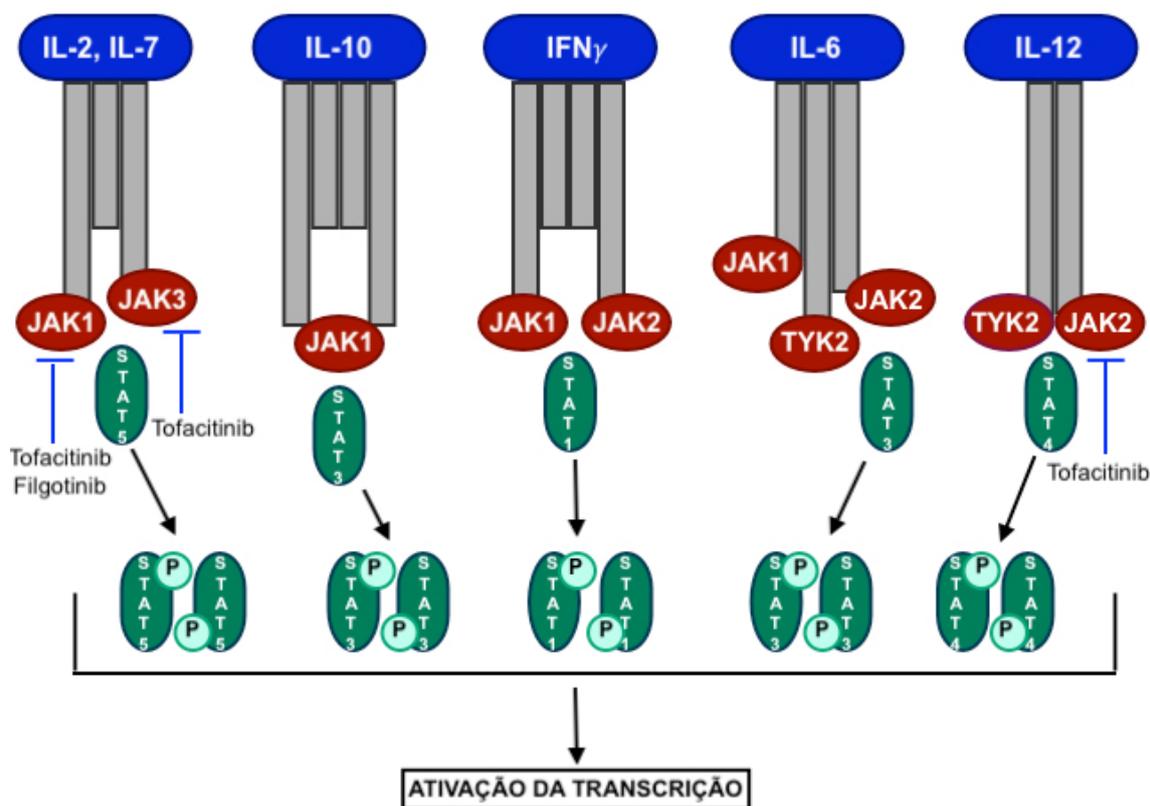


Figura 2: Vias de sinalização JAK e alvos terapêuticos dos inibidores de cinases. IFN γ : *interferon gamma*; IL: Interleucina; JAK: *janus-associated kinase*; P: fosforilado; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; TYK: *tyrosine kinase*. Adaptado de B. S. Boland *et al.*

5.4.1.1. Tofacitinib

O tofacitinib é o inibidor das proteínas JAK mais bem estudado para aplicação na DII. O seu mecanismo de ação consiste na ligação competitiva ao local de ligação de adenosina trifosfato (ATP) sobretudo das JAK1, JAK3 e, em menor escala, da JAK2, bloqueando a sua atividade de cinases (Anexo I).⁶⁸

Sendo uma molécula oralmente administrada, apresenta uma curta semivida de cerca de três horas e é rapidamente absorvida e eliminada, atingindo o pico de concentração em meia hora.⁹⁸

Inicialmente, o tofacitinib obteve aprovação nos Estados Unidos e na Europa para uso na artrite reumatoide. A sua eficácia no tratamento da CU foi demonstrada nos ensaios clínicos OCTAVE, contudo o mesmo não se verificou para doentes com DC (Anexo II).^{99,100}

