O papel da IL-23 na fisiopatologia e como alvo terapêutico das Doenças Inflamatórias Intestinais

Introdução

A **interleucina-23 (IL-23)** constitui um dos principais eixos envolvidos na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), juntamente com o TNF-α. Produzida principalmente por células dendríticas e macrófagos, **a IL-23 é uma citocina heterodimérica formada pela subunidade p19, exclusiva da IL-23, e pela subunidade p40, compartilhada com a IL-12**.

Em condições homeostáticas, baixos níveis de IL-23 exercem funções protetoras ao estimular a produção de IL-17 e IL-22, citocinas que promovem a secreção de mucina e peptídeos antimicrobianos, contribuindo para a manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal. Entretanto, **em cenários de inflamação crônica, a superprodução de IL-23** (devido à desregulação desse eixo) **desencadeia múltiplos mecanismos patogênicos**. A citocina se liga ao complexo receptor IL-23R nas células T, promovendo a ativação de células que expressam marcadores tanto de Th1 quanto de Th17. Simultaneamente, a IL-23 inibe a diferenciação de células T reguladoras Foxp3-positivas e células T produtoras de IL-10, criando um desequilíbrio entre células T pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na parede intestinal. Este desequilíbrio resulta em dano epitelial significativo, permitindo a translocação da microbiota luminal para a lâmina própria subjacente, exacerbando ainda mais a inflamação.

Os **inibidores seletivos da IL-23** representam uma classe mais recente de terapias biológicas aprovadas para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais moderadas a graves. Estes agentes **diferem do ustequinumabe**, inibidor de **IL-12/23**, que já fora aprovado em 2016 para doença de Crohn e em 2019 para a retocolite ulcerativa. Enquanto o mecanismo do ustequinumabe consiste no bloqueio da subunidade p40, comum às duas interleucinas (12 e 23), os **inibidores seletivos atuam bloqueando seletivamente a subunidade p19 da IL-23**, promovendo uma inibição mais direcionada dessa via inflamatória. Embora compartilhem o mesmo alvo terapêutico central, essas moléculas apresentam particularidades farmacológicas e clínicas próprias (vide Tabela 1).

Tabela 1: Posologia dos inibidores de IL-23 para doença de Crohn e retocolite ulcerativa. EV:
endovenoso; SC: subcutâneo.

Medicação	**Guselcumabe**	**Risanquizumabe**	**Mirikizumabe**
Estrutura molecular	Anti-p19 IgG1 com fração Fc nativa (liga CD64 em monócitos)	Anti-p19 IgG1	Anti-p19 IgG4-variante
Posologia na indução	Doença de Crohn: 200 mg EV nas semanas 0, 4 e 8 ou 400 mg SC nas semanas 0, 4 e 8. Retocolite ulcerativa: 200 mg EV nas semanas 0, 4, 8	Doença de Crohn: 600 mg EV nas semanas 0, 4 e 8. Retocolite ulcerativa: 1200 mg EV nas semanas 0, 4 e 8.	Doença de Crohn: 900 mg EV semanas 0, 4 e 8. Retocolite ulcerativa: 300 mg EV semanas 0, 4 e 8.

Medicação	Guselcumabe	Risanquizumabe	Mirikizumabe
Posologia na manutenção	Doença de Crohn: 100 mg SC a partir da semana 16 e posteriormente a cada 8 semanas ou 200 mg SC na semana 12 e posteriormente a cada 4 semanas. Retocolite ulcerativa: 100 mg SC a partir da semana 16 e posteriormente a cada 8 semanas ou 200 mg SC na semana 12 e posteriormente a cada 4 semanas.	Doença de Crohn: 360 mg SC a cada 8 semanas a partir da semana 12. Retocolite ulcerativa: 180 mg SC a cada 8 semanas a partir da semana 12.	Doença de Crohn: 300 mg SC a cada 4 semanas (uma caneta de 100 mg + uma caneta de 200 mg), a partir da semana 12. Retocolite ulcerativa: 200 mg SC a cada 4 semanas, a partir da semana 12.

Risanquizumabe

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal anti-p19 da IL-23.

Na doença de Crohn, seus principais estudos pivotais foram os ensaios de indução **ADVANCE** e **MOTIVATE**, seguidos pelo estudo de manutenção **FORTIFY**.

