

Impacto da Terapia Biológica Anti-Fator de Necrose Tumoral (Anti-TNF) na Sensibilidade à Insulina em Pacientes com Doença de Crohn: Uma Revisão Bibliográfica

Impact of anti-Tumour Necrosis Factor (Anti-TNF) Biological Therapy on Insulin Sensitivity in Patients with Crohn's Disease: A Literature Review

Impacto de la Terapia Biológica Factor de Necrosis Antitumoral (Anti-TNF) en la Sensibilidad a la Insulina en Pacientes con Enfermedad de Crohn: Una Revisión Bibliográfica

Recebido: 05/02/2024 | Revisado: 18/02/2024 | Aceitado: 19/02/2024 | Publicado: 22/02/2024

Gabriele Alves de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1440-9776>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: gabrielealves02@gmail.com

Amanda Caroline Venturelli

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0195-4468>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: amandaventurelli@yahoo.com.br

Sergio Ricardo de Brito Bello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5435-1357>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: sergioricardo_b@yahoo.com.br

Rosana Menezes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-6760>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: rosana_m_souza@hotmail.com

Camila Tedeschi Pazello

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9325-6643>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: camilapazello@opet.com.br

Raquel Simone Maccarini Zarpellon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4256-4763>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: raquelzarpellon@gmail.com

Suelen Gonçalves dos Santos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5502>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: su_nutricao@hotmail.com

Resumo

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal que acomete qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, e que resulta em um processo inflamatório exacerbado. A abordagem medicamentosa tem sido eficaz no controle dos sintomas, e dentre as existentes, a terapia biológica entra como aliada para manter a remissão do paciente. **Objetivo:** Relatar a ação do tratamento biológico anti-TNF no perfil da insulina em pacientes com Doença de Crohn, visto que a sensibilidade à insulina é prejudicada pela alta expressão de TNF-alfa na doença. **Métodos:** Através de uma revisão narrativa foram selecionados artigos dos últimos 10 anos, com o propósito de buscar evidências científicas atuais sobre o tema. Para realizar essa revisão, foram seguidas seis etapas e utilizadas as seguintes bases de dados: Google Acadêmico; LILACS; National Library of Medicine (PubMed) e SciELO. A determinação do número final de artigos foi realizada através da análise de similaridade com o tema, levando em consideração o objetivo da pesquisa. **Resultados:** Após as buscas foram identificados 125 artigos, porém 55 artigos foram selecionados para análise e discussão. A revisão de literatura demonstra que o índice de resistência à insulina pode ser maior em pacientes obesos com risco de desenvolver diabetes do tipo 2. **Conclusão:** Em suma, demonstra-se que há relação entre doenças metabólicas e doença inflamatória intestinal e que a terapia biológica anti-TNF pode ser efetiva em ambas as situações.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Terapia biológica; Terapia Anti-TNF; Resistência à insulina; Doença de Crohn.

Abstract

Introduction: Crohn's disease is an inflammatory bowel disease that affects any part of the gastrointestinal tract, from the mouth to the anus, resulting in an exacerbated inflammatory process. Medication-based approaches have been effective in symptom control, and among them, biological therapy serves as an ally in maintaining patient remission. **Objective:** To report the action of anti-TNF biological treatment on insulin profiles in patients with Crohn's disease, considering that insulin sensitivity is impaired by the high expression of TNF-alpha in the disease. **Methods:** A narrative review was conducted, collecting articles from the last 10 years to seek current scientific evidence on the topic. Six steps were followed for this review, utilizing the following databases: Google Scholar, LILACS, National Library of Medicine (PubMed), and SciELO. The final number of articles was determined through a thematic similarity analysis, considering the research objective. **Results:** After the searches, 125 articles were identified, but only 55 articles were selected for analysis and discussion. The literature review demonstrates that insulin resistance may be higher in obese patients at risk of developing type 2 diabetes. **Conclusion:** In summary, it is shown that there is a relationship between metabolic diseases and inflammatory bowel disease, and anti-TNF biological therapy may be effective in both situations.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Biological therapy; Anti-TNF therapy; Insulin resistance; Crohn's disease.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino que afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, y resulta en un proceso inflamatorio exacerbado. El enfoque farmacológico ha sido efectivo en el control de los síntomas, y entre las opciones disponibles, la terapia biológica se presenta como aliada para mantener la remisión del paciente. **Objetivo:** Informar sobre la acción del tratamiento biológico anti-TNF en el perfil de la insulina en pacientes con enfermedad de Crohn, ya que la sensibilidad a la insulina se ve perjudicada por la alta expresión de TNF-alfa en la enfermedad. **Métodos:** A través de una revisión narrativa, se recopilaron artículos de los últimos 10 años con el propósito de buscar evidencia científica actual sobre el tema. Para realizar esta revisión, se siguieron seis etapas y se utilizaron las siguientes bases de datos: Google Académico, LILACS, National Library of Medicine (PubMed) y SciELO. La determinación del número final de artículos se realizó mediante análisis de similitud con el tema, considerando el objetivo de la investigación. **Resultados:** Tras las búsquedas, se identificaron 125 artículos, pero solo se seleccionaron 55 para análisis y discusión. La revisión de literatura muestra que el índice de resistencia a la insulina puede ser mayor en pacientes obesos con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. **Conclusión:** En resumen, se demuestra que hay una relación entre las enfermedades metabólicas y la enfermedad inflamatoria del intestino y que la terapia biológica anti-TNF puede ser efectiva en ambas situaciones.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Terapia biológica; Terapia Anti-TNF; Resistencia a la insulina; Enfermedad de Crohn.

1. Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são descritas como doenças crônicas autoimunes que causam inflamação do lúmen intestinal em determinados locais do trato gastrointestinal (TGI) (Woldan, 2022). Sendo elas então classificadas em: Retocolite ulcerativa (RU), que pode acometer o cólon e o reto; e em doença de Crohn (DC), que pode agredir qualquer parte do TGI, da boca ao ânus, sendo mais frequente no íleo e no cólon (Mello, 2022).

Dentre as duas doenças inflamatórias, os principais sintomas são: diarreia, dor abdominal e perda de peso. Sintomas que majoritariamente afetam a qualidade de vida do paciente, podendo ser necessário procedimento cirúrgico para retirada de fissuras e fistulas causadas pela inflamação (Acosta *et al.*, 2023).

Considera-se que a Retocolite ulcerativa e a doença de Crohn, ainda não possuem etiologia definida, mas que a manifestação da doença é influenciada por fatores genéticos, estilo de vida, dieta ocidental, alto consumo de alimentos ultra processados, estresse, microbiota e barreira intestinal desreguladas (Baeta *et al.*, 2023; Pereira *et al.*, 2021).

A incidência média verificada no Brasil no ano de 2020 foi de sete casos por 100 mil habitantes para a Retocolite ulcerativa e três casos por 100 mil habitantes para a doença de Crohn (Brasil, 2017). Os acometidos são jovens a partir dos 20 anos, tanto homens como mulheres, acometendo principalmente mulheres de zona urbana de classe econômica média-alta (Neto & Damasceno, 2023).

Quanto a fisiopatologia da doença, esta relacionada com o funcionamento anormal da ativação do sistema imunológico para combater inflamação presente. O lúmen intestinal é prejudicado, comprometendo a capacidade de absorção

de nutrientes, havendo disfunção intestinal, causando os sintomas clínicos, além de desencadear episódio de desnutrição e perda de peso (Ferreira *et al.*, 2021).

Adicionalmente, o quadro inflamatório pode desregular o metabolismo de macronutrientes, como por exemplo, de carboidratos, interferindo na sensibilidade a insulina, não permitindo que as células intestinais sejam capazes de absorver os nutrientes necessários, e por consequência, alterando a homeostasia da mucosa e composição da microbiota intestinal. (Yoo *et al.*, 2020; Otte *et al.*, 2023).

Considerando as complicações associadas, o arsenal terapêutico para DII, engloba uma variedade de abordagens, incluindo terapias não específicas, como aminossalicilatos, glicocorticoides e imunomoduladores, bem como terapias biológicas direcionadas que operam através de diversos mecanismos.

Estes mecanismos compreendem a neutralização de citocinas inflamatórias, por exemplo, anticorpos anti-fator de necrose tumoral (TNF) ou que influenciam a diferenciação e função de subpopulações especializadas do sistema imunológico, como por exemplo, anticorpos anti-interleucina-12 e anti-interleucina-23; ou o bloqueio de cascatas de sinalização destas vias, como por exemplo, inibidores de Janus quinase (JAK); ou a modulação do tráfego de linfócitos, como por exemplo, anticorpos anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (Chang, 2020).

Embora as terapias biológicas demonstrem eficácia em muitos pacientes, é importante notar que até 30% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial, e em até 50% dos casos, a resposta diminui ao longo do tempo (Rosalino, 2022). Além das causas já conhecidas, como níveis inadequados de medicamentos e o desenvolvimento de imunogenicidade aos tratamentos, a heterogeneidade adicional ao tratamento das DII, emerge como um fator relevante nesta questão.