Na CU moderada a grave, doses de tofacitinib entre 3 e 15 mg foram mais eficazes que o placebo na indução de remissão clínica. O início de efeito foi rápido, com melhoria no *score* de Mayo demonstrada às 2 semanas de tratamento. Os resultados dos estudos comprovaram

que é igualmente eficaz em doentes previamente expostos a agentes anti-TNF α , e em doentes não expostos, assim como na manutenção da remissão durante um ano.^{4,101}

Constatou-se maior prevalência de infeções ligeiras a moderadas em comparação com o placebo, tendo a nasofaringite sido a mais relatada. Também se verificou uma taxa significativa de reativação do vírus *Herpes zoster*, atingindo quase 5% dos participantes a receber a dose máxima. Contudo, este efeito adverso não obrigou a descontinuação do tofacitinib. Ainda assim, a sua continuação pode ser considerada dado não acarretar risco imunogénico semelhante ao dos anticorpos monoclonais, e poderá ser avaliada a possibilidade de vacinação contra o vírus *Herpes zoster* antes do início do tratamento.^{102,103}

Um número elevado de participantes tratados com tofacitinib apresentou alterações lipídicas em relação ao placebo, com elevação do colesterol HDL e LDL. Esta variação ocorreu maioritariamente nas primeiras quatro semanas de estudo, estabilizando após três meses de terapêutica, e não foi associada a eventos cardiovasculares. Apesar de se terem identificado níveis mais elevados de creatina quinase, o tratamento com tofacitinib não foi causa de miopatia ou de rabdomiólise.^{102,103}

Dados recentes de um estudo realizado em doentes com artrite reumatoide com mais de 50 anos de idade, e com pelo menos um fator de risco cardiovascular, comparou doses bdiárias de 5mg e 10mg de tofacitinib com a terapêutica anti-TNF α , tendo-se verificado a ocorrência de cinco vezes mais eventos de embolia pulmonar nos doentes tratados com a dose bdiária de 10mg de tofacitinib em relação aos tratados com anti-TNF α . Deste modo, a EMA recomenda que a dose máxima de tofacitinib não deve ser administrada em pacientes com risco aumentado de embolia pulmonar.⁴⁹

A realização de estudos comparativos entre o tofacitinib e biológicos é necessária e aguardada. Atualmente, a utilização de tofacitinib pode ser considerada em doentes com CU moderada a grave, cujo tratamento convencional ou com agentes biológicos falhou ou não foi bem tolerado.¹⁰⁴ É desaconselhado o uso combinado com agentes biológicos ou com imunossuppressores como a azatioprina.⁴⁹

5.4.1.2. Filgotinib

Dada a falta de eficácia do fármaco anterior para a DC, foi necessário prosseguir a investigação nesse âmbito. O filgotinib é uma molécula igualmente administrada por via oral, da família dos inibidores das JAK (Anexo I). Contudo, diferencia-se do tofacitinib pela sua maior seletividade de ação, já que apresenta cerca de trinta vezes mais seletividade para a JAK1 do que para a JAK2. Atualmente, a aprovação pela EMA prevê o seu uso na artrite reumatoide.¹⁰⁵

No estudo FITZROY, em que participaram pacientes com DC moderada a grave, foi demonstrada eficácia na indução de remissão independentemente de terem sido tratados anteriormente com terapêutica anti-TNF α (Anexo II).¹⁰⁶ Relativamente a efeitos adversos, registou-se aumento do colesterol HDL e LDL, como já tinha sido constatado na utilização de tofacitinib. Encontram-se disponíveis os resultados dos estudos SELECTION na CU (NCT02914535, NCT02914522),¹¹⁰ enquanto que se aguardam resultados de estudos de fase III na DC (NCT02914561, NCT02914600).⁹⁷

Está em curso o estudo de outra molécula inibidora seletiva das JAK, a upadacitinib, para aplicação em pacientes com DC moderada a severa.¹⁰⁵

5.4.2. Inibidores de fosfodiesterases

5.4.2.1. Apremilast

A fosfodiesterase 4 (PDE4) é uma das proteínas catalisadoras de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), que regula uma parte significativa da cascata inflamatória intracelular. Assim, o aumento de AMPC intracelular devido à inibição de PDE4 regula negativamente a resposta imune.^{3,105}

O apremilast é um inibidor da PDE4 já aprovado para uso na psoríase e na artrite psoriática (Anexo I), que demonstrou resultados benéficos na CU em ensaios clínicos de fase II.¹⁰⁷ Esses resultados iniciais favoráveis precisarão de ser confirmados em estudos posteriores.⁹⁷

