


# Perspectivas terapêuticas para a conservação da permeabilidade intestinal em doenças inflamatórias: uma revisão crítica

## Therapeutic perspectives for the conservation of intestinal permeability in inflammatory diseases: a critical review

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza<sup>1</sup> 

Bruna Pessoa Matias<sup>1</sup>.

Isabela Caldas Borges<sup>1</sup>.

Mariana Caldas Borges<sup>1</sup>.

Pedro Vinícius Nogueira da Silva<sup>1</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

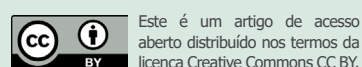
**Objetivo:** Analisar os efeitos de diferentes possíveis tratamentos para as doenças inflamatórias intestinais (DIIs) na permeabilidade da mucosa intestinal e suas correlações clínicas. **Metodologia:** Para tal, foram encontrados 120 artigos na plataforma de pesquisa *PubMed*, utilizando os descritores: *Inflammatory bowel disease, intestinal integrity e treatment*. Após análise minuciosa dos resumos publicados desses 120 artigos, 7 foram selecionados para compor a revisão. Critérios de inclusão e exclusão foram definidos com base na metodologia “PICO”. **Resultados:** Em pacientes com DII em atividade, os corticosteróides, como a prednisolona em específico, e os imunobiológicos, como o infliximabe, precisamente, possuem a capacidade de manutenção da função de barreira intestinal. Isso se dá pelo controle da cascata inflamatória, no caso dos corticosteróides, e pelo aumento da resistência epitelial, além do controle da permeabilidade bacteriana, no caso do infliximabe. Ademais, em níveis mais incipientes de testes, o  $\beta$ -glucano, os gangliosídeos e a imunoglobulina humana oral surgem como perspectivas drogas para uso nos pacientes também em fase ativa. Por fim, a vitamina D se mostra como possibilidade de tratamento principalmente para pacientes em remissão, por sua ação anti-inflamatória e de manutenção da permeabilidade da mucosa intestinal. **Conclusão:** Os medicamentos estudados atuam na permeabilidade intestinal tanto por efeitos anti-inflamatórios quanto por ações direcionadas à manutenção da mucosa intestinal.

**Palavras-chave:** Doenças inflamatórias intestinais. Permeabilidade. Terapêutica.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the effects of different possible treatments for inflammatory bowel diseases (IBDs) on the permeability of the intestinal mucosa and their clinical correlations. **Methodology:** To this end, 120 articles were found on the PubMed search platform, using the descriptors: *Inflammatory bowel disease, intestinal integrity and treatment*. After a thorough analysis of the published summaries of these 120 articles, 7 were selected to compose the review. Inclusion and exclusion criteria were defined based on the “PICO” methodology. **Results:** In patients with active IBD, corticosteroids, such as prednisolone specifically, and immunobiologicals, such as infliximab, precisely, have the capacity to maintain the intestinal barrier function. This occurs by controlling the inflammatory cascade, in the case of corticosteroids, and by increasing epithelial resistance, in addition to controlling bacterial permeability, in the case of infliximab. Furthermore, at more incipient levels of testing,  $\beta$ -glucan, gangliosides and oral human immunoglobulin emerge as potential drugs for use in patients also in the active phase. Finally, vitamin D appears to be a possible treatment, especially for patients in remission, due to its anti-inflammatory action and maintenance of the permeability of the intestinal mucosa. **Conclusion:** The drugs studied act on intestinal permeability both through anti-inflammatory effects and through actions aimed at maintaining the intestinal mucosa.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease. Permeability. Therapeutics.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, Rua Coronel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-270. Telefone: +55 85 3366-8585. E-mail: [souzamar@ufc.br](mailto:souzamar@ufc.br).

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 02 Nov 2023; Revisado em: 29 Jul 2024; Aceito em: 05 Dez 2024.

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) como a Doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) são enfermidades progressivas, persistentes e irreversíveis, que possuem caráter inflamatório e se apresentam com estágios intercalados de atividade e remissão, além de terem incidência crescente em todo o mundo.<sup>1</sup> Seus principais sintomas são a dor abdominal, a diarreia e a perda de peso.<sup>1</sup> Acredita-se que sua etiologia, apesar de ainda desconhecida, esteja relacionada a uma série de fatores que interagem entre si, tornando o indivíduo suscetível. Entre esses, destacam-se fatores genéticos, ambientais e fatores relacionados a alterações da microbiota intestinal, o que culmina em uma disfunção imune intestinal alinhada a uma redução da função de barreira epitelial da região.<sup>1,2,3</sup>

Estudos indicam que existem aproximadamente 37 alelos relacionados diretamente à doença de Crohn em todo o genoma, destacando-se aqueles ligados às células de defesa Th17 (ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2, IL23R, HLA, STAT3, JAK2 e vias do Th17) e aqueles responsáveis pelo reconhecimento de bactérias intestinais, pela defesa inata da mucosa e pela produção de muco.<sup>2,4</sup> Além disso, alterações da microbiota intestinal por fatores ambientais, como uso de antibióticos por exemplo, pode também se relacionar à etiologia das DIIs. Essa mudança pode estar ligada à redução da microbiota benéfica para o organismo (Bacteroidetes e Firmicutes) e ao aumento da microbiota prejudicial, com destaque para a cepa enteroadesiva da *Escherichia coli*.<sup>1,2</sup> A microbiota benéfica além de produzir substâncias que podem ser danosas para os microrganismos patológicos, ainda compete com estes pelos substratos necessários para sua sobrevivência. Assim, a redução desta faz com que cepas de bactérias patogênicas consigam se proliferar na mucosa intestinal, favorecendo sua entrada na camada epitelial e a lesão do tecido. Isso acarreta grande liberação de citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF- $\alpha$ , resultando em um processo inflamatório, com consequente disfunção na permeabilidade intestinal na área acometida pela doença.<sup>2,3</sup>

Além do estado inflamatório, pacientes com DIIs também apresentam aumento da permeabilidade paracelular,<sup>3</sup> alterações nas junções de oclusão e nos seus constituintes, incluindo ocludinas, claudinas e moléculas de adesão juncional.<sup>3,5</sup> Contudo, ainda não se sabe de fato se a disfunção da barreira epitelial é causa ou consequência das alterações inflamatórias da doença.<sup>3</sup> Alguns estudos demonstram que podem haver alterações na barreira epitelial de pacientes com doença de Crohn mesmo sem a presença de microerosões inflamatórias,<sup>6</sup> outros estudos demonstram que a ativação do TNF- $\alpha$ , por indução da cascata de inflamação ou por mutações genéticas, induzindo um estado inflamatório na mucosa, altera a permeabilidade do tecido ao induzir a apoptose de enterócitos, permitindo a invasão de bactérias que irão estimular ainda mais o estado inflamatório.<sup>2,7</sup> Ou seja, em alguns pacientes a disfunção da barreira epitelial parece preceder o estado inflamatório clássico das DIIs,

podendo, assim, atuar como uma das causas da doença, enquanto em outros essa disfunção é consequência do estado inflamatório, atuando na sintomatologia e perpetuação da doença.