Nos estudos ADVANCE e MOTIVATE, pacientes com doença de Crohn moderada a grave receberam risanquizumabe intravenoso nas semanas 0, 4 e 8. No **ADVANCE**, a **remissão clínica na semana 12 foi alcançada por 45% dos pacientes com risanquizumabe 600 mg e 42% com 1200 mg**, contra 25% no grupo placebo. A r**esposta endoscópica foi de 40% e 32%, respectivamente, contra 12% com placebo**. No **MOTIVATE**, população composta por pacientes com

falha ou intolerância a biológicos, a **remissão clínica foi de 42% com 600 mg e 40% com 1200 mg**, contra 20% com placebo; a r**esposta endoscópica foi de 29% e 34%**, contra 11% com placebo.

Na manutenção, o estudo **FORTIFY** avaliou o risanquizumabe subcutâneo em pacientes que haviam respondido à indução. **Na semana 52, a remissão clínica foi observada em 55% dos pacientes com 180 mg e 52% com 360 mg**, contra 41% no grupo placebo/retirada. A **resposta endoscópica foi de 47% em ambos os grupos de risanquizumabe**, contra 22% no grupo placebo.

Na retocolite ulcerativa, os estudos pivotais foram **INSPIRE**, para indução, e **COMMAND**, para manutenção. No estudo de indução, **risanquizumabe 1200 mg intravenoso alcançou remissão clínica na semana 12 em 20,3% dos pacientes**, contra 6,2% com placebo. **Na manutenção, a remissão clínica na semana 52 foi de 40,2% com 180 mg e 37,6% com 360 mg**, contra 25,1% com placebo.

Guselcumabe

Na retocolite ulcerativa, o principal programa pivotal é o **QUASAR**. No estudo de manutenção, a **remissão clínica na semana 44 foi alcançada por 45,2% dos pacientes tratados com guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas e por 50,0% dos pacientes com 200 mg a cada 4 semanas**, contra 18,9% no grupo placebo.

Na doença de Crohn, os estudos **GALAXI-2** e **GALAXI-3** avaliaram o guselcumabe em pacientes com doença moderada a grave. Dados do programa mostraram superioridade em relação ao placebo para resposta clínica na semana 12 e remissão clínica na semana 48. Em resultados apresentados do programa, a **remissão clínica na semana 48 foi de 60,0% com guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas e 66,1% com 200 mg a cada 4 semanas**, contra 17,1% com placebo. A **resposta endoscópica foi de 44,3% e 51,3%, respectivamente**, contra 6,8% no grupo placebo.

Além disso, os estudos GALAXI demonstraram eficácia consistente do guselcumabe em desfechos clínicos e

endoscópicos na doença de Crohn. Em paralelo, o estudo SEQUENCE mostrou superioridade do risanquizumabe em relação ao ustequinumabe em desfechos endoscópicos, reforçando a hipótese de que o bloqueio seletivo da subunidade p19 da IL-23 possa ser mais potente do que o bloqueio combinado de IL-12/23 em determinados cenários clínicos.

Mirikizumabe

O mirikizumabe é outro anticorpo monoclonal anti-p19 da IL-23, com dados particularmente relevantes em retocolite ulcerativa. Seus estudos pivotais foram **LUCENT-1**, para indução, e **LUCENT-2**, para manutenção. No LUCENT-1, a remissão clínica na semana 12 foi alcançada por 24,2% dos pacientes tratados com mirikizumabe, contra 13,3% com placebo. No LUCENT-2, entre os respondedores à indução, a remissão clínica na semana 40 de manutenção foi de 49,9% com mirikizumabe, contra 25,1% com placebo.

Um diferencial do mirikizumabe nos estudos de retocolite ulcerativa foi a avaliação da urgência evacuatória, sintoma de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além dos desfechos tradicionais de remissão clínica e endoscópica, o programa LUCENT demonstrou melhora significativa da urgência intestinal, o que torna essa medicação particularmente interessante em pacientes nos quais esse sintoma é dominante.

Tabela 2: Resumo prático do estudos pivotais de inibidores de IL-23 nas doenças inflamatórias
intestinais.