Os inibidores da PDE4 não foram ainda estudados em indivíduos com DC.⁹⁷

5.4.3. Moduladores da esfingosina-1-fosfato

A mobilidade dos linfócitos tem um papel preponderante na resposta imune, e a sua inibição é conseguida através de anticorpos monoclonais como o natalizumab ou o vedolizumab, mas também de agonistas do recetor 1 da esfingosina-1-fosfato (S1PR), que surgiram como fármacos alternativos, e que interferem nessa mobilidade através de um mecanismo diferente.⁹⁴

A esfingosina é uma molécula que compõe a esfingomielina, uma proteína estrutural da bicamada lipídica das células humanas. O seu metabolito, a esfingosina-1 fosfato (S1P), participa nas vias de sinalização celular por meio dos seus efetores.¹⁰⁵

São conhecidos cinco recetores (S1PR1 a 5) que, após a ligação de S1P, regulam diferentes funções celulares. Em particular, os recetores S1PR1 são expressos em

localizações anatómicas exclusivas e regulam a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos através de gradientes de concentração de S1P.⁵⁴

A concentração de S1P é naturalmente baixa nos gânglios linfáticos, facilitando a migração de linfócitos, que expressam S1PR1 na sua superfície, para áreas de concentrações de S1P mais elevadas. Os moduladores S1P ligam-se aos recetores S1PR1 na superfície linfocitária e iniciam a sua internalização, levando à sua degradação reversível. Consequentemente, os linfócitos sem expressão de S1PR1 não migram dos gânglios linfáticos para o sangue periférico e não atingem os locais de inflamação. A modulação bem-sucedida desta via leva à redução do número de linfócitos T efetores que circulam no sangue periférico e que atingiriam os órgãos-alvo, como o trato GI na DII.⁹⁴

5.4.3.1. Ozanimod

O ozanimod é uma molécula desenvolvida com especificidade para os recetores S1PR1 e S1PR5, cuja seletividade minimiza potenciais efeitos colaterais cardíacos. Assim, o ozanimod induz internalização e degradação do receptor S1PR1 com uma redução dose-dependente de linfócitos periféricos (Anexo I).¹⁰⁸

Os resultados do estudo TOUCHSTONE na CU moderada a grave demonstraram superioridade do tratamento com ozanimod em relação ao placebo,¹⁰⁹ tendo a sua eficácia clínica e segurança sido atestadas numa extensão do estudo por dois anos (Anexo II).⁵⁴

Os resultados iniciais de um outro estudo de fase II para DC moderada a grave demonstraram melhoria clínica na semana 4 e melhoria endoscópica na semana 12.

Aguardam-se resultados de estudos de fase III na CU e o planeamento de estudos adicionais na DC.^{17,54}

5.4.3.2. Etrasimod

O etrasimod é um composto semelhante que tem como alvo os recetores S1PR1, S1PR4 e S1PR5 em ensaios *in vitro*, logo, tem também o potencial para modulação de células imunes (Anexo I).⁵⁴

Num ensaio de fase II, o etrasimod foi mais eficaz do que o placebo para melhorar o *score* de Mayo modificado na semana 12 em pacientes com UC ativa moderada a grave. A sua segurança e eficácia deverão, à semelhança dos fármacos anteriores, ser mais bem caracterizadas em ensaios clínicos de fase III.¹¹¹

Conclusão

A área terapêutica da DII tem evidenciado importantes avanços com fármacos com diferentes alvos a emergirem como novas opções de tratamento, através da inibição de integrinas, citocinas, cinases, fosfodiesterases e da modulação de diferentes recetores.

Os antagonistas das moléculas de adesão têm sido amplamente estudados, sendo o vedolizumab o único fármaco desta classe aprovado na Europa para tratamento da DII. O etrolizumab e o PF-00547659/ontamalimab encontram-se em estudo para aplicação na DC e na CU, enquanto é investigada a eficácia do AJM300 no tratamento da CU.

O ustecinumab, inibidor das citocinas IL-12/IL-23, foi aprovado para utilização na DC e, mais recentemente, na CU, estimulando a que fármacos com mecanismos de ação análogos sejam desenvolvidos e estudados.

Os novos imunomoduladores apresentam, como se atestou no presente trabalho de revisão, vantagens interessantes em relação aos biológicos, sendo, por isso, fármacos promissores: possibilidade de administração via oral, semivida mais curta, menor imunogenicidade e menor custo.

Entre os inibidores de cinases, o tofacitinib obteve recentemente aprovação na Europa para utilização na CU. Atuando de forma mais seletiva, o filgotinib tem vindo a ser estudado em ensaios clínicos em doentes com DC e CU.