Dessa forma, a permeabilidade tecidual e a qualidade da microbiota intestinal do paciente precisam ser valorizadas no que diz respeito a terapêutica das DIIs, visto que sua correção atuaria não só na melhora da sintomatologia mas também na história natural da doença, influenciando nas taxas de remissão e recidiva. Entretanto, o que se percebe atualmente é uma priorização do controle da inflamação intestinal como forma única de tratamento e estudo dessas doenças, deixando-se de abordar adequadamente questões relacionadas à barreira epitelial. Portanto, o objetivo do presente estudo é analisar os efeitos de diferentes possibilidades terapêuticas para as DIIs, no que diz respeito à permeabilidade da mucosa intestinal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório e descritivo, cujos dados obtidos foram interpretados, analisados e condensados nas informações presentes. A pesquisa foi desenvolvida a partir da exposição de artigos científicos encontrados na plataforma de busca *PubMed*. Foram utilizados para busca os termos: *inflammatory bowel disease, intestinal integrity* e *treatment*. Os termos foram combinados em inglês, junto ao operador Booleano “and”. O estudo foi realizado entre janeiro de 2023 e março de 2023.

Para extração dos artigos, os limitadores utilizados foram: *10 years* e *humans*, que serviram para obtenção de artigos mais pertinentes para a temática da revisão. Dessa forma, obteve-se 120 artigos, dos quais foi realizada uma leitura minuciosa dos resumos publicados e, do total, 7 foram selecionados para revisão. Os critérios de inclusão utilizados foram: presença na plataforma *PubMed*, artigos de ensaio clínico com humanos, publicação a partir de 2013, discussão da permeabilidade intestinal na Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa e proposição da utilização de uma substância como tratamento. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: não estar presente na plataforma *PubMed*, artigos de revisão de literatura, relato de caso, coorte ou caso-controle, uso de cobaias animais ou tecido humano in vitro, publicação anterior a 2013, não discutir a permeabilidade intestinal na Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa ou não propor a utilização de uma substância como tratamento.

Tais critérios foram definidos tendo como base a metodologia “PICO”,<sup>8</sup> a qual neste artigo foi utilizada considerando pacientes diagnosticados com DII (população), utilização de diversas formas de terapêutica (intervenção) *versus* não uso (controle) para avaliar melhora na permeabilidade intestinal destes pacientes (desfecho). Por fim, as publicações foram analisadas e debatidas de forma a extrair todos os dados pertinentes para o presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Antes de proceder à avaliação das alternativas terapêuticas descritas na literatura, é fundamental que os critérios diagnósticos das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) estejam claramente definidos. Isso se justifica pelo fato de que a eficácia do tratamento depende diretamente de sua aplicação a um diagnóstico preciso e bem estabelecido. Diante disso, a Sociedade Brasileira de Gastroenterologia reforça que o diagnóstico deve ser baseado em uma avaliação multidisciplinar, incluindo a história clínica completa, exames laboratoriais, endoscopia, exames de imagem e biópsias. A investigação, em cenários ideais no que se trata de recursos, deve conter - além do exame físico detalhado - teste de fezes procurando por infecção; hemograma, albuminemia, ferritina sérica e PCR; estudo de infecções oportunistas (VHB, VHC, VVZ IgG, Raio X de tórax); colonoscopia e ileoscopia; ecografia e ressonância magnética abdominais (principalmente para buscar extensões da doença e complicações).<sup>9</sup>

Somado a isso, é válido ressaltar que o diagnóstico das doenças inflamatórias é feito após a exclusão de outras condições que podem causar sintomas semelhantes, como infecções intestinais, síndromes de má absorção e neoplasias que podem, inclusive, estar sobrepostas a uma DII.

Com essa perspectiva em mente, é possível melhor discutir sobre os tratamentos disponíveis e seus efeitos na fisiopatologia tanto da Doença de Crohn, quanto da Retocolite Ulcerativa.

Sabe-se que a permeabilidade é de fato um mecanismo relevante na patogênese e na manutenção das doenças inflamatórias intestinais, porém, os estudos acerca de tratamentos voltados para esse aspecto em específico ainda são escassos, tendo havido um foco inicial no tratamento voltado para o mecanismo inflamatório da doença. Nesse sentido, foram encontrados nesta revisão apenas sete artigos. Contudo, estes demonstram estudos tanto com drogas que fazem parte do tratamento atual dessas doenças, quanto com substâncias que poderiam supostamente ser associadas a esse tratamento com a função específica de restauração da função de barreira epitelial da mucosa gastrointestinal.

Para atestar a eficácia terapêutica, foram mensuradas tanto a permeabilidade paracelular (responsável pela passagem de moléculas pequenas e seletivas) quanto a transcelular (envolvendo a passagem de moléculas maiores e mecanismos mais complexos) por métodos previamente estabelecidos e validados na literatura. A Câmara de Ussing, por exemplo, consegue medir de maneira direta a passagem de moléculas maiores que 20 Å e, por meio da análise da diferença de potencial transepitelial, consegue medir indiretamente o aumento da permeabilidade para solutos em faixas de tamanho menores. Os métodos de testes urinários baseados na ingestão de lactulose, manitol e sucrulose permitem, por sua vez, através da utilização tanto de sacarídeos quanto de dissacarídeos, inferir permeabilidade

transcelular e paracelular. Somado a isso, proporcionam uma avaliação também da permeabilidade colônica, uma vez que a lactulose e o manitol tendem a refletir melhor os parâmetros do intestino delgado e a sucrulose os do intestino grosso.<sup>10</sup>

Outra medida indireta da permeabilidade inclui a dosagem sérica de TNF $\alpha$ , I-FABP e CRP, marcadores de inflamação sistêmica e dano epitelial. Sob outro viés, a citometria de fluxo utilizando bactérias mede a translocação bacteriana, indicando a passagem de substâncias maiores pela barreira. Isso pode refletir dano tão significativo que, se permite a passagem de moléculas grandes, permitiria também o fluxo de moléculas entre 5 a 10 Å. Uma limitação desses dois últimos métodos é que eles espelham um contexto patológico que pode não ser exclusivamente causado pela DII.

De modo geral, a posologia destes fármacos ainda não está bem delimitada, devido ao aspecto inicial da maior parte dos estudos, mas já é discutida a utilização de drogas como prednisolona e Imunoglobulina Oral Humana (IOH) e substâncias como  $\beta$ -glucano e gangliosídeos na fase ativa da doença, Vitamina D na fase de remissão da doença, além do infliximabe em ambas as fases. A seguir serão discutidos os principais pontos de cada estudo selecionado para essa revisão, nos quais se enquadram os medicamentos anteriormente citados.

