



CAPÍTULO 14

RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: A RELAÇÃO DA DISBIOSE INTESTINAL COM A EFICÁCIA TERAPÊUTICA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.64225011014>

Amanda Castellini Zdunek Waltrich

Carolina de Oliveira Machado da Cruz Ribeiro

Manoella Ender

Renata Araujo Machado Torres

Pedro Henrique Lorenzetti

Altair Rogério Ambrósio

RESUMO: O entendimento da relação entre disbiose intestinal e a eficácia terapêutica na Doença de Crohn pode abrir novas perspectivas para o tratamento dessa doença autoimune. Por meio de uma revisão da literatura, este estudo investigou evidências que correlacionam a resistência ao tratamento da DC com a disbiose intestinal. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e LILACS, entre os anos de 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês, utilizando os seguintes descritores: *treatment, resistance, Crohn's disease, intestinal microbiota* e *dysbiosis*. Para direcionar a pesquisa, os termos foram agrupados com o operador booleano AND. A análise dos estudos revelou que alterações na microbiota, como o aumento dos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, juntamente com a redução da colonização por *Firmicutes*, afetam negativamente a resposta imunológica e o metabolismo dos fármacos utilizados como padrão terapêutico. Outros fatores que agravam a resposta imune são: o crescimento de patógenos multirresistentes, como *Escherichia coli* aderente-invasiva (AIEC) e *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (Kp-MDR), bem como a formação de biofilmes, que afetam negativamente a resposta imunológica e o metabolismo dos fármacos utilizados como padrão terapêutico. Diante desse

cenário, novas abordagens terapêuticas estão sendo estudadas com o intuito de corrigir a disbiose intestinal e reduzir a inflamação, causada pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como o uso de bacteriófagos, prebióticos e probióticos, além de terapias imunobiológicas específicas. A modulação da microbiota intestinal deve ser considerada como alvo terapêutico central na DC, exigindo abordagens integrativas para melhorar os desfechos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn; Microbiota intestinal; Disbiose; Tratamento; Resistência.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica que afeta, principalmente, o trato gastrointestinal. A causa exata da DC ainda não é completamente compreendida, mas sabe-se que a predisposição genética, a disbiose da microbiota intestinal e os fatores ambientais influenciam o desenvolvimento do distúrbio. Ainda não há uma cura conhecida para essa patologia inflamatória intestinal (DII), o tratamento busca aliviar os sintomas e reduzir a inflamação (KAMADA et al., 2018).

O microbioma é responsável por examinar o material genético de todos os microrganismos (microbiota) residentes no corpo humano (GOWEN et al., 2023). O estudo desse material genético promoveu um melhor entendimento da relação entre a patogênese de várias doenças com alterações na composição microbiana, desempenhando um papel importante no desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn, foco do presente estudo. O microbioma regulado e equilibrado contribui para a função de barreira do intestino, ou seja, ajuda no mantimento da integridade do revestimento intestinal, tendo uma ação efetiva na proteção a invasão de patógenos. Em casos de desregulação, conhecido também como disbiose, interrompe processos essenciais e facilita o surgimento de diversas doenças (PAGÁN-ZAYAS et al., 2024).

Um dos fatores que dificulta uma resposta imune adequada, é a formação de comunidades de biofilmes polimicrobianos. Essas comunidades são constituídas por associações de bactérias e fungos, promovendo uma vantagem fisiológica na colonização e infecção destes organismos. Estudos demonstram que pacientes com Doença de Crohn apresentam a microbiota aderida ao epitélio intestinal por meio da formação desses biofilmes, o que potencializa a patogênese da doença e contribui na resistência desses organismos ao tratamento (GOWEN et al., 2023).

A compreensão da influência da disbiose intestinal no tratamento da DC é fundamental para futuros avanços no desenvolvimento de maneiras mais eficazes de combater a doença, visto a direta e estreita ligação apresentada entre ambos.

Ademais, essa patologia, enfrenta não apenas impasses medicinais - como alto número de pacientes afetados e não cura - mas também grandes dificuldades financeiras. Segundo a Federação Europeia das Associações de Doença de Crohn e Colite Ulcerativa, cerca de 10 milhões de pacientes sejam afetados em todo mundo, pelo DII, gerando um ônus financeiro de dezenas de milhões (ARIAEE et al., 2024).