Os inibidores de fosfodiesterases, como o apremilast, e os moduladores de esfingosina-1-fosfato, como o ozanimod e o etrasimod, estão aprovados para uso em doenças como a psoríase, a artrite psoriática e a esclerose múltipla, não tendo ainda obtido aprovação para uso na DII.

O transplante de microbiota fecal, dado o seu sucesso terapêutico no tratamento da infeção por *Clostridium difficile* é outra alternativa terapêutica. Contudo, são necessários estudos adicionais para otimizar os critérios de escolha de dador e também a via e número de administração ideais. Também a utilização de probióticos tem sido estudada, sendo-lhes reconhecido algum benefício terapêutico, não o suficiente para utilização como tratamento isolado.

Com o avançar dos estudos e de novas aprovações, surgem questões relacionadas com o posicionamento de cada fármaco nos algoritmos terapêuticos, uma vez que a informação disponível é ainda limitada. Esclarecimentos nesse sentido poderão ser alcançados com a elaboração de futuros estudos comparativos entre os diferentes fármacos.

Além disso, continuar a progredir para uma melhor compreensão da patogénese da doença e das potencialidades dos novos fármacos pode permitir a definição de estratégias para os usar em combinação e, cada vez mais, individualizar a abordagem terapêutica da DII.

Assim, avaliando a gama de fármacos recentemente disponíveis para a DII, e atendendo aos seus diferentes mecanismos de ação, é esperado que venham a ser eficazes num leque de doentes que não tinha ainda alcançado resposta com os fármacos convencionais.

Os elevados custos dos tratamentos disponíveis na atualidade e o facto de não serem curativos para a DII continuam a motivar o investimento na área terapêutica desta doença, na expectativa de se conseguirem tratamentos eficazes num número cada vez mais elevado de doentes e atingir a potencial cura.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Rui Gradiz e à Prof.^a Doutora Anabela Mota Pinto, na qualidade de orientador e coorientadora, respetivamente, pela pertinência da sua orientação e pela disponibilidade sempre dispensada.

Às minhas amigas da Figueira, de sempre e para sempre.

Às minhas amigas de Coimbra, com quem partilhei este percurso e as memórias incontáveis.

Às minhas colegas de casa, que me fizeram ter um lar numa cidade à qual (ainda) não pertencia.

Ao Dinis, pela amizade, pelo amor e por todo apoio.

Aos meus pais, eterna gratidão pela importância que têm na minha vida.

Referências bibliográficas

1. Gerhard R, Luc B, Michael S. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Medical Weekly*. 2018;148(1112).
2. Sales-Campos H, Basso P, Alves V, Fonseca M, Bonfá G, Nardini V et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015;48(2):96-107.
3. Na S, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver*. 2019;13(6):604-616.
4. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(5):585-590.
5. Fakhoury M, Al-Salami H, Negrulj R, Mooranian A. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of Inflammation Research*. 2014;7:113-120.
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.
7. Ng S, Shi H, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
8. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(4):322-337.
9. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(6):1051-1062.
10. Delmondes L, Nunes M, Azevedo A, Oliveira M, Coelho L, Torres-Neto J. Clinical and Sociodemographic Aspects of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology Research*. 2015;8(3-4):207-215.
11. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange E. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2016;113(5):72-82.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649-670.

13. Baumgart D, Sandborn W. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-1657.
14. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh K et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016;50(10):803-818.
15. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(1):3-25.
16. Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*. 2012;18(1):1-15.
17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-784.
18. Kim J, Cheon J. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intestinal Research*. 2020;18(3):249-264.
19. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Current Gastroenterology Reports*. 2019;21(31).
20. Sairenji T, L. Collins K, V. Evans D. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2017;44(4):673-692.
21. Zhang Y, Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(1):91-99.
22. Kim S, Eun H, Jo E. Roles of Autophagy-Related Genes in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2019;8(1):77.
23. Ye B, McGovern D. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(10):1091-1107.
24. Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(11):1944-53.
25. Burke K, Boumitri C, Ananthakrishnan A. Modifiable Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Current Gastroenterology Reports*. 2017;19(5):21.