Em relação aos estudos que tratam de drogas já utilizadas para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Quadro 1), surge o infliximabe, um anticorpo monoclonal IgG capaz de neutralizar o TNF- $\alpha$  que é amplamente utilizado no tratamento da DC visto que a citocina inflamatória TNF- $\alpha$  é um dos principais fatores envolvidos na alteração da permeabilidade epitelial nas DIIs, atuando de forma combinada na função paracelular e transcelular da barreira epitelial. Sabe-se que pacientes portadores de DIIs em tratamento com infliximabe apresentam normalização da taxa de apoptose das células epiteliais, redução da permeabilidade a pequenas moléculas e restabelecimento da expressão de genes responsáveis pela manutenção da permeabilidade no tecido intestinal.<sup>11-14</sup>

O TNF- $\alpha$  é uma citocina inflamatória responsável por comprometer a integridade da barreira epitelial, afetando a estrutura e o funcionamento das “tight junctions” (TJ). Esse comprometimento facilita a entrada de substâncias nocivas e ativa o sistema imunológico, desempenhando um papel importante no desenvolvimento das DIIs.<sup>15-18</sup>

Sendo assim, o TNF- $\alpha$  é responsável pela redução da resistência elétrica transepitelial (RET), o que indica um prejuízo à função de barreira do epitélio intestinal.<sup>15,19</sup> Essa disfunção tem como consequência uma hiperpermeabilidade celular, comprovada por meio de estudos que revelam uma elevação dos fluxos de Na e manitol pelo epitélio<sup>15</sup> e um aumento no número de lacunas epiteliais, microerosões e vazamento de fluoresceína na barreira epitelial.<sup>16</sup>

**Quadro 1.** Artigos selecionados que cursam com terapias de drogas já utilizadas para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

Paciente	Objetivo	Método De Avaliação Da Permeabilidade	Tratamento Utilizado	Resultado	Ref.
Biópsias de cólon de 7 pacientes com DC em fase de remissão.	Investigar os efeitos do infliximabe na absorção de AIEC HM427 cólon específica na mucosa colônica de pacientes com DC.	Câmara de Ussing (Harvard apparatus Inc.) com análise de diferença de potencial e resistência elétrica transmucosa. Permeabilidade foi analisada por citometria de fluxo que definiu a quantidade de <i>E. coli</i> HM427 no lado seroso da biópsia após 120 min. de contato com o lado mucoso.	Infliximabe.	Infliximabe restaurou a função de barreira epitelial da mucosa em cólon de paciente com DC, diminuindo a passagem de HM427 após tratamento, provavelmente por meio dos lipid-rafts.	13*
10 pacientes com DC e 31 pacientes controle.	Determinar se I-FABP está elevada na DC ativa e se o infliximabe induz redução de TNF $\alpha$ e <i>Harvey-Bradshaw Index</i> (HBI) como indicador de cicatrização mucosa.	Amostras de sangue antes e após tratamento com infliximabe analisando o nível sérico de TNF $\alpha$ , I-FABP e CRP.	Infliximabe.	O I-FABP está elevado na DC ativa com uma magnitude comparável ao TNF $\alpha$ , além de ser expresso em todo o trato gastrointestinal humano, incluindo no íleo e no cólon.	15*
Organóides 3D foram gerados a partir de biópsias do cólon de 6 pacientes com DC inativa.	Investigar o efeito e os mecanismos da prednisolona na DC inativa.	Organoides foram incubados por 24 h com FITC-D4. A permeação do marcador foi aferida usando microscopia confocal.	Prednisolona.	A prednisolona confere um efeito protetivo contra a disfunção da barreira induzida por coquetel de citocinas, mas não altera a permeabilidade basal das amostras.  Além disso, regula negativamente a expressão de CLDN-2, e positivamente de E-caderina e ILDR-1.  A prednisolona também aumenta a função de barreira da mucosa via ativação intracelular dos receptores de glicocorticoides.	19*

**Legenda:** DC: Doença de Crohn.

A etiologia do dano desencadeado pelo TNF- $\alpha$  sobre a estrutura das “tight junctions” (TJ) envolve diversos mecanismos. Em um estudo analisado, essa citocina foi responsável pela redução da complexidade das TJ, diminuindo o número de filamentos e de cadeias em algumas regiões do epitélio.<sup>15</sup> Além disso, o TNF- $\alpha$  reduz a expressão das proteínas de junção ZO-1, ocludina e claudina-1, promove uma regulação negativa de RNA de ZO-3 e aumenta a claudina-2, resultando em uma distribuição anormal e em uma alteração estrutural dessas proteínas.<sup>17,19</sup> Por fim, o TNF- $\alpha$  promove o rearranjo do citoesqueleto de actina filamentosa (F-actina) e ativa o NF- $\kappa$ B, o que regula positivamente a expressão de MLCK, intensificando ainda mais a disfunção das TJ.<sup>18,19</sup>

Ademais, o TNF- $\alpha$  promove, de acordo com diversos estudos, a apoptose celular e o aumento das taxas de eliminação das células, produzindo microerosões no epitélio intestinal.<sup>15-17</sup> Finalmente, a presença dessa citocina também resulta em uma diminuição da migração celular e da taxa de cicatrização de feridas, o que pode levar ao desenvolvimento de lesões persistentes.<sup>17</sup>

Nos estudos analisados foi demonstrado que o infliximabe é capaz de restaurar a função de barreira da mucosa na DC colônica ao evitar a passagem transmucosa de bactérias enteroinvasivas e restaurar a resistência elétrica transmucosa (RETm), a igualando à de pacientes não doentes, em biópsia

de áreas não inflamadas do intestino de pacientes com doença ativa, além de reduzir a permeabilidade paracelular e estabilizar a queda da resistência elétrica transepitelial (RET).<sup>14</sup> Foi relatado também que essa capacidade do infliximabe seria por meio das vias relacionadas às “*lipid rafts*”. Essas estruturas são microdomínios especializados, ricos em colesterol e integrantes da membrana plasmática, que estão relacionados a diversas funções na célula, e alguns patógenos, como a *E. coli*, são capazes de explorar esses mecanismos para invasão celular.<sup>20</sup>

Outro estudo demonstra que a proteína ligadora de ácidos graxos intestinal (I-FABP), que é uma proteína intracelular de baixo peso molecular localizada nas células epiteliais da mucosa intestinal, seria uma maneira válida de acompanhamento da DC.<sup>21</sup> A I-FABP desempenha importantes papéis no transporte e no metabolismo de ácidos graxos de cadeia longa e é um marcador de dano tecidual, visto que é liberada rapidamente na circulação após dano à mucosa intestinal.<sup>22</sup> Considera-se que essa abordagem seja uma forma legítima de monitoramento pois, após pacientes serem tratados com infliximabe, houve alterações na I-FABP alinhadas a dosagens de PCR e de TNF- $\alpha$  ao longo das semanas do tratamento.<sup>21</sup> Quando, a partir do monitoramento, percebe-se uma resposta subótima é possível aumentar a posologia de 5mg/kg para 10 mg/kg ou reduzir o intervalo do esquema de administração, o qual costuma começar com 8 semanas - tempo aproximado de duração dos efeitos do tratamento com IFX intravenoso.<sup>9</sup>

Com isso, é possível atestar o amplo espectro de mecanismos no qual o infliximabe atua - modificando a cascata inflamatória, assim como restaurando a função de barreira da mucosa - mostrando-se uma terapêutica multifacetada para a DC.