Desse modo, apesar dos avanços no tratamento da doença que abrangem medicamentos imunossupressores, biológicos e agentes anti-inflamatórios como o anti-fator de necrose tumoral alfa, essas terapias não são curativas, o que resulta em resistência ao tratamento, baixa responsividade e eventos adversos (ZHENG et al., 2022). Dessa forma, esta revisão de literatura procura analisar o papel do microbiota intestinal e a sua relação com a eficácia na terapia da Doença de Crohn, considerando, em particular, a resistência a esse tipo de tratamento e os processos biológicos relacionados. Diante disso, compreender a relação entre a microbiota e o sistema imunológico pode ser essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

Para a presente revisão, realizou-se uma busca nas bases de dados PubMED e LILACS entre os anos de 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês. Foram utilizados os seguintes descritores: *treatment, resistance, crohn's disease, intestinal microbiota, dysbiosis*. Estes, foram agrupados de 5 em 5 na base de dados "Pubmed" (*treatment AND resistance AND crohn's disease AND intestinal microbiota AND dysbiosis*), e de 4 em 4 na base de dados "LILACS" (*crohn's disease AND treatment AND dysbiosis AND intestinal microbiota*). Ademais, a pesquisa utilizou do conector booleano AND.

Para a seleção dos artigos, foram considerados os títulos e resumos de todos os estudos identificados, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões e análises que abordassem a microbiota intestinal, especialmente em sua relação com a Doença de Crohn (DC). Os artigos selecionados para a realização deste estudo foram organizados em um banco de dados no Microsoft Excel. Após o agrupamento, foram identificados e excluídos os duplicados e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos e os artigos que fossem pagos. Também foram descartadas publicações com desvio temático, estudos envolvendo testes com helmintos ou plantas, artigos voltados para públicos distintos do foco desta revisão, bem como aqueles com acesso restrito por cobrança.

Após essa triagem inicial, os trabalhos considerados elegíveis foram lidos na íntegra por 2 avaliadores independentes e um 3º para desempate, em caso de não concordância, para verificar sua pertinência ao objetivo da presente revisão.

Adicionalmente, outras referências foram utilizadas para contextualização teórica e enriquecimento da discussão.

RESULTADOS

Com base nos descritores de busca, foram inicialmente encontrados 56 trabalhos para a realização deste estudo. Desses, 23 (41,07%) títulos foram elegíveis para esta revisão de literatura após aplicação dos filtros (figura 01).

Entre os trabalhos elegíveis para análise foram encontradas 16 revisões de literatura, 3 estudos experimentais, 2 observacionais, 1 estudo pré-clínico e 1 transversal. A figura 01 ilustra o fluxograma do processo de seleção e triagem dos estudos. A tabela 01 apresenta os autores, DOI, título do trabalho, objetivo, tipo de estudo e conclusão de cada artigo, justificando sua inclusão na presente revisão.

