

EFICÁCIA COMPARATIVA ENTRE TENAPANOR E INFLIXIMABE NO USO DA MELHOR TERAPÊUTICA PARA A PATOGENIA DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Laíle Roberta Souza Costa¹
Thassila Nogueira Pitanga²

RESUMO

A síndrome do intestino irritável é uma síndrome patológica de caráter inflamatório o qual pode ser caracterizado pela presença da doença de Crohn ou colite ulcerativa. Atualmente existem diferentes drogas em mercado utilizadas no tratamento da sintomatologia da síndrome do intestino irritável, com isso este trabalho teve como objetivo comparar o uso do infliximabe e do tenapanor e analisar qual fármaco é considerado a melhor terapêutica no tratamento da síndrome do intestino irritável. Este trabalho consiste em uma revisão narrativa, no qual o levantamento de dados foi realizado por meio dos periódicos National Library of Medicine – NIH ou PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), sendo utilizado artigos de ensaios clínicos e revisão sistemática. O infliximabe é um anticorpo monoclonal que age inibindo a ação do TNF reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, já o tenapanor é uma droga de ação na mucosa intestinal reduzindo a absorção de sódio e melhorando o trânsito intestinal. Ambos são fármacos com sítios de ações distintas e que apresentam variantes em seu *modus operandis*. Considerando a farmacodinâmica das drogas aplicadas, o infliximabe continua sendo a melhor opção terapêutica para a síndrome do intestino irritável.

Palavras-chave: Terapêutica. Doença de Crohn. Síndrome do intestino irritável. Colite ulcerosa.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio caracterizado pela inflamação do trato gastrointestinal, no qual pode ser comedido pela colite ulcerosa

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL). Email: laile.costa@ucsal.edu.br

² Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Email: thassila.pitanga@pro.ucsal.br.

*Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 - Pituauçu, Salvador - BA, 41740-090, tel. 71-3206-7870

ou doença de Crohn (BAUMGART; SANDBORN, 2012). Estima-se que a Síndrome do intestino irritável atinja cerca de 15% da população ocidental sendo uma patologia que envolve diferentes fatores como genética, condições fisiológicas, dieta, uso de antibióticos e psicopatologias, tornando-se uma síndrome associada a deficiência de motilidade do trato gastrointestinal, disbiose da microbiota intestinal e da resposta imunológica (RASKOV *et al.*, 2016). Apesar de não apresentar uma sintomatologia precisa, portadores da SII podem manifestar sintomas como desconforto ou dor abdominal, constipação ou diarreia (SAHA, 2014).

A doença de Crohn é uma das formas de expressar a SII, consistindo em uma patologia de perfil crônico na qual apresenta diferentes manifestações clínicas. Apesar de ser considerada uma doença progressiva, diferentes tipos de fármacos conseguem amenizar a sintomatologia da doença a tornando estável, assim reduzindo a necessidade de tratamento cirúrgico (FREEMAN, 2014). Como a doença de Crohn, a colite ulcerosa é uma doença inflamatória intestinal com loci de risco associado a fenótipos tanto para colite ulcerosa, quanto para a doença de Crohn (UNGARO *et al.*, 2017) Durante o processo inflamatório ocorre a ulceração do tecido epitelial e posteriormente a inserção de células imunológicas excretoras de citocinas pró-inflamatórias responsáveis por ativar a cascata da quinase JNK, induzindo a apoptose celular e produção de mais citocinas pró-inflamatórias (LI *et al.*, 2019).

O infliximabe é uma proposta terapêutica a síndrome do intestino irritável decorrente de sua farmacodinâmica, controlando de forma mais assertiva a inflamação intestinal, entretanto, nos primeiros 12 meses, cerca de 40% dos pacientes param de responder ao tratamento (WARD *et al.*, 2017). Considerando estratégias alternativas como o uso do tenapanor, um fármaco aprovado recentemente nos EUA no tratamento da síndrome do intestino irritável com predominância de constipação (IBS-C) (MARKHAM, 2019), este trabalho tem como objetivo comparar a melhor terapêutica farmacológica entre Tenapanor e Infliximabe no tratamento da síndrome do intestino irritável.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um artigo de revisão narrativa, no qual o levantamento de dados foi realizado por meio dos periódicos *National Library of Medicine – NIH ou PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, sendo utilizados trabalhos dos últimos 20 anos. As buscas nos bancos de dados referidos foram realizadas utilizando as palavras seguintes: Crohn's disease, “Irritable Bowel Syndrome AND Therapeutics”, Infliximab, “Crohn's disease AND Infliximab”, “Ulcerative colitis AND Infliximab”, Tenapanor, “Crohn Disease”[Mesh]) AND “physiopathology” e “Irritable Bowel Syndrome AND Tenapanor”. Dos trabalhos pesquisados, foram utilizados artigos de ensaios clínicos e revisão sistemática.