Diante de tais achados, esses estudos sugerem que o infliximabe seria o fármaco com melhor eficácia no tratamento do supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), uma vez que esse anticorpo monoclonal controla a permeabilidade intestinal a bactérias como a *E. coli*, podendo impedir a sua passagem. Entretanto, em outros estudos a correlação entre o uso de medicamentos biológicos, como o infliximabe e as tiopurinas, e a existência de SIBO, revelou que isso não é algo firmemente estabelecido como verdade, pois não foi relatada influência significativa para o risco de desenvolver SIBO com a utilização desses medicamentos.<sup>23</sup>

Logo, apesar da inquestionável importância do infliximabe, ainda não se sabe se ele realmente representa a melhor opção terapêutica para o tratamento de SIBO, tornando-se essencial a realização de mais estudos nesse sentido.

O tofacitinibe, por sua vez, é um tratamento oral aprovado para a retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave, principalmente quando outras terapias não foram eficazes ou bem toleradas. Ele inibe as enzimas Janus-quinase 1

(JAK1) e JAK3, com menor ação sobre a JAK2, interrompendo a sinalização de citocinas e a produção de proteínas inflamatórias e proporcionando, assim, um rápido efeito terapêutico.<sup>24</sup>

Ademais, o tofacitinibe pode ser especialmente eficaz em pacientes com DIÍ que apresentam mutações na proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 2 (PTPN2), uma vez que esse medicamento atua reparando a função de barreira após a perda de PTPN2 em células epiteliais intestinais e macrófagos. O tofacitinibe também é responsável por normalizar a expressão de proteínas de TJ, a sinalização excessiva do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3) e a secreção das citocinas interleucina-6 (IL-6) e IL-22. Além disso, tal fármaco reduz a presença de macrófagos pró-inflamatórios no cólon, corrige defeitos de permeabilidade e previne a suscetibilidade à colite.<sup>25</sup>

O tofacitinibe mostrou-se eficaz em reduzir e manter a remissão da RCU moderada a grave. Seu uso foi responsável por aumentar as taxas de resposta clínica e endoscópica, de remissão clínica sustentada e livre de corticoide e de cicatrização da mucosa em pacientes com RCU por até 7 anos.<sup>24,26</sup> Entretanto, o tofacitinibe não mostrou eficácia clínica em pacientes com DC.<sup>24,27</sup> Novos inibidores de JAK, com maior seletividade para JAK1, estão em desenvolvimento e prometem melhor segurança e eficácia. Entre eles, o upadacitinibe e o filgotinibe já foram aprovados para o tratamento da RCU.<sup>27</sup>

Ainda nesse sentido, é sabido que o aumento da permeabilidade intestinal, mediado pela elevação de citocinas pró-inflamatórias, é um fator altamente relevante para o desenvolvimento das DIIs. Devido a isso, o uso de corticosteroides tem sido o tratamento de primeira escolha para DC moderada e grave, tendo em vista que sua atuação é justamente na cascata inflamatória relacionada a citocinas. Um estudo in vivo que demonstra que o uso de corticosteroides inibe a inflamação na DC e causa mudanças na permeabilidade intestinal, além da produção mucosa de TNF- $\alpha$  e NFkB,<sup>28</sup> motivou um estudo in vitro com organoides intestinais derivados de pacientes com DC, o qual demonstrou que a exposição combinada a TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-1, citocinas inflamatórias comumente ativas na DC, resultam na redução significativa da E-caderina e da ILDR-1, proteínas relacionadas à formação das junções celulares.<sup>29</sup> Além disso, esse estudo mostrou que essas citocinas também estão relacionadas ao aumento na fosforilação de MLCK e STAT1, ambas com papéis relevantes na função da barreira epitelial, cuja elevação leva a um prejuízo na interação entre o citoesqueleto de actina-miosina e as proteínas de junção, reduzindo a integridade da barreira mucosa intestinal.

O uso de corticoides sistêmicos, como a prednisolona, como tratamento demonstra capacidade de restaurar a integridade e a função da barreira celular perdidas, pela capacidade desse fármaco de regular a expressão de E-caderina e ILDR-1,



elevando sua atividade, além de diminuindo a atividade de CLDN-2, e de regular as vias de sinalização relacionadas a MLCK e STAT1, o que se dá pela ativação intracelular do receptor de glicocorticoide.<sup>29</sup>

Os achados supracitados em pesquisas tanto *in vivo* quanto *in vitro* evidenciam que a corticoterapia para DIIs é bem embasada, amplamente estudada e comprovada por meio da descrição do seu mecanismo de ação e que ainda há espaço para o estudo de novas drogas e de suas especificidades para ampliar as opções disponíveis no mercado, uma vez que a prednisolona, em específico, havia sido pouco descrita até o momento do estudo.

Sabe-se ainda que, entre as drogas com função anti-inflamatória, os aminossalicilatos (sulfassalazina) ocupam um lugar de destaque no tratamento da RCU. A sulfassalazina é composta pela sulfapiridina e pelo ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), sendo este o principal responsável pelos benefícios terapêuticos, enquanto aquela está mais ligada a efeitos adversos. No tratamento das DIIs, a sulfassalazina e o 5-ASA podem influenciar o metabolismo do ácido araquidônico e possuem propriedades antioxidantes que ajudam a diminuir a inflamação.<sup>30</sup>

Dessa forma, a sulfassalazina é eficaz no tratamento da RCU leve a moderadamente ativa, gerando melhora de sintomas clínicos e de resultados colonoscópicos e histológicos.<sup>30,31</sup> Apesar de ser mais eficaz em pacientes no seu primeiro episódio de RCU, a sulfassalazina é amplamente utilizada devido a fatores como eficácia de curto prazo, segurança e baixo custo.<sup>31</sup>

Já no que diz respeito à doença de Crohn (DC), o efeito da sulfassalazina é ligeiramente favorável na indução da remissão da doença leve a moderada que afeta o cólon. Por outro lado, a profilaxia com sulfassalazina não mostrou benefícios em pacientes com DC já em remissão.<sup>30,32</sup>

Com a comprovação da eficácia do 5-ASA e a constatação de que os efeitos adversos da sulfassalazina estão ligados à sulfapiridina, diversos compostos de 5-ASA foram desenvolvidos.<sup>30</sup> A mesalazina, um desses compostos, mostrou inibir a síntese de diversos mediadores inflamatórios, como os leucotrienos B4 e C4, a prostaglandina E2, o ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (HETE) e o fator de ativação plaquetária. Além disso, ela interfere na ação de citocinas como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , reduzindo a produção de interleucinas e espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, protegendo o epitélio intestinal de danos causados pela inflamação.<sup>33</sup>

O 5-ASA é a terapia de primeira escolha para a RCU leve a moderada, mostrando-se eficaz em induzir e manter a remissão da doença. A sulfassalazina tem eficácia similar, porém, menor tolerabilidade.<sup>33,34</sup> Quando os pacientes não obtêm resposta ou remissão com medicamentos à base de 5-ASA, o tratamento com corticosteroides é indicado.<sup>34</sup>

Por fim, o uso da mesalazina na DC diminuiu recentemente, devido a meta-análises que não encontraram benefícios claros. No entanto, alguns estudos indicam que doses superiores a 2,4 g/dia são eficazes na indução da remissão da doença, tornando-a uma opção para pacientes que preferem evitar corticosteroides. Embora a mesalazina seja indicada para formas leves a moderadas da doença, seu papel na indução de remissão é menos definido em comparação com a budesonida e a prednisona, que são recomendadas como primeira linha do tratamento da DC.<sup>32</sup>