26. Ho S, Lewis J, Mayer E, Bernstein C, Plevy S, Chuang E et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;25(2):13-23.
27. Reddavid R, Rotolo O, Caruso M, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(9):60-75.
28. Dutta A, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):1088-1100.
29. Schoultz I, Keita Å. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease—Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells*. 2019;8(2):193.
30. Mattos B, Garcia M, Nogueira J, Paiatto L, Albuquerque C, Souza C et al. Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-11.
31. Cominelli F, Pizarro T. Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1996;10(Sup2):49-53.
32. Shen H, Shi L. Metabolic regulation of TH17 cells. *Molecular Immunology*. 2019;109:81-87.
33. Cohn H, Dave M, Loftus E. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(8):1301-1315.
34. Dubois-Camacho K, Ottum P, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(36):6628-6638.
35. Axelrad J, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(46):10103-10117.
36. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(1):4-22.
37. Herfarth H. Methotrexate for Inflammatory Bowel Diseases - New Developments. *Digestive Diseases*. 2016;34(1-2):140-146.
38. Sartor R, Wu G. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-339.

39. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):1078-1087.
40. Gordon J, McEwan P, Maguire A, Sugrue D, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(7):804-812.
41. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019;15(9):969-979.
42. Singh S, George J, Boland B, Vande Casteele N, Sandborn W. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(6):635-643.
43. Mao E, Hazlewood G, Kaplan G, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan A. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;45(1):3-13.
44. Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(12):1685-1696.
45. Zheng M, Shih D, Chen G. Insights on the use of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(11):1932-1943.
46. Gisbert J, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(6):389-405.
47. Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs*. 2016;30(6):525-570.
48. Kim H, Alten R, Avedano L, Dignass A, Gomollón F, Greveson K et al. The Future of Biosimilars: Maximizing Benefits Across Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Drugs*. 2020;80(2):99-113.
49. Chudy-Onwugaje K, Christian K, Farraye F, Cross R. A State-of-the-Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;25(5):820-830.

50. Park S, Jeon Y. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(17):1868-1880.
51. McLean L, Cross R. Integrin antagonists as potential therapeutic options for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016;25(3):263-273.
52. Battat R, Dulai P, Jairath V, Vande Casteele N. A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(10):2482-2490.
53. Targan S, Feagan B, Fedorak R, Lashner B, Panaccione R, Present D et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-1683.
54. White J, Phillips F, Monaghan T, Fateen W, Samuel S, Ghosh S et al. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(12):1610-1622.
55. Lam M, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-971.
56. Scribano M. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(23):2457-2467.
57. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):1048-1064.
58. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford A. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(12):1227-1236.
59. McLean L, Cross R. Pharmacodynamic assessment of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12(7):833-842.
60. Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview. *BMC Medicine*. 2019;17(1).
61. Barré A, Colombel J, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(7):896-905.

62. Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of α 4 Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1775-1783.
63. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu T, Mansfield J et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2014;384(9940):309-318.
64. Vermeire S, Sandborn W, Danese S, Hébuterne X, Salzberg B, Klopocka M et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10090):135-144.
65. Allocca M, Gilardi D, Fiorino G, Furfaro F, Argollo M, Peyrin-Biroulet L et al. PF-00547659 for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018;27(7):623-629.
66. Sandborn W, Lee S, Tarabar D, Louis E, Klopocka M, Klaus J et al. Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study. *Gut*. 2017;67(10):1824-1835.
67. Nadpara N, Reichenbach Z, Ehrlich A, Friedenberg F. Current Status of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease: The Wealth of Medications. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(10):2769-2779.
68. Abraham C, Dulai P, Vermeire S, Sandborn W. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):374-388.
69. Toussirot E. The IL23/Th17 Pathway as a Therapeutic Target in Chronic Inflammatory Diseases. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*. 2012;11(2):159-168.
70. Lee H, Park S, Park D. Novel treatments for inflammatory bowel disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33(1):20-27.
71. Feagan B, Sandborn W, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman J et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1946-1960.
72. Sands B, Sandborn W, Panaccione R, O'Brien C, Zhang H, Johans J et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-1214.
73. Misselwitz B, Juillerat P, Sulz M, Siegmund B, Brand S. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion*. 2020;101(Suppl 1):69-82.