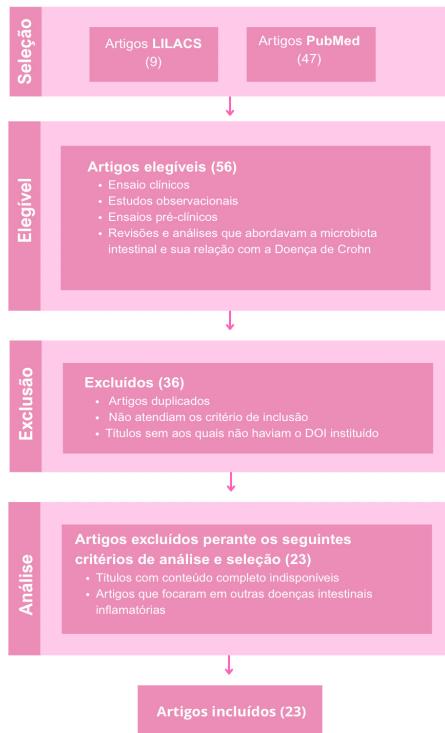


FIGURA 01: Desenho do estudo

FONTE: AUTORES, 2025

Autor/ano	DOI	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Conclusão
Federici, Sara et al. (2022)	10.1016/j.cell.2022.07.003.	Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation.	Avaliar a eficácia de bacteriófagos para suprimir seletivamente bactérias comensais associadas à doenças inflamatórias intestinais.	Pré-clínico	O uso de bacteriófagos foi eficaz em reduzir a população de <i>Klebsiella pneumoniae</i> no intestino, o que levou a uma diminuição significativa da inflamação intestinal.
Zheng M et al. (2022)	10.3389/fimmu.2022.1089600	The role of <i>Akkermansia muciniphila</i> in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives.	Revisar evidências atuais sobre como a <i>A. muciniphila</i> tem influência sobre a barreira intestinal e sobre a resposta imune de um organismo, além de seu uso como abordagem terapêutica frente a uma DII.	Revisão sistemática	Estudos mostram uma relação entre a diminuição significativa da <i>A. muciniphila</i> e a DII, associada a um potencial terapêutico, sendo promissora seja por meio de probióticos, prebióticos ou dietas/medicamentos que provocam sua colonização no intestino.
Nabavi-Rad A et al. (2022)	10.1080/19490976.2022.210865	The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in <i>Helicobacter pylori</i> management	Investigar como a suplementação com probióticos influencia a composição da microbiota intestinal em pacientes submetidos ao tratamento para erradicação de <i>H. pylori</i> .	Revisão sistemática	A suplementação com probióticos durante o tratamento de <i>H. pylori</i> pode ter efeitos benéficos e adversos. Ajudam a restaurar a microbiota intestinal e reduzir os efeitos colaterais dos antibióticos, porém podem alterar a estrutura da microbiota de maneiras imprevisíveis, potencialmente levando a desequilíbrios.
Gowen R et al. (2023)	10.1053/j.gastro.2023.01.017	Modulating the Microbiome for Crohn's Disease Treatment	Revisar as evidências científicas sobre as interações entre bactérias e fungos no intestino humano e como essas interações podem ser moduladas para tratar doenças.	Revisão sistemática	Conclui-se que a modulação da microbiota intestinal, considerando tanto o bacterioma quanto o micobioma, representa uma abordagem promissora para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

Federici S et al. (2022)	10.1016/j.cmi.2022.08.027.	Microbiome-phage interactions in inflammatory bowel disease.	Revisar e discutir o uso de bactériofágos como uma estratégia terapêutica viável para tratar infecções bacterianas resistentes a antibióticos.	Revisão sistemática	A fagoterapia representa uma abordagem terapêutica promissora para enfrentar infecções causadas por bactérias multirresistentes.
Schmitt et al. (2021)	10.3389/fimmu.2021.622934	Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease	Revisar o papel do eixo IL-23/IL-17 na patogênese da Doença de Crohn, explorando mecanismos imunológicos e implicações terapêuticas.	Revisão sistemática	O eixo IL-23/IL-17 está fortemente envolvido na inflamação da DC, promovendo a ativação de células Th17 e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essa via contribui para casos resistentes ao tratamento com anti-TNF, sendo os inibidores de IL-23 uma possível alternativa terapêutica.
D'Ambrosio et al (2024)	10.3390/bioengineering11070710	Mathematical Modeling of Vedolizumab Treatment's Effect on Microbiota and Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease Patients	Desenvolver um modelo matemático para avaliar o impacto do tratamento com vedolizumabe na microbiota intestinal e na permeabilidade intestinal de pacientes com DII.	Coorte	Tratamento com vedolizumabe pode influenciar positivamente a composição da microbiota intestinal e reduzir a permeabilidade intestinal, o que pode contribuir para a melhoria dos sintomas em pacientes com DII
Celiberto LS, et al. (2018).	10.3390/nu10111684.	Isolation and Characterization of Potentially Probiotic Bacterial Strains from Mice: Proof of Concept for Personalized Probiotics.	Discutir o papel de probióticos personalizados na modulação da microbiota intestinal e sua possível influência na resistência ao tratamento na DC.	Pré-clínico	O estudo sugere que probióticos personalizados podem ter uma maior eficácia sobre os probióticos comerciais no tratamento de condições relacionadas à disbiose.