Ademais, em relação aos estudos que tratavam de substâncias que ainda não são utilizadas no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Quadro 2), o  $\beta$ -glucano aparece como um prebiótico, substância barata que têm como função modular a microbiota intestinal e os seus metabólitos e que têm se tornado atrativos como possível tratamento para as DIIs,<sup>35</sup> que tem mostrado em estudos pré-clínicos capacidade de imunomodulação e, especificamente no trato gastrointestinal, tem sido relacionado à atividade em macrófagos após absorção pelo tecido linfático. Esse mecanismo de ação se torna relevante, tendo em vista que sabe-se que os mastócitos são responsáveis pela manutenção da função de barreira gastrointestinal e são relacionados à fisiopatologia das DIIs. Nesse aspecto, há um estudo que mostra que o tratamento com  $\beta$ -glucano em biópsias de pacientes com DC ativa é responsável por diminuir a hiperpermeabilidade paracelular encontrada nesses tecidos em comparação com pacientes saudáveis, além de diminuir a passagem transcelular, o que indicaria uma atuação na restauração da função de barreira da mucosa. Tal atuação se daria por meio do bloqueio da liberação da  $\beta$ -hexosaminidase, substância que age induzindo a degranulação dos mastócitos e a liberação de citocinas inflamatórias.<sup>36</sup>

Ainda referente ao  $\beta$ -glucano como opção no tratamento de DIIs, é importante ressaltar que não está bem estabelecido na literatura como funciona a interação desse prebiótico com os mecanismos de digestão e com a flora bacteriana, ou seja, não se sabe se esse seria afetado e, portanto, teria menor eficácia em um contexto de super proliferação bacteriana no intestino (SIBO), por exemplo. Diante disso, faz-se necessária a investigação dessa interação e a formulação de trabalhos que permitam compreendê-la, uma vez que estudos comprovam que a presença de SIBO em pacientes com retocolite ulcerativa é maior do que em pessoas saudáveis,<sup>37</sup> dado relevante para questionar a verdadeira eficácia do  $\beta$ -glucano como meio de minorar os sintomas intestinais em doenças que envolvam disfunção de barreira, como a doença de Crohn, já que elas podem estar associadas, também, a eventos que arriscam interferir na ação desse prebiótico.

Estudos também têm mostrado associação entre o baixo nível de gangliosídeos intestinais e as DIIs. Esses compostos são uma classe de lipídeos que compõem a membrana celular e possuem função na adesão celular, na sinalização intracelular e na modulação da resposta imune. A mucosa intestinal, quando inflamada, tem redução de gangliosídeos,

o que pode ser causado por aumento no consumo desse grupo e, portanto, supostamente revertido pela sua reposição.<sup>38</sup> Estudo utilizando gangliosídeos como tratamento mostrou que o aumento da disponibilidade deste grupo no intestino inibiu estímulos pró-inflamatórios do TNF- $\alpha$  e IL-1 e causou menor permeabilidade da mucosa intestinal de pacientes saudáveis.<sup>39</sup> Seus efeitos foram atribuídos à ação imunorreguladora nas células T reguladoras e à redução de estímulos pró-inflamatórios capazes de quebrar a integridade das junções apertadas - principalmente as ocludinas - entre as células da mucosa intestinal. O estudo indica que o

tratamento com gangliosídeos dietéticos é seguro e que não influencia quantitativamente os valores de marcadores inflamatórios sistêmicos, ou seja, seus efeitos na melhora da integridade da mucosa se devem à sua atuação direta nas junções estreitas, em vez de ocorrer pelos mediadores inflamatórios.<sup>39,40</sup> O uso de gangliosídeos também foi associado, nesse estudo, a uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com DIIs, apresentando melhora na saúde emocional e reduzindo sintomas sistêmicos em um pequeno estudo piloto, porém a permeabilidade não foi aferida nos pacientes doentes.<sup>39</sup>

**Quadro 2.** Artigos selecionados que cursam com terapias de substâncias que atualmente não são utilizadas no tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

Paciente	Objetivo	Método de avaliação da permeabilidade	Tratamento utilizado	Resultado	Ref.
8 pacientes com DC e 9 pacientes com câncer de cólon.	Estudar os mecanismos de absorção de $\beta$ -glucano e seus efeitos em mastócitos in vitro.	Câmara de Ussing montada com $\beta$ -1,3/1,6-glucano no lado mucoso e C48/80 no lado seroso com análise de diferença de potencial e resistência elétrica transmembrana. Permeabilidade foi analisada por passagem de FITC-dextran 4000 após 90 min. de exposição.	$\beta$ -glucano.	$\beta$ -glucano atenuou significativamente a hiper permeabilidade paracelular induzida por mastócitos no epitélio viloso e no folicular, além da hiper permeabilidade transcelular apenas no epitélio viloso.	21*
4 pacientes com DC, 1 paciente com RCU e 18 voluntários saudáveis.	Aferir a segurança e a biodisponibilidade de gangliosídeos da dieta como potenciais agentes terapêuticos para DII.	Pacientes ingeriram solução com lactulose, manitol e sacarose e coletaram urina durante 5 horas.	Gangliosídeo.	O consumo de gangliosídeos não altera a presença de marcadores inflamatórios séricos.  Pacientes portadores de DII apresentam redução da permeabilidade intestinal e melhora da integridade do epitélio ao consumirem gangliosídeos. Houve melhora de sintomas sistêmicos e qualidade de vida.	24*
Adolescentes do sexo masculino de idade 13, 15 e 18.	Investigar o impacto do tratamento com Imunoglobulina Humana Oral (OHIG) na permeabilidade de pacientes com DC luminal ativa.	Teste de absorção de polietileno glicol (PEG 400 e PEG 1000) com análise de urina de 6 horas.	Imunoglobulina Humana Oral (OHIG).	O uso de OHIG resultou na diminuição da permeabilidade da mucosa intestinal para grandes moléculas, o que difere da nutrição enteral exclusiva, além de redução de sintomas inflamatórios em pacientes pediátricos com DC.	28*
27 pacientes com DC em remissão.	Determinar alterações na permeabilidade intestinal, concentração de peptídeo antimicrobiano (AMP) e marcadores de doença na DC após vitamina D.	Teste de lactulose, manitol, sucralose e sacarose urinários após coleta de 24 horas de urina.	Vitamina D.	O consumo de 2000 IU/dia acarretou em manutenção da permeabilidade do intestino delgado, mas não gastroduodenal, em pacientes com DC em remissão.	31*

**Legenda:** DC: Doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.

Nesse contexto, se comparado com a opção do  $\beta$ -glucano, já testada em estudos clínicos, o uso de gangliosídeos parece precisar de mais desenvolvimento teórico e prático. Isso pode ser demonstrado pelo fato de que é apenas proposto que o efeito da suplementação de gangliosídeos seja sobre a inflamação e sobre a integridade da barreira, entretanto, seu mecanismo de ação ainda não foi descrito com clareza, destacando a necessidade de testes futuros em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, visto que não foram feitos estudos anteriores em doentes. Para garantir a segurança e a eficácia dessa nova opção terapêutica, é preciso entender de que maneiras ocorre a melhoria da qualidade de vida observada entre os participantes do estudo e validar com mais pesquisas essa linha de atuação.