2.1 DOENÇA DE CROHN E SUA FISIOPATOLOGIA

Descrita pela primeira vez em 1932, em conjunto com a colite ulcerativa, a doença de Crohn caracteriza a síndrome do intestino irritável. Considerada uma condição patológica crônica, a doença de Crohn costuma apresentar sintomatologia por volta dos 20 anos e é descrita por lesões na mucosa do trato gastrointestinal causado por um processo inflamatório agudo, podendo atingir áreas variantes desde a boca até o ânus (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017). Entende-se que a doença de Crohn ocorre proveniente de uma predisposição genética influenciada por fatores ambientais e por meio da modulação da microbiota do trato gastrointestinal, o qual causa uma resposta imunológica na mucosa intestinal, de forma que estimula um processo inflamatório agudo e subsequente a isso, compromete a função da barreira epitelial (TORRES *et al.*, 2017).

Estudos indicam que de cerca de 70% dos pares monozigóticos discordantes, ao menos um dos filhos vai desenvolver a síndrome inflamatória intestinal. Essa concordância fenotípica pode ser influenciada por fatores geográficos, bem como comportamentais e fisiológicos, onde a descendência é um fator importante na apresentação do transtorno (BAUMGART; SANDBORN, 2012). Mapeamentos de genoma e meta-análises confirmaram os loci de suscetibilidade para a doença de Crohn em cerca de 18 cromossomos, no qual vários desses genes codificam receptores de citocinas pró inflamatórias, explicando cerca de 11% da hereditariedade

(ANDERSON *et al.*, 2011). Os fatores de riscos genéticos ainda estão sendo elucidados, porém já existem mais de 200 genes associados ao aparecimento da síndrome do intestino irritável, como o locus NOD2, presente no cromossomo 16, em que demonstra um aumento no risco de desenvolvimento da doença em até 40 vezes, bem como ser heterozigoto aumenta o risco de ser acometido pela síndrome em até 4 vezes, além disso fatores como autofagia e resposta imunológica também estão associadas a doença de Crohn (ANDERSON *et al.*, 2011; HUGOT *et al.*, 2001).

A microbiota do trato gastrointestinal é composta principalmente pelos filos Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria. Estudos indicaram que indivíduos com doença de Crohn apresentaram uma diversidade reduzida nos filos Firmicutes e Bacteroidetes, sendo associada diretamente a um risco aumentado de efeitos pró-inflamatórios (FRANK *et al.*, 2007). Quando ocorre um processo de disbiose na microbiota do trato gastrointestinal, a primeira linha de defesa do sistema imunológico da mucosa intestinal é a cada de células epiteliais, a qual é recoberta por biofilme excretado pelas células caliciformes (MOUSSATA *et al.*, 2011), com isso ocorre à redução da cobertura de mucina por meio da redução na expressão do gene MUC1, associando o MUC1, MUC19 e o PTGER4 a síndrome do intestino irritável (SÖDERHOLM *et al.*, 2002), além disso, ocorre a ativação de células T e TNF via NOD2, na cadeia quinase (BARREAU *et al.*, 2010; BUHNER *et al.*, 2006).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA COLITE ULCEROSA

A colite ulcerativa é outra forma importante de manifestação da síndrome do intestino irritável, e apesar de apresentar sintomatologia semelhante, a predisposição genética para sua causa é distinta (ORDÁS *et al.*, 2012). Diferente da doença de Crohn que pode apresentar processos inflamatórios por todo o trato gastrointestinal, a colite ulcerosa se restringe apenas a superfície da mucosa, normalmente se iniciando no reto e se estendendo por todo o cólon (ABRAHAM; CHO, 2009).

A predisposição genética aumento o risco de desenvolvimento de colite ulcerosa após infecções no trato gastrointestinal, principalmente quando provenientes de agentes como *Salmonella spp* e *Shigella spp* (secretora da toxina shiga) (PORTER *et al.*, 2008). Além que fármacos anti-inflamatórios não esteroides não seletivos podem também estar associados ao início do desenvolvimento da patologia ou a

recidiva da colite ulcerosa, em contrapartida, a amamentação contínua após os 3 meses de vida pode ser um fator protetor contra o desenvolvimento da colite ulcerosa, decorrente da modulação e variação da microbiota do trato gastrointestinal (KLEMENT; REIF, 2005; TAKEUCHI *et al.*, 2006). Com isso, alterações significativas na dieta estão associadas ao aumento na incidência de colite ulcerativa, sendo esta relação apontada por estudos epidemiológicos (HOU; ABRAHAM; EL-SERAG, 2011). Os mecanismos fisiopatológicos da colite ulcerativa não são exatos e após a predisposição e a alimentação, o fator principal proposto para essa patologia são a produção de metabólitos por meio das bactérias da microbiota intestinal, as funções da barreira da mucosa e as alterações na sua imunidade (KHALILI *et al.*, 2018).

Ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) originam-se da fermentação das bactérias comensais do trato gastrointestinal a partir da ingestão de fibras alimentares que não são digeridas no intestino, e o acetato e o butirato representam mais de 90% desse conteúdo (SUN *et al.*, 2017), sendo que esses compostos apresentam uma atividade importante na manutenção da barreira da mucosa e na modulação da sua resposta imunológica, regulando as células epiteliais por meio da expressão gênica, quimiotaxia, apoptose e diferenciação celular (REDDAVIDE *et al.*, 2018; SUGIHARA; MORHARDT; KAMADA, 2019). Com isso, uma resposta imunológica que ocorre de forma descompensada vai ocasionar em alterações celulares, propiciando a ativação de células T efectoras e aumentando a presença de células B, bem como de anticorpos e citocinas pró-inflamatórias (KESHTELI; MADSEN; DIELEMAN, 2019).

2.3 FARMACODINÂMICA ASSOCIADO AO USO DO INFLIXIMABE

O infliximabe é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento da síndrome do intestino irritável moderada a grave, pois induz a cicatrização das lesões causadas na mucosa do trato gastrointestinal (HEMPERLY; VANDE CASTEELE, 2018). Anticorpos monoclonais são moléculas consideravelmente grandes, e não apresentam boa resistência proteolítica ao meio gastrointestinal, com isso a sua administração precisa ocorrer por via intravenosa ou subcutânea, o qual permite uma maior biodisponibilidade melhorando a absorção do medicamento (ORDÁS *et al.*,

2012). Então decorrente do seu alto peso molecular e hidrofiliçidade, a distribuição dos anticorpos monoclonais fica restrito a corrente sanguínea, além de que eles apresentam uma baixa capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (DENG *et al.*, 2012)

O tamanho de suas moléculas também influencia diretamente a Clearance renal, no qual os anticorpos monoclonais quase sempre são eliminados da circulação por meio do catabolismo que depende diretamente das taxas de degradação extracelular (HEMPERLY; VANDE CASTEELE, 2018). Ele é regulado quando em estado inflamatório decorrente da proteína C reativa, concentração de albumina e de TNF presente na mucosa intestinal e mediado pelas células fagocíticas no sistema retículo endotelial (FASANMADE *et al.*, 2009). No organismo, os anticorpos monoclonais apresentam tropismo para a proteína FcRn por causa do seu pH ácido, e então quando o complexo IgG-FcRn migra para a superfície da célula, o anticorpo é liberado na circulação por causa da mudança de pH do meio (ORDÁS *et al.*, 2012). No complexo IgG-FcRn ocorre um único polimorfismo de nucleotídeo que codifica o FcyR e está associado ao aumento da resposta biológica ao infliximabe na síndrome do intestino irritável (LOUIS *et al.*, 2004). Pesquisas indicam uma maior afinidade do alótipo de valina para IgG1 do que o de fenilalanina, além de que pacientes com síndrome do intestino irritável que apresentam nucleotídeos de valina homozigotos acaba por impactar na eficácia do infliximabe decorrente da citotoxicidade a qual é mediada por células que depende de anticorpos (BILLIET *et al.*, 2016). Inibidores do TNF- α como o infliximabe podem sofrer ação de chamados Abs anti-IFX, reduzindo a eficácia do medicamento e induzindo o desenvolvimento de reações adversas ao medicamento (MURDACA *et al.*, 2016).

2.4 FARMACODINÂMICA ASSOCIADO AO USO DO TENAPANOR

O Tenapanor é uma molécula pequena, que como o primeiro inibidor da classe do trocador de sódio/hidrogênio 3 (NHE3) e atua no intestino (SPENCER *et al.*, 2014). Ele reduz a absorção de sódio intestinal e fosfato, tendo ação terapêutica na síndrome do intestino irritável (SPENCER *et al.*, 2014). Diferentes vias moleculares são alvos de estudos para novas drogas, incluindo um grupo de proteínas presentes no epitélio intestinal responsável pela transdução de sinais como canais e receptores, além de

enzimas catalíticas e antioxidantes (DONOWITZ *et al.*, 2010). Aprovado para o tratamento de pacientes adultos com síndrome do intestino irritável nos EUA em 2019 (MARKHAM, 2019), os testes com administração de tenapanor constataram uma redução na absorção de sódio no trato gastrointestinal, bem como um aumento na excreção da substância. Suas propriedades farmacodinâmicas foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos de fase I em voluntários, o qual constatou que a inibição do NHE3 faz com que ocorra a redução na absorção de sódio no intestino e no cólon, ocasionando no aumento da migração de água para o lúmen intestinal (CHEY; LEMBO; ROSENBAUM, 2017; SPENCER *et al.*, 2014).