Entretanto, considerando todo o cenário, essa intervenção farmacológica ainda é uma opção viável para então recuperar a saúde, metabolismo, encerrar o quadro de desnutrição, além de interromper o processo inflamatório, permitindo que o paciente entre em remissão, restaurando sua qualidade de vida.

Tendo em vista a complexidade das doenças inflamatórias, a incidência e a grande possibilidade de aumento de diagnósticos futuros devido o estilo de vida atual da população, este trabalho tem como objetivo geral esclarecer a fisiopatologia da doença de Crohn e sua relação com o tratamento biológico anti-TNF no processo inflamatório e, de forma específica, relatar sobre a sensibilidade a insulina destes pacientes em resposta ao tratamento biológico.

2. Metodologia

O propósito central desta revisão narrativa é proporcionar uma síntese abrangente das evidências existentes na literatura científica acerca da relação entre doença de Crohn e o tratamento com terapia biológica. A primeira etapa do processo consistiu na identificação de estudos pertinentes por meio da pesquisa em bases de dados eletrônicas, incluindo: Google acadêmico, National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), além de diretrizes e cadernos de atenção básica disponíveis nos sites governamentais. A abrangência temporal da busca englobou artigos publicados no período compreendido entre 2014 e 2024. Foram considerados para inclusão na revisão os estudos em português e inglês que abordassem o tema, contemplando suas definições, diagnósticos e estratégias nutricionais para tratamento. Ao final da busca, foram selecionados 53 artigos com títulos relacionados à temática, sendo a escolha confirmada após a análise dos resumos. Os critérios de inclusão adotados para os estudos nesta revisão compreenderam a relevância direta para o tópico de pesquisa, a publicação em periódicos revisados por pares e a disponibilidade do texto completo.

3. Resultados e Discussão

3.1 A Doença de Crohn

A Doença de Crohn é classificada como uma doença inflamatória intestinal que afeta qualquer parte do trato digestivo, desde a boca até o ânus. Sendo o intestino delgado e grosso os principais locais acometidos, e em menor extensão, mas acometendo também a região perianal. (Albuquerque *et al.*, 2018; Brasil, 2022).

Ainda não se tem conhecimento sobre qual a origem do desenvolvimento da doença, porém a manifestação é descrita como multifatorial, desencadeada por influências ambientais, genéticas, estilo de vida, composição da microbiota e ação desregulada do sistema imune, que afeta toda a barreira intestinal, tornando-a suscetível para o processo inflamatório (Almeida & Ferraz, 2023). Quando o processo inflamatório se desenvolve extensivamente, danifica a mucosa intestinal, e sinais clínicos como: diarreia, dor abdominal, sangramento e perda de peso são comuns, além de episódios de febre, fístulas, abscessos e fissuras. (Roda *et al.*, 2020). As fissuras e abscessos na DC são como pequenas úlceras que podem ocorrer em decorrência da diarreia e afetar o canal anal do paciente, causando ferimentos, excreção de pus e sangramento. Além disso, todos os sintomas e traumas causados na mucosa intestinal que causam as fístulas, podem progredir para a necessidade de intervenções cirúrgicas para assim gerar a possibilidade de remissão do paciente de forma mais acelerada.

Para o paciente ser diagnosticado como portador de Crohn, é necessária uma anamnese clínica adequada. Com essa finalidade, questionários em forma de pontuação entram como meio de avaliação dos sinais clínicos.

O Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI), é utilizado para mediar a pontuação em pacientes em tratamento de artrite reumatoide, com a finalidade de separar um conjunto de identificação da doença (Best *et al.*, 1976). O questionário deve conter informações, como: o peso, sensação de bem-estar, frequência de evacuações, presença de fissuras e dor abdominal. No índice, cada pergunta gera uma pontuação, e no final a somatória classifica o nível da inflamação. A pontuação do CDAI é categorizada da seguinte forma: determinado em remissão com pontuação abaixo de 150; entre 150 e 219 é considerada moderada/leve; e grave quando a pontuação é superior a 450. (Lin *et al.*, 2023).

Outra forma de avaliação utilizada e apresentado em forma de questionário de pontuação é o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), uma forma simplificada do CDAI, considerado o padrão ouro (Harvey & Bradshaw, 1980). Neste índice, o diferencial está no fato de que entre cada item questionado, este é pontuado conforme a intensidade (0= muito bem a 3-4 = péssimo/grave). A somatória da pontuação HIB menor que 4 indica que o paciente está em remissão; pacientes com pontuação entre 5 e 7, são considerados casos de leve a moderado; e considerados graves quando a pontuação é acima de 8 e extremamente grave quando acima de oito e os sinais clínicos do paciente incluem perda de peso significativa e fístulas (Silva & Peixoto, 2020).