Ademais, seguindo nessa comparação de opções terapêuticas, é válido ressaltar que a terapia com gangliosídeos não teve efeitos sobre a enzima  $\beta$ -hexosaminidase (HEXA).<sup>39</sup> Já o estudo que propõe o uso de  $\beta$ -glucano, por sua vez, comprovou que tal prebiótico, por seu mecanismo de ação que engloba também o combate da via inflamatória, reduz a quantidade de HEXA liberada pelo organismo.<sup>36</sup> Sabe-se que a  $\beta$ -hexosaminidase está envolvida na inflamação, componente principal da DC e da RU e que mais compromete a qualidade de vida dos pacientes, logo, uma terapia que influencie na menor expressão de uma enzima inflamatória parece mais promissora para o manejo de DIIs.

O uso de imunoglobulina humana oral (IHO) em pacientes pediátricos também tem sido discutido como uma opção terapêutica estudada para o tratamento da DC pediátrica. Estudos comparando os efeitos da terapia com IHO, utilizando IgA<sup>41</sup> ou IgG, e da nutrição enteral exclusiva (NEE), tratamento amplamente aceito até mesmo como primeira escolha para DC,<sup>42</sup> demonstram que a IHO apresenta resultados semelhantes a NEE no que diz respeito ao efeito anti-inflamatório, reduzindo sinais e sintomas da doença nos pacientes tratados. Além disso, foi verificado que a IHO ainda apresenta efeitos na restauração da permeabilidade intestinal, o que não é visto na NEE, melhorando a capacidade de absorção e a função de barreira da mucosa. Isso se deve ao fato de essa substância reverter o estado patológico das infecções e das inflamações, neutralizando agentes nocivos para a mucosa intestinal e garantindo uma resposta imune adequada.<sup>43</sup>

Diante disso, é preciso que se faça uma ressalva quanto ao nicho muito restrito do estudo supracitado. O que é desafiador nesse contexto é o enfoque apenas para a população pediátrica e os testes com número de participantes muito baixo desde o início dessa linha de pesquisa com trabalhos anteriores dos mesmos autores, realidade que não nos permite prever bem o comportamento dessas imunoglobulinas humanas no corpo de pacientes adultos ou idosos e que dificulta que sejam tiradas conclusões gerais sobre essa nova opção de terapia. Tudo isso enquadra o uso de IHO no tratamento de DC como uma opção terapêutica muito incipiente.

Por fim, foi também estudada como terapêutica a Vitamina D, sendo proposta como uma terapia adjuvante no tratamento da DC em fase de remissão. Nesse caso, verificou-se que a Vitamina D, além de ter papel anti-inflamatório,<sup>44,45</sup> tem atuação relevante na manutenção dos níveis de permeabilidade do intestino delgado em pacientes com consumo diário da dose de 2000 UI, quando comparados com pacientes não tratados. Além disso, foi percebida melhora nos escores do CDAI e nos níveis de PCR sérico e de calprotectina fecal associados à manutenção de uma dose sérica de 25(OH) Vit. D  $\geq 75$  nmol/L.<sup>46</sup>

Nesse contexto, é importante ressaltar que esse estudo não é o primeiro que relata o papel da Vitamina D na manutenção da homeostase da mucosa intestinal. Outra pesquisa sugere que isso ocorra por meio da preservação da integridade das junções intercelulares, as quais estão localizadas nos espaços entre as células epiteliais e são responsáveis por regular a permeabilidade intestinal.<sup>47</sup> Logo, supõe-se que há uma relação entre a deficiência de Vitamina D e o risco de doenças inflamatórias intestinais, como a DC, uma vez que a disfunção da integridade intestinal está diretamente relacionada à sua patogênese. Isso corrobora com a hipótese de que a Vitamina D pode vir a ser utilizada para tratar a DC ativa e para impedir a sua recidiva.

Ademais, outro ponto a favor da Vitamina D é a possibilidade de ser dosada no sangue, além de já ter sido comprovado que, em doses de 400, 4000 e 10000 UI/dia, há segurança e biodisponibilidade para a sua utilização como terapêutica.<sup>48</sup>

O mecanismo de ação envolvendo a manutenção e/ou restauração da função de barreira epitelial do intestino tem efeito benéfico também sobre as respostas fisiológicas absorptivas, uma vez que a absorção adequada de glicose, aminoácidos e gorduras depende do gradiente de potencial gerado pelo sódio luminal (Na<sup>+</sup>). Nesse contexto, destaca-se as proteínas de junção, principalmente as claudinas 2 e 15, como fundamentais para o fluxo paracelular de Na<sup>+</sup>. Considerando que o foco das terapias discutidas neste estudo visa a proteção da barreira intestinal, pode-se inferir que a melhoria na absorção de nutrientes é uma consequência positiva do uso desses fármacos. Essa associação de efeitos representa um ganho importante em qualidade de vida para os pacientes, visto que as síndromes de má absorção são um dos principais diagnósticos diferenciais das doenças inflamatórias intestinais.<sup>49</sup>

Portanto, sabe-se que as DIIs têm na sua etiologia uma correlação muito forte entre uma ativação da cascata inflamatória, alterações na permeabilidade da mucosa local e um desajuste da microbiota intestinal, o que torna um paciente suscetível. Mesmo que essas verdades já sejam cientificamente aceitas, a maior parcela dos tratamentos atuais para DC e RCU têm como alvo farmacológico apenas o controle da inflamação, deixando de lado os outros mecanismos associados ao desenvolvimento destas doenças. Contudo, já existem estudos atuais que têm como objetivo a compreensão específica dos mecanismos de restauração