Awad et al. (2022)	10.1016/j.addr.2021.114076	Clinical translation of advanced colonic drug delivery technologies	Revisar os avanços recentes nas tecnologias de liberação de fármacos direcionadas ao cólon, com ênfase em oportunidades terapêuticas emergentes e na tradução clínica dessas abordagens para doenças inflamatórias intestinais.	Revisão narrativa	As tecnologias avançadas de liberação colônica têm grande potencial para melhorar a eficácia e a segurança das terapias para DII, incluindo a Doença de Chron.
Ariaee et al. (2024)	10.1136/egastro-2023-100055	Prebiotic selection influencing inflammatory bowel disease treatment outcomes: a review of the preclinical and clinical evidence	Analizar e comparar a eficácia de diferentes tipos de prebióticos no manejo da DII, tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos.	Revisão narrativa	A escolha do tipo de prebiótico é crucial, pois diferentes compostos podem ter efeitos distintos na microbiota intestinal e, consequentemente, nos resultados do tratamento.
Nitzan et al. (2016)	10.3748/wjg.v22.i3.1078.	Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease.	Investigar o papel dos antibióticos no tratamento da DII, incluindo DC.	Revisão sistemática	Destaca que os antibióticos possuem relevância no manejo de doenças inflamatórias intestinais. No entanto, é preciso que tenham mais estudos quanto quais medicamentos usar e como geram resistência.
Gutiérrez B et. Al (2020)	10.3390/microorganisms8091420.	Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases	O artigo mostra a terapia fágica como complemento aos tratamentos convencionais para doenças gastrointestinais destacando como os bacteriófagos podem ser utilizados para restaurar o equilíbrio intestinal principalmente em casos de resistência a antibióticos.	Revisão narrativa	A terapia fágica é uma abordagem promissora para doenças inflamatórias intestinais ainda mais com o uso dos bacteriófagos para eliminar bactérias patogênicas específicas como a E.coli, sem perturbar a microbiota comensal.

Tinazzi M et al. (2024)	10.59249/JOMF5336	Bowel Inflammation and Nutrient Supplementation: Effects of a Fixed Combination of Probiotics, Vitamins, and Herbal Extracts in an <i>In Vitro</i> Model of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction.	Investigar se a formulação nutricional ENTERO-AD pode melhorar a integridade da barreira intestinal e reduzir marcadores inflamatórios em células intestinais humanas (Caco-2) submetidas a condições inflamatórias simuladas.	Clínico	O ENTERO-AD pode contribuir para a manutenção da integridade da barreira intestinal e para a modulação da inflamação, indicando seu potencial como adjuvante terapêutico em condições inflamatórias intestinais.
Park YE et. Al (2022)	10.1038/s41598-022-10450-2.	Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel diseases	Mudanças no microbioma em diferentes locais do corpo (fezes, saliva, soro e urina) podem prever a eficácia do tratamento com anti-TNF- α em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.	Observacional prospectivo	Concluiu-se que a composição do microbioma antes do tratamento pode influenciar a eficácia de um tratamento.
Spaulding et al (2018)	10.1038/s41522-018-0048-3	Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance?	Explorar as diferenças entre antibióticos de amplo espectro e terapias antimicrobianas de precisão, destacando benefícios, desafios e potenciais aplicações de agentes que eliminam patógenos específicos enquanto preservam o restante da microbiota hospedeira.	Revisão sistemática	As terapias antimicrobianas de precisão demonstram, em modelos animais, a capacidade de eliminar patógenos associados à DC sem causar disbiose ampla. Apesar dos desafios, essas abordagens apresentam grande potencial para contornar a resistência induzida por antibióticos de amplo espectro.

Siniagina et.al (2021)	10.3390/microorganisms9061299	Diversity and Adaptations of <i>Escherichia coli</i> Strains: Exploring the Intestinal Community in Crohn's Disease Patients and Healthy Individuals	Investigar a diversidade e as adaptações de cepas de <i>Escherichia coli</i> presentes na microbiota intestinal de pacientes com DC e indivíduos saudáveis.	Clínico	Existe uma menor diversidade de cepas de <i>E. coli</i> na microbiota intestinal de pacientes com DC em comparação com indivíduos saudáveis. Algumas cepas de <i>E. coli</i> presentes em pacientes com DC apresentaram adaptações genéticas que podem favorecer sua persistência e proliferação no ambiente intestinal alterado, ou seja, contribui para a disbiose.
González-Dávila P et al (2022)	10.1038/s41396-022-01240-9.	Catestatin selects for colonization of antimicrobial-resistant gut bacterial communities.	Analizar o impacto da catesstatina na seleção e colonização de comunidades bacterianas intestinais resistentes a antimicrobianos.	Clínico	A catesstatina desempenha um papel significativo na modelagem da composição da microbiota intestinal, possivelmente contribuindo para a seleção de comunidades bacterianas resistentes.
Barbel Stecher (2015)	10.1128/microbiolspec.MPB-0008-2014	The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection	Revisar como a inflamação intestinal, a disponibilidade de nutrientes e a microbiota comensal influenciam a infecção por patógenos entéricos.	Revisão narrativa	A inflamação intestinal altera a composição da microbiota, promovendo condições favoráveis para o crescimento de patógenos como <i>E. coli</i> e <i>Salmonella</i> . A disponibilidade de nutrientes, especialmente sob condições inflamatórias, e a competição com microrganismos comensais são determinantes importantes na dinâmica das infecções entéricas.