Medicação	Doença	Estudos pivotais	Principais resultados
Risanquizumabe	Doença de Crohn	ADVANCE, MOTIVATE, FORTIFY	Indução: – Remissão clínica 40–45% vs 20–25% placebo – Resposta endoscópica 29–40% vs 11–12% placebo Manutenção – Remissão clínica 52–55% vs 41% – Resposta endoscópica 47% vs 22%.
Risanquizumabe	Retocolite ulcerativa	INSPIRE, COMMAND	Indução – Remissão clínica 20,3% vs 6,2%. Manutenção: – 40,2% com 180 mg e 37,6% com 360 mg vs 25,1%.
Guselcumabe	Retocolite ulcerativa	QUASAR	Manutenção – Remissão clínica 45,2% com 100 mg q8w e 50,0% com 200 mg q4w vs 18,9%.
Guselcumabe	Doença de Crohn	GALAXI-2, GALAXI-3	Semana 48 – Remissão clínica 60,0–66,1% vs 17,1%; – – Resposta endoscópica 44,3–51,3% vs 6,8%

Medicação	Doença	Estudos pivotais	Principais resultados
Mirikizumabe	Retocolite ulcerativa	LUCENT-1, LUCENT-2	Indução – Remissão clínica 24,2% vs 13,3%. Manutenção – 49,9% vs 25,1%.

Conclusão

Os inibidores seletivos da IL-23 mudaram o cenário terapêutico das doenças inflamatórias intestinais. A seletividade para a subunidade p19 permite bloqueio mais direcionado de uma via central da inflamação intestinal, com eficácia consistente em indução e manutenção, melhora de desfechos endoscópicos e perfil de segurança favorável. Esta classe vem se consolidando como opções de **primeira ou segunda linha** no tratamento da **doença de Crohn e da retocolite ulcerativa moderadas a graves**. Seu perfil é especialmente atrativo em pacientes com **falha prévia aos anti-TNF**, mas os dados atuais também sustentam seu uso precoce em pacientes selecionados, inclusive virgens de biológicos. O futuro do tratamento das DII provavelmente envolverá não apenas a escolha entre classes terapêuticas, mas a seleção personalizada do melhor alvo imunológico para cada perfil de paciente.

Referências

1. Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. Review. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. Immunological Reviews. 2008.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. The American Journal of Gastroenterology. 2025.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Barnes EL, Long

MD. ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. The American Journal of Gastroenterology. 2025.
4. The New England Journal of Medicine. 2021. Baumgart DC, Le Berre C. Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. The New England Journal of Medicine. 2021.
5. Costa C, Noor NM, Estevinho MM. Beyond Tumor Necrosis Factor and Interleukin-12/23: The Rise of Interleukin-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease Management. Current Opinion in Pharmacology. 2025.
6. Puca P, Parello S, Colantuono S, et al.Interleukin-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. BioDrugs : Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. 2026.
7. Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, et al.Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 American Gastroenterological Association Evidence Synthesis.
8. Scott FI, Ananthakrishnan AN, Click B, et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on the Pharmacologic Management of Moderate-to-Severe Crohn’s Disease. Gastroenterology. 2025.
9. Gottlieb ZS, Sands BE. Personalised Medicine With IL-23 Blockers: Myth or Reality? Journal of Crohn’s & Colitis. 2022.
10. Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2024.
11. D’Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as Induction Therapy for Crohn’s Disease: Results From the Phase 3 ADVANCE and MOTIVATE Induction Trials. Lancet. 2022.
12. Efficacy and Safety of Intravenous Induction and Subcutaneous Maintenance Therapy With Guselkumab for Patients With Crohn’s Disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-Week Results From Two Phase 3, Randomised, Placebo and Active Comparator-Controlled, Double-Blind, Triple-

Dummy Trials. Lancet. 2025. Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, et al.
13. Rubin D, Allegretti J, Panés J et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies The Lancet, 2024.
14. Panaccione R, Louis E, Colombel JF, D'Haens G et al. Risankizumab efficacy and safety based on prior inadequate response or intolerance to advanced therapy: post hoc analysis of the INSPIRE and COMMAND phase 3 studies. J Crohns Colitis. 2025.
15. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet. 2022.
16. Amador WFO, Vitor IC, Tomé MR, Dotta DD, Motta RV. Effectiveness and safety of selective IL-12/23 receptor antagonists in moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis, Arq Gastroenterol. 2025.

Como citar este artigo

Dotta DD, O papel da IL-23 na fisiopatologia e como alvo terapêutico das Doenças Inflamatórias Intestinais. Gastropedia 2026, Vol I. Disponível em: https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/o-papel-da-il-23-na-fisiopatologia-e-como-alvo-terapeutico-das-doencas-inflamatorias-intestinais/