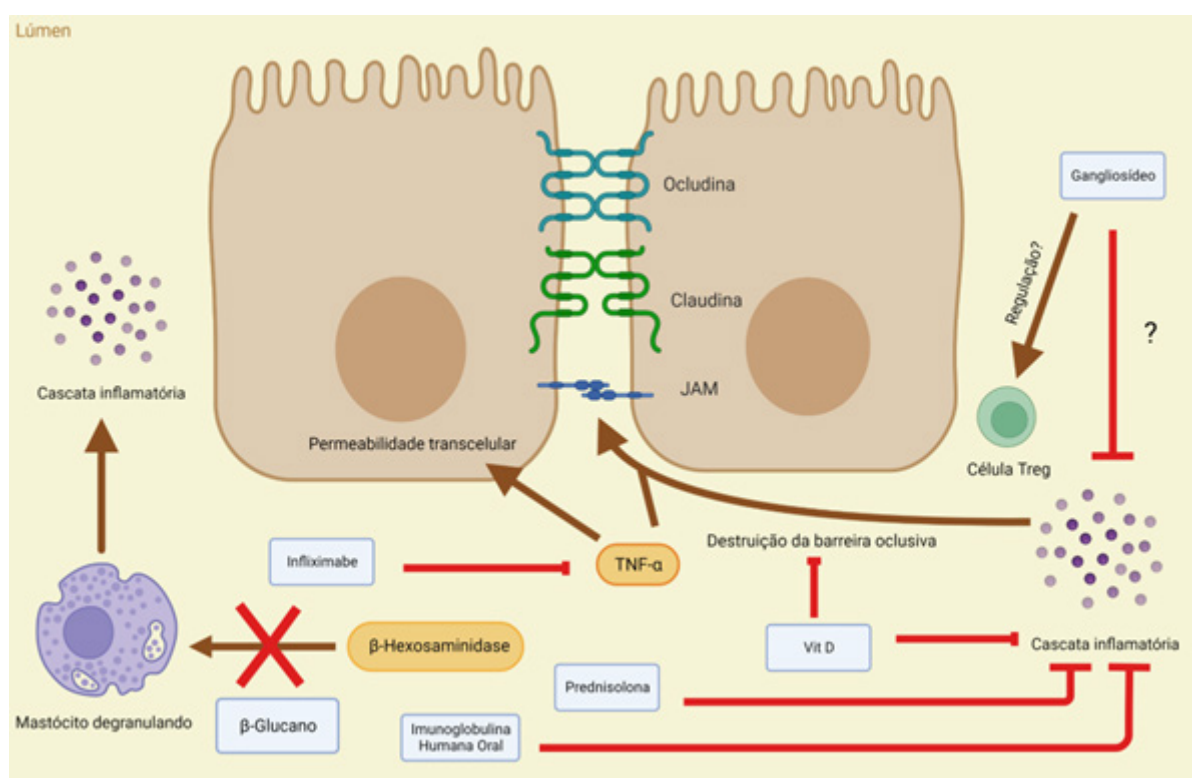


da permeabilidade intestinal para os pacientes com essas afecções intestinais, e já existem fármacos que podem ser utilizados com esse propósito. A Figura 1 apresenta alguns dos mecanismos de ação relacionados à permeabilidade intestinal das substâncias estudadas neste trabalho.

No quesito custo-eficácia, importante ponto de discussão quando trata-se da escolha terapêutica adequada, é preciso considerar o perfil de segurança e os efeitos colaterais da droga a ser administrada, bem como a frequência dessa administração e os custos financeiros diretos e indiretos atrelados a ela. No caso das terapias já utilizadas para DII, como os imunobiológicos anti-TNF e os corticosteroides, é válido evidenciar que a Prednisolona é um medicamento

relativamente barato, porém desfavorável para uso prolongado, tendo em vista que seus efeitos colaterais a longo prazo são graves. O infliximabe, por sua vez, embora o custo financeiro seja alto, tem seu uso justificado por diminuir consideravelmente o número de hospitalizações e intervenções cirúrgicas. Entretanto, este costuma ser usado em casos moderados a graves, refratários a outros tratamentos e em terapia combinada com tiopurinas. Há também risco aumentado para infecções oportunistas. Sobre os aminossalicilatos, destaca-se o custo-benefício alto especificamente para pacientes com RCUI leve a moderada, pois previne bem as crises e as complicações graves. Ressalta-se ainda sua utilização para reduzir ou eliminar a dependência de corticosteroides dos pacientes com DII.<sup>9</sup>

**Figura 1.** Mecanismo de ação das substâncias estudadas sobre a permeabilidade intestinal.



**Nota:** Criado em BioRender.com pelo autor.

Já entre os novos tratamentos, a suplementação de vitamina D apresenta-se como uma opção vantajosa devido ao baixo custo financeiro somado aos efeitos imunomoduladores satisfatórios na redução da inflamação. Em contrapartida, a Imunoglobulina Humana, parece ter baixa relação custo-eficácia, uma vez que o valor do ciclo de tratamento é elevado e a evidência de aplicabilidade limita-se a um grupo específico. Em relação ao beta glucano, deve-se considerar que é uma abordagem ainda em fase experimental, mas pode ser útil como adjuvante em pacientes com sintomas leves por

ter custo financeiro moderado. Por fim, os gangliosídeos, devido ao alto custo financeiro e à necessidade de estudos mais aprofundados para garantir a eficácia do tratamento, não são a melhor opção em custo-eficácia.

Diante do exposto, é possível notar que os corticosteroides, como a prednisolona em específico, e os imunobiológicos, como o infliximabe precisamente, são medicamentos que atualmente já são utilizados para o tratamento das DIIs por sua ação anti-inflamatória, mas que comprovadamente

possuem também a capacidade de manutenção da função de barreira intestinal. Isso se dá tanto pelo controle da cascata inflamatória, no caso dos corticosteroides, quanto pelo aumento da resistência epitelial e o controle da permeabilidade a bactérias no caso do infliximabe, ambos atuando principalmente em pacientes de DC em fase ativa. Além disso, em níveis mais incipientes de testes, o  $\beta$ -glucano, os gangliosídeos e a imunoglobulina humana oral surgem como perspectivas drogas para uso nos pacientes também com DI em atividade. Ademais, a vitamina D se mostra como possibilidade de tratamento principalmente para pacientes em remissão, tanto por sua ação anti-inflamatória quanto pela manutenção da barreira intestinal, o que impacta nos resultados de exames que avaliam o processo inflamatório e na percepção dos pacientes acerca de sua qualidade de vida.

Por fim, pode-se concluir que estudos acerca do tratamento para as DIIs, mesmo que promissores, ainda se encontram limitados a medicações já conhecidas e bem consolidadas no meio, ainda que essas atuem de forma limitada na doença. Apesar disso, observa-se que estudos de novas drogas têm mostrado resultados animadores para ampliação do arsenal terapêutico dessas doenças. Por outro lado, é possível notar que os medicamentos estudados, em sua maioria, apresentam efeitos mais relacionados ao alívio dos sintomas do paciente, do que à mudança na história natural da doença propriamente. Tendo em vista que, apesar dos medicamentos apresentados terem algum efeito sobre a permeabilidade intestinal, sua ação está relacionada majoritariamente à via inflamatória, e

não propriamente à permeabilidade como foco terapêutico, sendo que, como já exposto, em alguns pacientes a alteração da permeabilidade pode estar relacionada à causa do estado inflamatório e não apenas consequência desse. Assim, é possível notar que ainda há uma gama de vias terapêuticas a serem abordadas no contexto das DIIs, principalmente no que diz respeito à atuação dos medicamentos na permeabilidade intestinal, mostrando-se, assim, um tema promissor para futuros estudos.

Tendo em vista o nosso objetivo inicial de trazer nesta revisão perspectivas de tratamentos para as DIIs com foco em inovações, julgamos pertinente a limitação da discussão a estudos publicados na última década apenas. Contudo, tal filtro pode ter sido responsável por excluir substâncias relevantes para a manutenção da permeabilidade intestinal em pacientes com DI, porém que já têm sido estudadas há mais de 10 anos, como é o exemplo da glutamina, a qual é sabidamente capaz de manter a permeabilidade intestinal por meio do metabolismo e da imunidade intestinais. Logo, gostaríamos de citar isso como uma limitação do nosso artigo.

Ademais, a utilização de uma única base de dados para a coleta dos estudos também deve ser mencionada como uma limitação. Apesar de o PubMed apresentar uma ampla amostra de artigos, em nossa pesquisa não foram encontrados ensaios clínicos randomizados multicêntricos, o que pode ter interferido na conclusão desta revisão.