Outros métodos diagnósticos e de decisão terapêutica para a doença de Crohn incluem análises laboratoriais, como hemograma, PCR (proteína C reativa - um biomarcador de inflamação), vitaminas B, ferritina e albumina, juntamente com exames histológicos, como endoscopia e colonoscopia com biópsia para avaliar o tecido afetado e a extensão das lesões, incluindo fístulas, fissuras e abscessos. (Agrawal *et al.*, 2021; Froes, 2019). Exames de imagem, como: ecografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, radiografia também complementam o diagnóstico. (Deepak & Gerley, 2022). Além desses, outros exames fazem parte para o diagnóstico, entre eles o exame proctológico para análise de bactérias e sangue nas fezes. Assim sendo, estes exames são realizados para analisar o grau de lesão causada no lúmen intestinal, local e qual método de tratamento será mais assertivo. E quando não contida a inflamação ou sem resposta medicamentosa, o procedimento cirúrgico é o mais indicado, com raspagem ou drenagem na mucosa, visto que nesses momentos as fissuras e abscessos podem causar sangramento e secreção purulenta. (M'Koma, 2022; Amiot *et al.*, 2020; Adamina *et al.*, 2019).

3.2 Fisiopatologia da doença de Crohn

A DC não tem uma etiologia específica, porém é resultado de fatores que influenciam o seu desenvolvimento, como fatores genéticos e estilo de vida (Graham e Xavier, 2020; Carvalho *et al.*, 2022). Na doença de Crohn, a lesão celular pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal ou como mais comum, na região ílica do intestino, de forma que o próprio organismo cause uma reação imunológica exacerbada, caracterizando-a como uma doença autoimune (Franco *et al.*, 2023; Brito *et al.*, 2022).

Sendo o TGI um ambiente extremamente hostil, o organismo humano necessita de meios para se proteger do contato e possibilidade de invasão de microorganismos. E para efetivar esses mecanismos, a imunidade inata e adaptativa ativam os mecanismos de proteção, como por exemplo, ativação de células fagocíticas, como: macrófagos e linfócitos para defesa na mucosa. Entretanto, a patogênese da doença de Crohn é baseada na inflamação tecidual, causada por uma resposta imune irrefreável contra antígenos bacterianos luminais. Ou seja, células imunes como células CD4 T, CD8, células B, CD14 e células assassinas naturais, estão envolvidas neste processo à medida que se infiltram no intestino de pacientes com DC (Leal, 2015). Parte da suscetibilidade imunomediada à DC reside em alguns mecanismos inatos de defesa de doenças infecciosas e a secreção de muco intestinal faz parte desses. Foi demonstrado que variantes do gene Muc2 que reduzem a produção de muco estão associadas à DC (Petgna, *et al.*, 2020). Além disso, moléculas que estão mediando a adesão bacteriana têm sido correlacionadas com a doença. É o caso do gene FUT2 (Fucosyltransferase 2), que codifica a enzima fucosiltransferase, responsável pela secreção das formas solúveis dos antígenos ABO. As pessoas que abrigam variantes de FUT2 diminuindo a secreção dos antígenos, têm uma interação alterada com bactérias e são mais propensas a desenvolver DC (KL, Wallace, 2014).

Além da alteração celular, existe também a alteração genética em pacientes com DC. Genes que regulam a microbiota intestinal como o NOD2 (Nucleotide binding oligomerization domain containing 2) ou também CARD15 (Caspase activation recruitment domain 15) são expressos em proteínas como receptores que ativam as células de Paneth e células APC (apresentadores de antígenos), na qual também ativam células do tipo NK (Natural Killers) aumentando a expressão de citocinas inflamatórias e a sinalização para macrófagos e células dendríticas (Gomes, 2022). Quando a inflamação está ativa, as células pró-inflamatórias estão com expressão aumentada e os genes NOD2/CARD15 diminuem a função de receptor. Da mesma forma, outro gene também fica expresso de forma aumentada no lúmen intestinal, a IL23R (Interleucina receptor) que reconhece a IL23 por meio da diferenciação das células T auxiliares, ou seja, a Th17, liberando citocinas inflamatórias, como a IL17, IL22 e TNF, aumentando o quadro inflamatório e de lesão celular e diminuindo a expressão de IL23R. (Leppkesa & Neuratha, 2020). E por fim, não somente a expressão genética e celular, mas a inflamação afeta também a mucosa por meio de alteração da microbiota por disbiose, afetando o quadro clínico e sintomatológico do paciente. Algumas bactérias secretam mediadores pró- inflamatórios que formam os EROS (espécies reativas ao oxigênio) facilitando a sobrevivência de bactérias anaeróbicas pelo estresse oxidativo (Basílio *et al.*, 2021).