74. Basson A, Lam M, Cominelli F. Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(4):689-729.
75. Oka A, Sartor R. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(3):757-788.
76. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7186-7202.
77. Marchesi J, Adams D, Fava F, Hermes G, Hirschfield G, Hold G et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2015;65(2):330-339.
78. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold G. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;47(1):26-42.
79. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan A, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon T et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019;569(7758):655-662.
80. Owaga E, Hsieh R, Mugendi B, Masuku S, Shih C, Chang J. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(9):20841-20858.
81. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American Academy of Family Physicians*. 2017;96(3):170-178.
82. Nath A, Haktanirlar G, Varga Á, Molnár M, Albert K, Galambos I et al. Biological Activities of Lactose-Derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal System. *Medicina*. 2018;54(2):18.
83. Saez-Lara M, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-15.
84. Currò D, Ianiro G, Pecere S, Bibbò S, Cammarota G. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2016;174(11):1426-1449.
85. Derwa Y, Gracie D, Hamlin P, Ford A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(4):389-400.

86. Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(3):465-473.
87. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias F, Rogler G, Lakatos P et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(2):135-149.
88. Weingarden A, Vaughn B. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017;8(3):238-252.
89. Rossen N, MacDonald J, de Vries E, D'Haens G. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(17):5359-5371.
90. Pigneur B, Sokol H. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: the quest for the holy grail. *Mucosal Immunology*. 2016;9(6):1360-1365.
91. Lai C, Sung J, Cheng F, Tang W, Wong S, Chan P et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;49(4):354-363.
92. Imdad A, Nicholson M, Tanner-Smith E, Zackular J, Gomez-Duarte O, Beaulieu D et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(11).
93. Qazi T, Amaratunga T, Barnes E, Fischer M, Kassam Z, Allegretti J. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2017;8(6):574-588.
94. Boland B, Vermeire S. Janus Kinase Antagonists and Other Novel Small Molecules for the Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(3):627-644.
95. Weston G, Strober B. Phosphodiesterase-4 and Janus Kinase Inhibitors. In *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy (Fourth Edition)*. 2020:199-208.
96. De Vries L, Wildenberg M, De Jonge W, D'Haens G. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):885-893.
97. Shukla T, Sands B. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease. *Current Gastroenterology Reports*. 2019;21(5):22.
98. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines.

- American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2016;310(3):G155-G162.
99. Sandborn W, Su C, Sands B, D'Haens G, Vermeire S, Schreiber S et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-1736.
 100. Panés J, Sandborn W, Schreiber S, Sands B, Vermeire S, D'Haens G et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017;66(6):1049-1059.
 101. Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos P. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(32):3567-3582.
 102. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;25(5):831-842.
 103. Löwenberg M, D'Haens G. Next-Generation Therapeutics for IBD. *Current Gastroenterology Reports*. 2015;17(6).
 104. Lamb C, Kennedy N, Raine T, Hendy P, Smith P, Limdi J et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
 105. Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin D. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Advances in Therapy*. 2018;35(11):1746-1762.
 106. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):266-275.
 107. Danese S, Neurath M, Kopoń A, Zakko S, Simmons T, Fogel R et al. Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(11):2526-2534.
 108. Rivera-Nieves J. Strategies that target leukocyte traffic in inflammatory bowel diseases. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015;31(6):441-448.
 109. Sandborn W, Feagan B, Wolf D, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer S et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(18):1754-1762.
 110. Gilead Sciences, Inc., Galapagos NV. Phase IIb/III Trial Shows efficacy of filgotinib for the induction and maintenance of remission in moderately and severely active ulcerative colitis. 2020.

111. Sandborn W, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee S et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):550-561.

Anexo I – Fármacos

Classe	Fármaco	Mecanismo de ação	Indicação terapêutica	Via de administração e Posologia	Efeitos adversos
Antagonistas das moléculas de adesão	Natalizumab	Inibição das integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha 4\beta 1$	Aprovação EMA - EM (2006) Aprovação FDA - EM (2004) e DC (2008)	IV, 300 mg a cada 4 semanas	Cefaleia Fadiga PML Hipersensibilidade Imunossupressão/Infeção
	Vedolizumab	Inibição da integrina $\alpha 4\beta 7$	Aprovação EMA e FDA - CU e DC (2014)	IV, 300 mg às 0, 2, 6 e cada 8 semanas	Nasofaringite Artralgia Hipersensibilidade Náuseas
	AJM300	Inibição das integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha 4\beta 1$	Em estudo em doentes com CU	PO	Cefaleia Náuseas Nasofaringite
	Etrolizumab	Inibição das integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$	Em estudo em doentes com CU e DC	SC	Cefaleia Náuseas Nasofaringite Perturbações SNC
	PF-00547659/ Ontamalimab	Inibição da MAdCAM-1	Em estudo em doentes com CU e DC	SC	Cefaleia Nasofaringite Perturbações SNC