Alguns estudos indicaram que o tenapanor reproduz sua ação através da modulação das junções herméticas, causando um aumento na resistência elétrica transepitelial e reduzindo a permeabilidade do fosfato, bem como na diminuição da expressão do NaPi2b, um importante transportador de fosfato, partindo de sua curta meia vida que pode durar no máximo cerca de 7 dias (CHEY; LEMBO; ROSENBAUM, 2017). Além de que estudos revelaram que o tenapanor tem uma capacidade mínima de absorção e metabolização. Os estudos de fase I também indicaram que o tenapanor não apresenta impacto clínico de caráter importante no metabolismo mediado pelo CYP3A4 (JOHANSSON *et al.*, 2017), não influencia o esvaziamento gástrico, bem como não induz nenhum efeito genotóxico (ZIELIŃSKA; WASILEWSKI; FICHNA, 2015).

2.5 VIÉS TERAPÊUTICO DAS DROGAS APLICADAS

A composição do infliximabe é em sua maior parte ocupada por sequências humanas e em segundo, sequências de murinas. Anticorpos murinos apresentam curta meia vida, já os anticorpos quiméricos apresentam uma meia vida maior de até 14 dias, enquanto os anticorpos humanizados apresentam uma meia vida muito mais longa com aproximadamente 20 dias. Com isso, decorrente da degradação proteolítica as concentrações de infliximabe reduziram a um nível abaixo de 3lg/ mL durante os intervalos das doses, de forma que cerca de 90% dos pacientes de diferentes estudos pararam de responder ao tratamento nos primeiros 12 meses de terapia (HINDRYCKX *et al.*, 2017).

Em testes realizados foi constatado que reações ao infliximabe ocorrem após a extensão do tratamento e estão associadas ao desenvolvimento de Abs anti-IFX, podendo manifestar sintomatologia como dor torácica, taquicardia, náusea, dispnéia e urticária (MATUCCI *et al.*, 2013; MURDACA *et al.*, 2016). Essa redução na eficácia está associada à crescente da clearance renal, a qual no início do tratamento é mínima, dessa forma o organismo responde aos anticorpos monoclonais através da formação de complexos imunes por meio do sistema retículo endotelial, prejudicando a ligação dos anticorpos monoclonais ao antígeno celular e reduzindo a imunogenicidade e eficácia farmacológica (TORRES *et al.*, 2017).

Em contrapartida, o efeito do tenapanor na absorção de sódio pode ser benéfico para pacientes com síndrome do intestino irritável, pois proporciona uma melhora clínica significativa na constipação e na dor abdominal (CHEY; LEMBO; ROSENBAUM, 2017). Por ser um fármaco novo e ainda em testes, durante a fase III avaliativa, apesar de apresentar uso seguro sem maiores complicações na sua posologia, alguns eventos adversos foram identificados nos voluntários participantes como diarreia, distensão abdominal, flatulência e tontura, além de que o uso do fármaco é restrito a adultos, uma vez que pode causar desidratação severa em crianças (MARKHAM, 2019).

3. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a farmacodinâmica de ambas as drogas apontadas, elas apresentam diferentes sítios de ação. O Tenapanor é um fármaco emergente, aprovado no ano de 2019 para o tratamento da síndrome do intestino irritável e apesar de não ter manifestado efeitos adversos graves, caracterizado como uma droga segura, ele apresenta ação paliativa quanto à sintomatologia da patologia inflamatória. A síndrome do intestino irritável é uma condição que parte de predisposição genética e que acomete o trato gastrointestinal ocasionando um processo inflamatório em cascata. Com uma terapêutica diferente do Infliximabe, o qual apresentou variante e perda de eficácia em longo prazo, o tenapanor se torna efetivo apenas no tratamento dos sintomas ocasionados pelo processo inflamatório, em contrapartida, o infliximabe, droga já utilizada em mercado, tem ação no processo de modulação de resposta

imunológica endotelial gástrica, reduzindo não só os sintomas de constipação, bem como os demais sintomas apresentados. Ambos os fármacos apresentam lacunas de ação ao necessitar de tratamento concomitante para que possa causar efeitos positivos no tratamento de indivíduos portadores da síndrome do intestino irritável.