3.3 Terapia medicamentosa

A abordagem da terapia medicamentosa não se enquadra somente para a diminuição dos sintomas e da inflamação, mas também para remissão e manutenção do paciente. A decisão depende da análise de como está o estado de saúde, o grau da inflamação e do tecido intestinal. Assim sendo, inclui-se a terapia com aminossalicílico, corticoides, anti-inflamatórios e terapia biológica. (Lin *et al.*, 2023).

Em uma abordagem geral, a diminuição da inflamação pode ser tratada com os 5-ASA –aminossalicílico ou mesalazina, tendo ação anti-inflamatória e também os corticoides para controle de sintomas e da inflamação, com a metilprednisona ou prednisona, prednosoloda ou budesonida (Veautier & Hornecker, 2018). Quando o uso do aminossalicílico

não é suficiente, a indução à remissão pode ser realizada com a presença dos imunomoduladores no tratamento, como as tiopurinas, azatioprina e mercaptopurina. E quando o paciente não tolera as tiopurinas, pode ser optado o uso a metotrexato, um inibidor de ácido fólico, que atua também como um anti-inflamatório (Magro *et al.*, 2020).

Em relação ao uso da terapia biológica para o tratamento da doença de Crohn se recomenda o uso de Influximab, Adalimumab, Certolizumab, ambos com a ação anti fator de necrose tumoral (Toscano *et al.*, 2022). O anti-IL12 – 23 que atua como bloqueadores destas interleucinas e a integrina $\gamma 4\gamma 7$, que bloqueia a integrina no intestino. A terapia biológica é considerada atualmente uma grande aliada no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, pois têm mais eficácia em manter o paciente por tempo prolongado no período de remissão, e possivelmente potencializando a restauração do tecido afetado (Otte *et al.*, 2023). Quando a cascata de ativação no lúmen intestinal é acionada, células T secretam citocinas, como o TNF, que agem na resposta imunológica. Essas citocinas pró-inflamatórias induzem que o quadro inflamatório fique exacerbado. E por isso, a ação da terapia anti-TNF se mostra efetiva, pois atua no bloqueio das células com receptores TNF, permitindo a apoptose dessas células e diminuição da inflamação (Adegbola *et al.*, 2018; Ahmed *et al.*, 2022). Mesmo que a terapia combinada ou a monoterapia traga sucesso na remissão da inflamação, o uso prolongado da medicação pode trazer outros riscos aos pacientes, como linfomas e câncer de pele não melanoma (Vasudevan, *et al.*, 2021).

3.4 Insulina na doença de Crohn

A insulina é um hormônio peptídico secretado pelas células β pancreáticas em respostas ao aumento da concentração de glicose no sangue (Park *et al.*, 2021). Para realizar suas ações na célula alvo, a insulina atua em um receptor enzimático, chamado de tirosina-quinase, fazendo com que as células β secretem insulina. Porém, a insulina é representada por outras funções, além de manter a homeostasia da glicose no sangue, como: controle de taxa enzimática e controle de síntese proteica. (Burska *et al.*, 2015).

Quando observamos a abordagem do tratamento da doença de Crohn, por meio de terapia biológica, a sensibilidade a insulina diminuída desses pacientes, pode induzir outros problemas metabólicos, como: diabetes tipo 2, resistência à insulina e doenças cardiovasculares (Dogan *et al.*, 2022). A resistência a insulina pode estar relacionada a diminuição de massa magra em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, dentro de um quadro de sarcopenia, causando resistência anabólica, pela sinalização diminuída de proteínas, insulina e suas vias de síntese (Davies *et al.*, 2021). Como a inflamação prevalece na doença de Crohn, a ação do TNF-alfa, faz com que o receptor enzimático para a insulina se modifique de tirosina-quinase para serina – quinase, prejudicando ação da insulina na célula, acarretando a resistência à insulina. (Hotamisligil, *et al.*, 1996; Paschou, *et al.*, 2018). Sendo assim, se presupo que o risco ou alteração da sensibilidade a insulina, é um fator importante de desenvolvimento relacionado, muito mais em pacientes com risco de diabetes do tipo 2 e/ou obesos e pode-se considerar que a abordagem de terapia biológica atua como um importante fator de reversibilidade do quadro.