Moléculas anti-citocinas	Ustekinumab	Inibição da IL-12/IL-23	Aprovação EMA e FDA - Ps e APs (2009), DC (2016) e CU (2019)	IV - infusão inicial: <55 kg - 260 mg >55 e <85 kg - 390 mg >85 kg - 520 mg SC - manutenção: 90 mg a cada 8 semanas	Cefaleia Nasofaringite Hipersensibilidade
Inibidores de cinases	Tofacitinib	Inibição das JAK1 e JAK3	Aprovação FDA - AR (2012), APs (2017) e CU (2018) Aprovação EMA - AR (2017), APs e CU (2018)	PO, 10 mg bid durante 8 semanas e após 5 mg bid	Nasofaringite Alterações lipídicas Cefaleia Artralgia Herpes Zoster
	Filgotinib	Inibição da JAK1	Aprovação EMA - AR (2020) Em estudo em doentes com CU e DC	PO	Infeções trato urinário Nasofaringite Herpes Zoster

Inibidores de fosfodiesterases	Apremilast	Inibição da PDE4	Aprovação FDA e EMA - Ps e APs (2014) Em estudo em doentes com CU	PO	Cefaleia Náuseas Nasofaringite
Moduladores da esfingosina-1-fosfato	Ozanimod	Modulação de S1PR1 e S1PR5	Aprovação FDA e EMA - EM (2020) Em estudo em doentes com CU e DC	PO	Bradicardia Elevação enzimas hepáticas
	Etrasimod	Modulação de S1PR1, S1PR4 e S1PR5	Em estudo em doentes com CU	PO	Informação limitada

APs: Artrite psoriática; AR: Artrite reumatoide; CU: Colite ulcerosa; DC: Doença de Crohn; EM: Esclerose múltipla; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; IL: Interleucina; IV: Intravenoso; JAK: *Janus-associated kinase*; MAdCAM-1: *Mucosal addressin cell adhesion molecule-1*; PDE4: Fosfodiesterase 4; PO: *per os*; PML: *progressive multifocal leukoencephalopathy*; Ps: Psoríase; SC: Subcutâneo; SNC: Sistema nervoso central; S1PR: Recetor da esfingosina-1-fosfato. Dados *online* de FDA e EMA.

Anexo II – Ensaios clínicos

Ensaio clínico	Objetivo	Tipo	Amostra	Resultados
ENCORE ⁵³	Avaliar a eficácia do natalizumab como terapêutica de indução	Randomizado, controlado por placebo Fase III	509 doentes com DC moderada a grave	<p>Resposta às 8 semanas 48% no grupo da terapêutica vs 32% no grupo placebo $p<0,001$</p> <p>Resposta às 12 semanas 60% no grupo da terapêutica vs 44% no grupo placebo $p=0,002$</p>
GEMINI 1 ⁵⁵	Avaliar a eficácia do vedolizumab como terapêutica de indução e manutenção	Randomizado, controlado por placebo Fase III Coorte 1 - fármaco vs placebo Coorte 2 - fármaco	<p>Coorte 1 374 doentes com CU moderada a grave</p> <p>Coorte 2 521 doentes com CU moderada a grave</p>	<p>Coorte 1 Remissão às 6 semanas 16,9% no grupo da terapêutica vs 5,4% no grupo placebo $p=0,001$</p> <p>Coorte 2 Remissão às 6 semanas 19,2%</p> <p>Remissão às 52 semanas 41,8% (8 em 8 semanas) vs 44,8% (4 em 4 semanas) vs 15,9% grupo placebo $p<0,001$</p>
GEMINI 2 ⁵⁵	Avaliar a eficácia do vedolizumab como terapêutica de indução e manutenção	Randomizado, controlado por placebo Fase III Coorte 1 - fármaco vs placebo Coorte 2 - fármaco	<p>Coorte 1 368 doentes com DC moderada a grave</p> <p>Coorte 2 747 doentes com DC moderada a grave</p>	<p>Coorte 1 Remissão às 6 semanas 14,5% no grupo da terapêutica vs 6,8% no grupo placebo $p=0,02$</p> <p>Coorte 2 Remissão às 6 semanas 17,7%</p> <p>Remissão às 52 semanas 39% (8 em 8 semanas) vs 36,4% (4 em 4 semanas) vs 21,6% grupo placebo $p<0,001$; $p=0,004$</p>