Román et al. (2024)	10.3390/ijms25179715	Insights into Gut Dysbiosis: Inflammatory Diseases, Obesity, and Restoration Approaches	Revisar os impactos da disbiose intestinal em doenças inflamatórias intestinais, como a Doença de Crohn e a colite ulcerativa, além de discutir terapias emergentes.	Revisão narrativa	A disbiose, contribui para doenças como colite ulcerativa, Doença de Crohn e infecções por <i>C. difficile</i> . Como terapêutica, estão sendo desenvolvidas estratégias como transplante de microbiota fecal (FMT), terapias biológicas e modificações dietéticas para restaurar a microbiota intestinal saudável e combater doenças relacionadas à disbiose.
Santana PT,et al. (2022)	10.3390/ijms23073464	Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets.	Investigar como a microbiota intestinal influencia a Doença de Crohn, particularmente no contexto da inflamação intestinal e da resposta imune.	Revisão narrativa	A disbiose é um dos principais contribuintes para a patogênese da DC, podendo afetar também a resposta aos tratamentos.
Cruz-Lebrón A et al. (2020)	10.1093/ecco-jcc/jjz189.	Decreased Enteric Bacterial Composition and Diversity in South American Crohn's Disease Vary With the Choice of Treatment Strategy and Time Since Diagnosis	Analizar a composição e diversidade da microbiota intestinal em pacientes sul-americanos com Doença de Crohn, comparando os efeitos de dois regimes terapêuticos: corticosteroides e agentes anti-TNF-α.	Observacional transversal	Tratamentos com corticoides e anti-TNF estão associados a redução na diversidade bacteriana intestinal, sugerindo que as estratégias terapêuticas atuais podem não restaurar completamente a microbiota intestinal a um estado saudável, o que pode contribuir para a resistência ao tratamento.
Magro DO et al. (2019)	10.1038/s41598-019-49893-5	Remission in Crohn's disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production	Analizar a composição da microbiota intestinal e a produção de mucinas em pacientes com Doença de Crohn (DC) durante o período de remissão clínica.	Transversal	A persistência de disbiose e alterações na barreira mucosa durante a remissão podem contribuir para futuras recaídas da doença, indicando que a remissão clínica não equivale à restauração completa da homeostase intestinal.

Basso PJ et. Al (2019)	10.3389/fphar.2018.01571.	Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – An Overview of Human Studies	Avaliar como estudos clínicos em humanos que exploram o uso de TMF e probióticos como estratégias terapêuticas podem modular a disbiose intestinal e influenciar a resposta ao tratamento.	Revisão narrativa	Há a necessidade de mais pesquisas para padronizar protocolos, entender os mecanismos de ação e determinar os perfis de pacientes que mais se beneficiaram com o tratamento para TMF e probióticos reduzem a disbiose intestinal.
------------------------------	---------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 01 –Artigos incluídos que compõem a revisão.

DISCUSSÃO

Os pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) de forma geral, observam-se composições alteradas, revelando uma diminuição de *Firmicutes* e maior abundância de *Proteobacterias* (PARK YE et al., 2022). Corroborando esses achados, Santana et al., 2022 relataram um aumento na abundância de *Bacteroidetes* e *Proteobacterias*, acompanhado de uma redução de *Firmicutes* em comparação a indivíduos saudáveis. Esse desequilíbrio da microbiota intestinal foi associado nos estudos à uma menor eficácia terapêutica na DC, visto que a percepção atual do microbioma revela sua capacidade de metabolizar os fármacos, alterando sua farmacocinética de forma desregulada quando em disbiose, contribuindo para a resistência ao tratamento com imunossupressores e imunobiológicos (AWAD et al., 2022).

Diversos estudos relataram outras alterações na composição da microbiota intestinal em pacientes com Doença de Crohn. Dentre os microrganismos identificados, *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (Kp-MDR) e *E.coli* aderente-invasiva (AIEC) foram observados com frequência na microbiota desses indivíduos (FEDERICI et.al., 2022; SPAULDING et al., 2018). Além disso, houve predominância dos seguintes filos: *Actinobacterias*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* e *Firmicutes* (FEDERICI et.al., 2022). Nesse cenário, o surgimento de patógenos multirresistentes levou a um declínio na eficácia da terapia antimicrobiana tradicional, incluindo nos contextos clínicos relacionados à Doença de Crohn (GONZÁLEZ-DÁVILA et al., 2022).