Um estudo realizado por Paschou e colaboradores (2018), demonstrou que a terapia anti-TNF tem um efeito favorável na sensibilidade à insulina em pacientes não diabéticos e não obesos com doença inflamatória intestinal. Especificamente, houve redução significativa nos níveis de insulina, de peptídeo C e de HOMA-IR após seis meses de tratamento com anti-TNF. Essa melhora na sensibilidade à insulina foi observada sem alterações significativas no IMC, nos níveis lipídicos e nos marcadores de inflamação. Adicionalmente, esses dados corroboram com outros trabalhos disponíveis na literatura, onde o tratamento com terapia biológica anti-TNF melhorou a sensibilidade à insulina de pacientes com outras doenças de cunho inflamatório, como artrite reumatóide, psoríase e espondilite anquilosante e RI associada (Gonzalez-Gay, *et al.*, 2010; Burska, *et al.*, 2015).

Mais estudos ainda são necessários para demonstrar a relação entre resistência à insulina no paciente com doença de Crohn. Embora a literatura esteja enriquecida com dados a respeito da relação entre inflamação crônica e aumento na

probabilidade de insensibilidade à insulina (Korkmaz *et al.*, 2014; Mohamadinarab *et al.*, 2020; Meza-Verdugo *et al.*, 2020). Partindo dessas considerações, levanta-se mais um questionamento: da possibilidade de se utilizar um arsenal anti-inflamatório no tratamento de pacientes com doença de Crohn, seja ele voltado para intervenção farmacológica, bem como a intervenções dietéticas.

4. Conclusão

Atualmente, os pacientes podem receber um acompanhamento e direcionamento mais eficazes em todas as fases da Doença de Crohn, desde o diagnóstico até a continuidade do tratamento. Conforme evidenciado pelos estudos disponíveis na literatura, a manutenção da remissão do paciente por meio da terapia biológica revelou-se altamente eficaz. Essa eficácia está associada ao controle do quadro inflamatório pela terapia anti-TNF, que atua inibindo o receptor celular responsável por alterar o receptor da insulina. Esse mecanismo permite que o metabolismo da insulina não sofra interferências, resultando na melhoria da sensibilidade à insulina do paciente. Em outras palavras, a terapia possibilita que as células-alvo operem de maneira mais eficiente na captação de nutrientes, incluindo a glicose.

Conclui-se também que a obtenção da remissão não apenas está relacionada ao controle inflamatório, mas também desempenha um papel preventivo contra outras complicações metabólicas. Além disso, contribui para o controle dos sintomas e aprimoramento da qualidade de vida do paciente. Entretanto, é crucial realizar mais estudos com um viés nutricional específico em relação à ação inflamatória da doença em pacientes sem outros diagnósticos.

Em suma, é de extrema importância esclarecer futuramente a interação entre a terapia anti-TNF, a insensibilidade à insulina e o perfil nutricional do paciente. Essa abordagem pode abrir espaço para estratégias nutricionais preventivas a serem incorporadas no tratamento.

Adicionalmente, é recomendável direcionar pesquisas futuras para investigar a interação complexa entre terapia anti-TNF, insensibilidade à insulina e o perfil nutricional permitirá avanços significativos na gestão da Doença de Crohn. Essa abordagem holística pode orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas e personalizadas, melhorando assim a qualidade de vida e os resultados clínicos dos pacientes afetados por essa condição.

Referências

- Adamina, M., Bonovas, S. Raine, T., et al. (2008). ECCO guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(2), 155–168. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187.
- Adegbola, O., S. Sahnan, K. Warusavitarne, J., Hart, A. & Tozer, P. (2018). Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Int. J. Mol. Ciência*. 19, 2244. doi:10.3390/ijms19082244.
- Agrawal, M., Allin, K. H., Petralia, F., et al. (2022). Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. *Nature Review Gastroenterol Hepatol* 19, 399–409. doi.org/10.1038/s41575-022-00593-y.
- Ahmed, W., Galati, J., Kumar, A., et al. (2022). Dual Biologic or Small Molecule Therapy for treatment of inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 20(3). doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.034.
- Albuquerque, C. I., Meinicke, T. P., & Maciel, B. N. (2018). Doença de Crohn Perianal: Qual é a importância das cirurgias programadas associadas a terapia com imunobiológicos para remissão completa? *Journal of Coloproctology*. 38(1), 139.
- Almeida, D. S. G. & Ferraza, R. (2023). Diagnóstico tardio de Doença de Crohn Fibroestenose-Fistulizante: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 23(3), e12519. doi.org/10.25248/reas.e12519.2023.
- Amiot, A., Bouguen, G., & Bonnaud, G. (2020). Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Digestive and Liver Disease*, mg5, November 4.
- Baeta, M. O., Alves, K. A., & Moreno, M. J. (2023). Crohn's disease - a comprehensive review of epidemiology, pathophysiology and pathogenesis, risk factors, clinical diagnosis, imaging diagnosis, extraintestinal manifestations, treatment, nutrition and diet. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(4), 17438-17454.
- Basílio, S. F., Santos, M. J., & Branco, S. C. (2021). The role of oxidative stress in Crphn's Disease: A narrative review. *Research, society and development*, 10(4), e52910414445.