Safety and efficacy of AJM300 ⁶²	Avaliar a eficácia e segurança do AJM300	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase IIa	102 doentes com CU moderada ativa	<p>Resposta às 8 semanas 62,7% no grupo da terapêutica vs 25,5% no grupo placebo $p < 0,0002$</p> <p>Remissão às 8 semanas 23,5% no grupo da terapêutica vs 3,9% no grupo placebo $p = 0,0099$</p>
EUCALYPTUS ⁶³	Avaliar a eficácia e segurança do etrolizumab	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase II	124 doentes com CU moderada a grave	<p>Remissão às 10 semanas 21% (dose 100 mg) vs 10% (dose 300 mg) vs 0% no grupo placebo $p = 0,004$; $p = 0,048$</p>
TURANDOT ⁶⁴	Avaliar a eficácia e segurança do PF-00547659	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase II	357 doentes com CU moderada a grave	<p>Remissão às 12 semanas 11,3% (dose 7,5 mg) vs 16,7% (dose 22,5 mg) vs 15,5% (dose 75 mg) vs 5,7% (dose 225 mg) vs 2,7% no grupo placebo $p = 0,0099$; $p = 0,0038$; $p = 0,0080$; $p = 0,0099$</p>
OPERA I ⁶⁵	Avaliar a eficácia e segurança do PF-00547659	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase II	262 doentes com DC moderada a grave	<p>Resposta às 8 semanas 52,7% (dose 22,5 mg) vs 60,1% (dose 75 mg) vs 62,7% (dose 225 mg) vs 47,7% no grupo placebo p não significativo</p>
UNITI – 1 ⁷¹	Avaliar a eficácia e segurança do ustecinumab	Randomizado, controlado por placebo Fase III	741 doentes com DC moderada a grave	<p>Resposta às 6 semanas 34,3% (dose 130 mg) vs 33,7% (dose 6 mg/kg) vs 21,5% no grupo placebo $p \leq 0,003$</p>
UNIFI ⁷²	Avaliar a eficácia e segurança do ustecinumab	Randomizado, controlado por placebo Fase III	961 doentes com CU moderada a grave	<p>Remissão às 8 semanas 15,6% (dose 130 mg) vs 15,5% (dose 6 mg/kg) vs 5,3% no grupo placebo $p < 0,001$</p>

OCTAVE Induction 1 ⁹⁹	Avaliar a eficácia e segurança do tofacitinib	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase III	598 doentes com CU moderada a grave	Remissão às 8 semanas 18,5% vs 8,2% no grupo placebo $p=0,007$
OCTAVE Induction 2 ⁹⁹	Avaliar a eficácia e segurança do tofacitinib	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase III	541 doentes com CU moderada a grave	Remissão às 8 semanas 16,6% vs 3,6% no grupo placebo $p=0,001$
OCTAVE Sustain ⁹⁹	Avaliar a eficácia e segurança do tofacitinib (manutenção da remissão)	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase III	593 doentes com CU em remissão	Remissão às 52 semanas 34,3% (dose 5 mg) vs 40,6% (dose 10 mg) vs 11,1% no grupo placebo $p<0,001$
Tofacitinib for induction and maintenance therapy of CD ¹⁰⁰	Avaliar a eficácia e segurança do tofacitinib	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase IIb	567 doentes com DC moderada a grave	Remissão às 8 semanas 43,5% (dose 5 mg) vs 43% (dose 10 mg) vs 36,7% no grupo placebo p não significativo
FITZROY ¹⁰⁶	Avaliar a eficácia e segurança do filgotinib	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase II	174 doentes com DC moderada a grave	Remissão às 10 semanas 47% no grupo da terapêutica vs 23% no grupo placebo $p=0,0077$
SELECTION ¹¹⁰	Avaliar a eficácia e segurança do filgotinib	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase IIb/III	1348 doentes com CU moderada a grave	Remissão às 10 semanas Doentes nunca tratados com biológicos 26,1% vs 15,3% no grupo placebo, $p=0,0157$ Doentes previamente tratados com biológicos 11,5% vs 4,2% no grupo placebo, $p=0,0103$
TOUCHSTONE ¹¹¹	Avaliar a eficácia e segurança do ozanimod	Randomizado, duplamente cego e controlado por placebo Fase II	197 doentes com CU moderada a grave	Remissão às 8 semanas 14% (dose 0,5 mg) vs 16% (dose 1 mg) vs 6% no grupo placebo $p=0,14$; $p=0,048$

CU: Colite ulcerosa; DC: Doença de Crohn; vs: *versus*.