Apesar de ser considerada uma droga promissora, é necessário aguardar a continuidade do uso do tenapanor, a fim de avaliar sua funcionalidade em longo prazo, sendo viável adotar o uso terapêutico em conjunto, mantendo prioritariamente o uso de anticorpos monoclonais à frente da clínica.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C.; CHO, J. H. T 2066. **Bmj**, p. 2066–2078, 2009.

ANDERSON, C. A. et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. **Nature Genetics**, v. 43, n. 3, p. 246–252, 2011.

BARREAU, F. et al. Nod2 regulates the host response towards microflora by modulating T cell function and epithelial permeability in mouse Peyer's patches. **Gut**, v. 59, n. 2, p. 207–217, 2010.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, 2012.

BILLIET, T. et al. A Genetic Variation in the Neonatal Fc-Receptor Affects Anti-TNF Drug Concentrations in Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 111, n. 10, p. 1438–1445, 2016.

BUHNER, S. et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: Role of CARD15 3020insC mutation? **Gut**, v. 55, n. 3, p. 342–347, 2006.

CHEY, W. D.; LEMBO, A. J.; ROSENBAUM, D. P. Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial. **American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 5, p. 763–774, 2017.

DENG, R. et al. Monoclonal antibodies: What are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 8, n. 2, p. 141–160, 2012.

DONOWITZ, M. et al. Alterations in the proteome of the NHERF1 knockout mouse jejunal brush border membrane vesicles. **Physiological Genomics**, v. 42 A, n. 3, p. 200–210, 2010. FASANMADE, A. A. et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 12, p. 1211–1228, 2009.

FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and

Management. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 7, p. 1088–1103, 2017.

FRANK, D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **Pnas**, v. 104, n. 34, p. 13780–13785, 2007.

FREEMAN, H. J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 31–36, 2014.

HEMPERLY, A.; VANDE CASTEELE, N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 8, p. 929–942, 2018.

HINDRYCKX, P. et al. Incidence, Prevention and Management of Anti-Drug Antibodies Against Therapeutic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Overview. **Drugs**, v. 77, n. 4, p. 1–15, 2017.

HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. **American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 4, p. 563–573, 2011.

HUGOT, J. P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**, v. 411, n. 6837, p. 599–603, 2001.

JOHANSSON, S. et al. Effects of Tenapanor on Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 6, n. 5, p. 466–475, 2017.

KESHTELI, A. H.; MADSEN, K. L.; DIELEMAN, L. A. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis; A review of randomized controlled dietary interventions. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1–12, 2019.

KHALILI, H. et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 9, p. 525–535, 2018.

KLEMENT, E.; REIF, S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease [4]. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 2, p. 486, 2005.

LI, S. et al. The anti-inflammatory effects of dietary anthocyanins against ulcerative colitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 1–18, 2019.

LOUIS, E. et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 5, p. 511–519, 2004.

MARKHAM, A. Tenapanor: First Approval. **Drugs**, v. 79, n. 17, p. 1897–1903, 2019.

MATUCCI, A. et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 6, p. 659–664, 2013.

MOUSSATA, D. et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 26–33, 2011.

MURDACA, G. et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: What is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 1, p. 43–52, 2016.

ORDÁS, I. et al. Ulcerative colitis. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1606–1619, 2012.

PORTER, C. K. et al. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 135, n. 3, p. 781–786, 2008.

RASKOV, H. et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. **Gut Microbes**, v. 7, n. 5, p. 365–383, 2016.

REDDAVIDE, R. et al. The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. **Acta Biomedica**, v. 89, n. 2, p. 60–75, 2018.

SAHA, L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 22, p. 6759–6773, 2014.

SÖDERHOLM, J. D. et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of crohn's disease. **Gut**, v. 50, n. 3, p. 307–313, 2002.
SPENCER, A. G. et al. Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 227, 2014.

SUGIHARA, K.; MORHARDT, T. L.; KAMADA, N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. JAN, 2019.
SUN, M. et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. **Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 1, 2017.

TAKEUCHI, K. et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 2, p. 196–202, 2006.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, 2017.

UNGARO, R. et al. Ulcerative colitis. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1756–1770, 2017.

WARD, M. G. et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 2, p. 150–161, 2017.

ZIELIŃSKA, M.; WASILEWSKI, A.; FICHNA, J. Tenapanor hydrochloride for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 24, n. 8, p. 1093–1099, 2015.