- Best, R. W., Bechtel, M. J., & Singleton, W. J. (1976). Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 70:439-444, V. 70. No. 3.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2022). Dia Mundial da Doença Inflamatória Intestinal: "DII não tem idade". *Biblioteca Virtual em Saúde Ministério da Saúde*, 2022. <https://bvsmis.saude.gov.br/19-5-dia-mundial-da-doenca-inflamatoria-intestinal-dii-nao-tem-idade/#footer>. Acesso em: 29 ago. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2017). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. *Ministério da Saúde*. Pág. 1-56. Portaria Conjunta Nº 14.
- Brito, S.G. I., Silva, T. S. C., Bravin, C. B., et al. (2022). The prevalence of Crohn's disease cases in the Brazilian population from 2013 to 2017. *Brazilian Journal of Development*, 8(5), 41656-41670.
- Burska, A. N., Sakthiswary R., & Sattar, N. (2015). Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. V.10, n.6, article e0128889. doi: 10.1371/journal.pone.0128889.
- Carvalho, C. L., Silva, S. E., Roma, M. L. A., et al. (2022). Inflammatory bowel diseases: a general approach, *REAMed*. 2. doi.org/10.25248/REAMed.e9650.2022.
- Chang, T. J. (2020). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*. 383(27):2652-2664.
- Davies, A., Nixon, A., Tsintzas, K., et al. (2021). Skeletal muscle anabolic and insulin sensitivity responses to a mixed meal in adult patients with active Crohn's disease. *Nutrição Clínica ESPEN* 41. p 305e313.
- De Acosta, B. M., Molero, A., Artime, E., et al. (2023). Epidemiological, Clinical, Patient-Reported and Economic Burden of Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative colitis and Crohn's disease) in Spain: A Systematic Review. *Adv Ther*. 40:1975–2014. doi.org/10.1007/s12325-023-02473-6.
- Deepak, P. & Gergely, M. (2022). Tools for the Diagnosis and management of Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics os North America*. 51(2), 213 -239.
- Dogan, N.A., Kahraman, R., & Akar, T. (2022). Assessment of insulin resistance and beta cell activity in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 26(11), 3989-3994. Doi.org/10.1056/NEJMra2002697.
- Feitosa Neto, G. da S., & Damasceno, Ia de M. (2023) Doença de Crohn e suas particularidades: uma revisão de literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 5, e26112541923. 10.33448/rsd-v12i5.41923.
- Ferreira, S. G., Deus de A, H. M., & Junior, A. E. (2021). Pathophysiology and etiologies of the inflammatory bowel disease: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 17061-17076.
- Franco, S. A. C., Marques, P. F. S., & Gomes, V. E. (2023). Crohn's disease: a literature review. *Brazilian Journal of Development*, 9(1), 3797-3805.
- Froes, R. (2019). *Atualização em doenças inflamatórias intestinais*. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil. Fortaleza. Editora: Office Publicações Científicas Ltda. 19-63.
- Gomes, R. J. R. (2022). *Doença de Crohn: Abordagem terapêutica atual e perspectivas futuras*. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologia, 92.
- Gonzalez -Gay. M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Vazquez-Rodriguez, T. et al. (2010). Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1193(1), 153–159. Doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x.
- Graham, B., D., & Xavier, J. R (2020). Pathway Paradigms Revealed from the Genetics of Inflammatory Bowel Diseases, *Nature*. 578(7796), 527–539. Doi.org/10.1038/s41586-020-2025-2.
- Harvey, F. R., Bradshaw, M. J. (1980). A Simple Index of Crohn's Disease Activity. *The Lancet*. *Methods and Decives*, 315(8167), 514.
- Hotamisligi, G. S., Peraldj, P., Budaravi A. et al., (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 271(5249), 665–670. Doi.org/10.1126/science.271.5249.665.
- Korkmaz, H., Sahin, F., Ipecki, H. S. et al., (2014). Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 26(7).
- Kotze, G. P., Underwood, E. F., Damião, C, M, O, A. et. al., (2020). Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and The Caribbean: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology. Systematic reviews ans meta-analyses*. 18(2), 304-312.
- Leal, A. S. (2015). *Resposta Inflamatória no Contexto da Doença Inflamatória Intestinal*. Monografia em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Coimbra, 29.
- Leppkesa, M., & Neurath, M. F. (2020). Cytokines in inflammatory bowel diseases. *Pharmacological Research Elsevier*. 158, 104835.
- Lin, D. T. F., Mazarotto, J. E., & Gregório, C. P. (2023). Doença de Crohn: aspectos integrativos do diagnostico ao tratamento. *Research, Society and Development*. 12(2), e29212240368.
- Magro, F., Cordeiro, G., Dias, M. A. et al., (2020). Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. *Pharmacological Research*. 160. 105075.
- Mello, J. D. C. (2022). *Quimiocinas e adipocinas como marcadores da atividade da doença de Crohn*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas.
- M'koma, E. A. (2022). Inflammatory Bowel Disease: Clinical and Surgical Diagnosis Treatment overview. *Medicina MDPI*. 58(5), 567.