Embora os antibióticos sejam considerados o padrão terapêutico para infecções bacterianas, a capacidade adaptativa dos patógenos em desenvolver resistência tem limitado significativamente o repertório desses medicamentos (SPAULDING et al., 2018). Esse aumento da resistência foi impulsionado pelo uso generalizado e inadequado de antibióticos de amplo espectro, resultando em efeitos nocivos sobre a microbiota benéfica do hospedeiro, agravando ainda mais a disbiose intestinal, um fator que, por sua vez, compromete a resposta terapêutica (NITZAN et al., 2016).

Além disso, um aspecto crucial a ser analisado no contexto da resistência é a capacidade de adaptabilidade e defesa do próprio microbioma; em particular, quanto a sua capacidade de formação de comunidades de biofilmes. Essas comunidades complexas de bactérias, fungos, arqueas e vírus são compostas pelos próprios organismos e suas matrizes associadas, as quais se aderem a superfícies, conferindo proteção contra agentes antimicrobianos e contra o ataque da resposta imune do hospedeiro. (GOWEN et al., 2023). Em pacientes com Doença de Crohn, observou-se a presença de biofilmes aderidos ao epitélio de revestimento intestinal, com a capacidade de penetrar as células desse tecido e induzir sinais de resposta pró-inflamatória (GOWEN et al., 2023). Tanto a resposta em questão quanto a própria formação dessas comunidades de organismos foram apontadas como potencializadoras da patogênese da doença (GOWEN et al., 2023). Dessa forma, o conhecimento das vantagens adaptativas fornecidas pelos biofilmes ao microbioma é essencial na análise do tratamento da DC, especialmente no desenvolvimento de terapias antimicrobianas direcionadas que considerem a complexidade da microbiota intestinal.

Diante da compreensão de que a presença de bactérias patogênicas específicas pode contribuir para resistência aos tratamentos convencionais na Doença de Crohn, novas abordagens terapêuticas estão sendo estudadas visando corrigir a disbiose intestinal. Um estudo publicado por Hsu et al., 2022 demonstrou que terapias baseadas em bacteriófagos específicos podem suprimir seletivamente cepas bacterianas comensais associadas à doença inflamatória intestinal em modelos experimentais, como *Klebsiella pneumoniae*, implicando na redução da inflamação intestinal. Ademais, diante dessa necessidade de desenvolver terapias altamente direcionadas a patógenos resistentes a antibióticos, o uso de antimicrobianos de precisão também vem sendo uma alternativa promissora no tratamento da Doença de Crohn.

Conforme estudos de Spaulding et al., 2018, em um modelo murino de DC, o tratamento com manosídeo, uma terapia antimicrobiana de precisão, demonstrou reduzir a colonização intestinal por *E.coli* aderente-invasiva (AIEC), bactéria envolvida na inflamação intestinal crônica. Assim, intervenções que visem restaurar a eubiose intestinal, como o uso personalizado de bacteriófagos e terapias de precisão, se tornam uma alternativa clínica para superar a resistência terapêutica na Doença de Crohn.

Simultaneamente, terapias baseadas na restauração do microbioma intestinal saudável através de prebióticos e probióticos surge como uma alternativa com grande potencial para o controle de doenças relacionadas ao intestino (ROMÁN et al., 2024). Em particular, o uso de prebióticos - definidos pela Associação Científica Internacional de prebióticos e probióticos - têm se mostrado promissor, quando

utilizado em conjunto com as farmacoterapias tradicionais para DII. Entre eles, os prebióticos de carboidratos atraíram significativa atenção por possuir alto potencial no alívio de sintomas, no controle da inflamação e na manutenção da remissão clínica da patologia (ARIAEE et.al 2024).

Além dos prebióticos, os probióticos também têm sido estudados como tratamentos complementares para a Doença de Crohn. Essas cepas bacterianas vivas não patogênicas, ao colonizarem o trato gastrointestinal, atuam em três alvos principais: células epiteliais intestinais, células de imunidade da mucosa e microbiota e/ou bactérias infecciosas. Diante dessa abordagem multifatorial, estudos apontam que os probióticos podem melhorar a função da barreira intestinal, permitindo a homeostase da microbiota (CELIBERTO et al., 2018). Ainda, a suplementação com probióticos pode modificar a microbiota de maneiras complexas, com impacto positivo na manutenção do microbioma nativo dos hospedeiros, reduzindo efeitos adversos relacionados aos medicamentos (NABAVI-RAD et al., 2022).