## REFERÊNCIAS

1. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jul;151(1):26–33.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's Disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.
3. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:628157.
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
5. Lee SH. Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intest Res*. 2015;13(1):11–8.
6. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1):61–72.
7. Watson AJ, Hughes KR. TNF- $\alpha$ -induced intestinal epithelial cell shedding: implications for intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:1–8.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
9. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803–818.
10. Lauffer A, Kupski C. Permeabilidade intestinal na síndrome do intestino irritável tipo diarreia: avaliação dos métodos não invasivos. São Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2011 [acesso em: 12 set 2024]. Disponível em: <https://repositorio.jesuita.org.br/handle/UNISINOS/10699?show=full>
11. Zeissig S, Bojarski C, Bürgel N, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, et al. Downregulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment. *Gut*. 2004;53(9):1295–302. Erratum in: *Gut*. 2004;53(11):1722.
12. Fischer A, Gluth M, Pape UF, Wiedenmann B, Theuring F, Baumgart DC. Adalimumab prevents barrier dysfunction and antagonizes distinct effects of TNF- $\alpha$  on tight junction proteins and signaling pathways in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(11):G970–9.
13. Li Z, Arijis I, Hertogh G, Vermeire S, Noman M, Bullens D, et al.

Reciprocal changes of Foxp3 expression in blood and intestinal mucosa in IBD patients responding to infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug 1;16(8):1299–310.

14. Yakymenko O, Schoultz I, Gullberg E, Ström M, Almér S, Wallon C, et al. Infliximab restores colonic barrier to adherent-invasive *E. coli* in Crohn's disease via effects on epithelial lipid rafts. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):677–84.

15. Schmitz H, Fromm M, Bentzel CJ, Scholz P, Detjen K, Mankertz J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) regulates the epithelial barrier in the human intestinal cell line HT-29/B6. *J Cell Sci*. 1999;112(1):137–46.

16. Watson AJ, Hughes KR. TNF- $\alpha$ -induced intestinal epithelial cell shedding: implications for intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:1–8.

17. Liu P, Bian Y, Fan Y, Zhong J, Liu Z. Protective effect of naringin on in vitro gut-vascular barrier disruption of intestinal microvascular endothelial cells induced by TNF- $\alpha$ . *J Agric Food Chem*. 2019;68(1):168–75.

18. Van Itallie CM, Anderson JM. The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:331–8.

19. He F, Peng J, Deng XL, Yang LF, Camara AD, Omran A, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced leaks in intestine epithelial barrier. *Cytokine*. 2012;59(2):264–72.

20. Bowie RV, Donatello S, Lyes C, Owens MF, Babina IS, Hudson L, et al. Lipid rafts are disrupted in mildly inflamed intestinal microenvironments without overt disruption of the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(8):G781–93.

21. Al-Saffar AKh, Meijer CH, Gannavarapu VR, Hall G, Li Y, Diaz Tartera HO, et al. Parallel Changes in Harvey-Bradshaw Index, TNF $\alpha$ , and Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Response to Infliximab in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1745918.

22. Funaoka H, Kanda T, Fujii H. [Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases]. *Rinsho Byori*. 2010;58(2):162–8. Japanese.

23. Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: Influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13999–4003.

24. Liu E, Aslam N, Nigam G, Limdi JK. Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease—where we are and where we are going. *Drugs Context*. 2022;11:2021-11-4

25. Spalinger MR, Sayoc-Becerra A, Ordookhanian C, Canale V, Santos AN, King SJ, et al. The JAK inhibitor tofacitinib rescues intestinal barrier defects caused by disrupted epithelial-macrophage interactions. *J Crohns Colitis*. 2021;15(3):471–84.

26. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–36.

27. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299–314.

28. Wild GE, Waschke KA, Bitton A, Thomson AB. The mechanisms of prednisone inhibition of inflammation in Crohn's disease involve changes in intestinal permeability, mucosal TNF $\alpha$  production and nuclear factor kappa B expression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(3):309–17.

29. Xu P, Elizalde M, Masclee A, Pierik M, Jonkers D. Corticosteroid enhances epithelial barrier function in intestinal organoids derived from patients with Crohn's disease. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Feb 11;99(6):805–15.

30. Van Rosendaal GM. Inflammatory bowel disease. *CMAJ*. 1989;141(2):113–23; discussion 123–4.

31. Chen QK, Yuan SZ, Wen ZF, Zhong YQ, Li CJ, Wu HS, et al. Characteristics and therapeutic efficacy of sulfasalazine in patients with mildly and moderately active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(16):2462–6.

32. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative effectiveness of mesalamine, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):461–72. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):E25. Corrected and republished in: *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):E26–E37.

33. Clemett D, Markham A. Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs*. 2000;59(4):929–56.

34. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–70.

35. Berg D, Clemente JC, Colombel JF. Can inflammatory bowel disease be permanently treated with short-term interventions on the microbiome? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(6):781–95.

36. Ganda Mall JP, Casado-Bedmar M, Winberg ME, Brummer RJ, Schoultz I, Keita ÅV. A  $\beta$ -Glucan-Based Dietary Fiber Reduces Mast Cell-Induced Hyperpermeability in Ileum From Patients With Crohn's Disease and Control Subjects. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;24(1):166–178. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2476.

37. Yang C, Zhang X, Wang S, Huo X, Wang J. Small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of intestinal barrier function in patients with ulcerative colitis. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):6605–10.

38. Park EJ, Suh M, Thomson B, Ma DW, Ramanujam K, Thomson AB, et al. Dietary ganglioside inhibits acute inflammatory signals in intestinal mucosa and blood induced by systemic inflammation of *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Shock*. 2007 Jul;28(1):112–7.

39. Miklavcic JJ, Shoemaker GK, Schnabl KL, Larsen BM, Thomson AB, Mazurak VC, et al. Ganglioside Intake Increases Plasma Ganglioside Content in Human Participants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(4):657–66.

40. Park EJ, Thomson AB, Clandinin MT. Protection of Intestinal Occludin Tight Junction Protein by Dietary Gangliosides in Lipopolysaccharide-induced Acute Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(3):321–8. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):687.

41. Tjellström B, Stenhammar L, Magnusson KE, Sundqvist T. Oral immunoglobulin treatment in Crohn's disease. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):221–3.
42. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179–207.
43. Sundqvist T, Stenhammar L, Tjellström B, Magnusson KE, Forslund T, Högborg L. Oral immunoglobulin treatment improved intestinal permeability in children with active Crohn's disease. *Acta Paediatr.* 2017;106(4):647–53.
44. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A Crucial Role for the Vitamin D Receptor in Experimental Inflammatory Bowel Diseases. *Mol Endocrinol.* 2003;17(12):2386–92.
45. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol.* 2005;35(1):217–24.
46. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(3):294–302.
47. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):G208–16.
48. Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M, et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz212. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1932.
49. Rodrigues FA, Medeiros PH, Prata MM, Lima AA. Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal. In: Oriá RB, Brito GA, organizadores. *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica.* 1ª ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher Ltda; 2016. p441-477.

#### Como citar:

Silva PV, Matias BP, Borges IC, Borges MC, Souza MH. Perspectivas terapêuticas para a conservação da permeabilidade intestinal em doenças inflamatórias: uma revisão crítica. *Rev Med UFC.* 2025;65:e92446.