- Mohamadinarab, M., Ahmadi, R; Gholamrezavy, A. et al., (2020). Serum levels of C1q/TNF-related protein-3 in inflammatory bowel disease patients and its inverse association with inflammatory cytokines and insulin resistance. *IUBMB Life*. 72(8), 1698-1704.
- Otte, L. M., Tamang, L. R; Papapanagiotou, J. et al., (2023). Mucosal healing and inflammatory bowel disease: Therapeutic implications and new targets. *World J Gastroenterol*. 29(7), 1157-1172. Doi.org/10.3748/wjg.v29.i7.1157.
- Park, S. Y., & Gautier, J. F. (2021). Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 45(5), 641-654.
- Paschou, A., S., Kothonas, F. Lafkas, A. et al., (2018). Favorable Effect of Anti-TNF Therapy on Insulin Sensitivity in Non-Obese, Non-Diabetic Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Hindawi International Journal of Endocrinology*. Artigo ID 6712901, 5 páginas doi.org/10.1155/2018/6712901.
- Pereira, J. M., Freitas, C. T., Santos, P. V. et al., (2021). *Doença de crohn: aspectos fisiopatológicos e exames mais solicitados*. Trabalho de conclusão de curso em Biomedicina. Faculdade UNA Pouso Alegre.
- Petgana, L., Antonelli, A., Ganini, C. et al., (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct* 15, 23. doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G. et al., (2020). Crohn's Disease. *Nature Reviews Disease Primers* 6, 22. doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2.
- Rosalino, R. (2022). *Seguimento de pacientes portadores de Doença de Crohn em uso de terapia biológica*. Tese de Residência Médica em Coloproctologia. Hospital do servidor público municipal, 27. <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1414277>. Acesso em: 18 ago. 2023.
- Silva, L. A., & Peixoto, S. M. (2020). Um modelo para determinar a fase da doença de Crohn via sistema fuzzy. *IMECC, UNICAMP*. 30(2020), 241 -254.
- Toscano, B. A., Ferré, M. D., Menacho, M. et al., (2022). Anti TNF Therapies Suppress Adipose Tissue Inflammation in Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 23(19), 11170; doi.org/10.3390/ijms231911170.
- Vasudevan, A., Bruining, H. D., Junior, L. V. E. et al., (2021). Approach to medical therapy in perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 27(25), 3693-3704. Doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3693.
- Veauthier, B., & Hornecker, R. J. (2028). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 98(11).
- Verdugo-Meza, A., Ye, J., Dadlani, H. et al., (2020). Connecting the Dots Between Inflammatory Bowel Disease and Metabolic Syndrome: A Focus on Gut-Derived Metabolites. *Nutrients*. 12, 1434. doi.org/10.3390/nu12051434.
- Wallace, K. L. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 20(1), 6. Doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6.
- Woldan, M. V. (2022). *Inflamável: Pouco estudadas, as doenças inflamatórias intestinais (DII) atingem 13 catarinenses a cada 100 mil habitantes, requerem tratamentos que podem custar centenas de milhares de reais por ano e muitos pacientes ainda são negligenciados*. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Jornalismo) - Univerdade Federal de Santa Catarina, 1-27.
- Yoo, Y. J., Groer, M., Dutra, O. V. S. et al., (2020). Gut Microbiota and Immune System Interactions. *PubMed Central. Microrganismos*, 8(10), 1587. doi.org/10.3390/microrganismos8101587.