Diante disso, tratamentos complementares com probióticos tem efeitos para otimizar estratégias terapêuticas para Doença de Crohn onde a disbiose é um determinante. Revisões recentes evidenciam que em algumas cepas específicas, como *Lactobacillus plantarum* CBT LP3, *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856, *Bifidobacterium animalis* spp., *Lactobacillus acidophilus* LA1 e *Lactobacillus paracasei*, alguns probióticos demonstraram eficácia na indução da remissão dos sintomas da DC. Foi constatado ainda que, a cepa probiótica Nissle 1917 afeta a permeabilidade intestinal e melhora a integridade da barreira em pacientes com DII (SINIAGINA et al., 2021). Ademais, foi demonstrado que probióticos podem aumentar a produção de peptídeos antimicrobianos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), além de estimular a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β , atuando de forma imunomoduladora (CELIBERTO et al., 2018). No entanto, ressalta-se que, em condições graves de DC, os probióticos são administrados como terapias adjuntas as terapias tradicionais, o que limita a avaliação isolada de seu potencial de eficácia.

Entre as abordagens terapêuticas mais recentes para a redução da inflamação intestinal na Doença de Crohn, destaca-se o desenvolvimento de terapias baseadas em anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral alfa (anti TNF-alfa). Em contextos patológicos, a disbiose compromete a integridade da barreira intestinal (MAGRO DO et al., 2019), aumentando sua permeabilidade e facilitando a entrada de patógenos.

Tornou-se claro que a microbiota intestinal não desempenha apenas um papel importante na preparação e regulação da imunidade da mucosa e da sistêmica, mas também foi constatado que o sistema imunológico contribui para esse controle do hospedeiro sobre a composição da microbiota (BÄRBEL STECHER 2015). Esse

desequilíbrio desencadeia uma resposta imune exacerbada, caracterizada pelo acúmulo de células dendríticas e macrófagos na mucosa intestinal, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente o TNF-alfa. Com base nesse mecanismo, surgiram terapias que utilizam anticorpos anti-TNF alfa para inibir a atividade dessa citocina, como o adalimumab (PARK YE et al., 2022).

No entanto, a terapia contra o fator de necrose tumoral alfa ainda apresenta desafios em sua efetividade. Após o tratamento, devido à baixa da diversidade e composição bacteriana, a disbiose que permanece afeta negativamente na restauração da microbiota de volta a um estado saudável, sugerindo o desenvolvimento de novas alternativas com a capacidade de recuperar o equilíbrio da microbiota intestinal (CRUZ-LEBRÓN et al., 2020). Ademais, estudos conduzidos por D'AMBROSIO et al., 2024 indicam que aproximadamente 30% dos pacientes não respondem de forma satisfatória a esses tratamentos biológicos, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Estudos de SCHMITT et al., 2021 também demonstraram que a compreensão dos mecanismos imunopatogênicos da Doença de Crohn contribuem para desenvolvimento de novas terapias biológicas, indo ao encontro do elucidado por D'AMBROSIO et al., 2024. Nesse contexto, a via imunológica IL-23/IL-17 vem ganhando destaque, uma vez que a interleucina 23 desempenha papel essencial na manutenção e expansão das células Th17 patogênicas, que estão envolvidas na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17, intensificando a resposta inflamatória na mucosa intestinal. Achados recentes indicam que inibidores seletivos de IL-23 apresentam altas taxas de resposta em pacientes com DC que não responderam a terapias anti-TNF anteriores (SCHMITT et al., 2021).

Assim, as literaturas analisadas demonstraram que a disbiose intestinal exerce um papel fundamental na patogênese e na resposta terapêutica da Doença de Crohn. Observou-se, ainda, que a regulação e a modulação da microbiota intestinal e da resposta imune vêm sendo exploradas como estratégias terapêuticas promissoras, potencializando a eficácia dos tratamentos convencionais.

CONCLUSÃO

Com base na análise dos artigos revisados, há evidências de que a disbiose intestinal desempenha um papel relevante na inflamação da Doença de Crohn e pode contribuir na eficácia terapêutica (ZHENG et al., 2022). Dessa forma, a composição alterada da microbiota intestinal, marcada pelo aumento de patógenos multirresistentes e redução da diversidade bacteriana tem sido associada à menor eficácia dos tratamentos convencionais e à resistência a imunossupressores e imunobiológicos. Desse modo, estudos têm demonstrado a relevância dos

tratamentos complementares no manejo da doença, destacando, entre eles, o uso de prebióticos, probióticos, bacteriófagos e antimicrobianos de precisão. Logo, torna-se evidente, como a integração de abordagens que relacionem a microbiota intestinal e a resposta imunológica do hospedeiro é essencial para um tratamento eficaz e personalizado diante à Doença de Crohn. Diante desse panorama, torna-se indispensável a necessidade de novos estudos sobre a interação entre microbiota e inflamação intestinal.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO-ROMÁN, A. et al. Insights into Gut Dysbiosis: Inflammatory Diseases, Obesity, and Restoration Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 17, p. 9715, 8 set. 2024.
- ARIAEE, A. et al. Prebiotic selection influencing inflammatory bowel disease treatment outcomes: a review of the preclinical and clinical evidence. **eGastroenterology**, v. 2, n. 2, 1 abr. 2024.
- AWAD, A. et al. Clinical translation of advanced colonic drug delivery technologies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 181, p. 114076, fev. 2022.
- BASSO, P. J.; OLSEN, N.; SALES-CAMPOS, H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease - An Overview of Human Studies. **Front Pharmacol**, p. 1571–1571, 2018.
- CELIBERTO, L. et al. Isolation and Characterization of Potentially Probiotic Bacterial Strains from Mice: Proof of Concept for Personalized Probiotics. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1684, 5 nov. 2018.
- CRUZ-LEBRÓN, A. et al. Decreased Enteric Bacterial Composition and Diversity in South American Crohn's Disease Vary With the Choice of Treatment Strategy and Time Since Diagnosis. **J Crohns Colitis**, p. 791–800, 2020.
- D'AMBROSIO, A. et al. Mathematical Modeling of Vedolizumab Treatment's Effect on Microbiota and Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease Patients. **Bioengineering (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 7, p. 710, dez. 2024.
- FEDERICI, S. et al. Microbiome-phage interactions in inflammatory bowel disease. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 6, out. 2022.

FEDERICI, S. et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. **Cell**, v. 185, n. 16, p. 2879-2898. e24, ago. 2022.

GONZÁLEZ-DÁVILA, P. et al. Catestatin selects for colonization of antimicrobial-resistant gut bacterial communities. **The ISME Journal**, v. 16, n. 8, p. 1873–1882, 19 abr. 2022.

GOWEN, R. et al. Modulating the Microbiome for Crohn's Disease Treatment. **Gastroenterology**, v. 164, n. 5, p. 828–840, 1 abr. 2023.

GUTIÉRREZ, B.; DOMINGO-CALAP, P. Phage Therapy in Gastrointestinal Diseases. **Microorganisms**, v. 8, n. 9, p. 1420, 16 set. 2020.

MAGRO, D. O. et al. Remission in Crohn's disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production. **Sci Rep**, p. 13263–13263, 2019.

MATTIA TINAZZI et al. Bowel Inflammation and Nutrient Supplementation: Effects of a Fixed Combination of Probiotics, Vitamins, and Herbal Extracts in an In Vitro Model of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 97, n. 3, p. 297–308, 30 set. 2024.

NABAVI-RAD, A. et al. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in Helicobacter pylori management. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2108655, 2022.

NITZAN, O. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1078, 21 jan. 2016.

PARK, Y. E. et al. Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel diseases. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 15 abr. 2022.

SANTANA, P. T. et al. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3464, 23 mar. 2022.

SCHMITT, H.; NEURATH, M. F.; ATREYA, R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 30 mar. 2021.

SINIAGINA, M. N. et al. Diversity and Adaptations of Escherichia coli Strains: Exploring the Intestinal Community in Crohn's Disease Patients and Healthy Individuals. **Microorganisms**, v. 9, n. 6, p. 1299, 15 jun. 2021.

SPAULDING, C. N. et al. Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance? **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 4, n. 1, 27 fev. 2018.

STECHER, B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. **Microbiology Spectrum**, v. 3, n. 3, 18 jun. 2015.

WALDSCHMITT, N. et al. The regenerating family member 3 β instigates IL-17A-mediated neutrophil recruitment downstream of NOD1/2 signalling for controlling colonisation resistance independently of microbiota community structure. **Gut**, v. 68, n. 7, p. 1190–1199, jul. 2019.

ZHENG, M. et al. The role of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1089600, 2022.