

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Flávia Braga Barbato**

**CORRELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

**São Paulo**  
**2017**

**Flávia Braga Barbato**

**CORRELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientada pela Prof<sup>a</sup>. MsC. Jeane Bueno Facioli, como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2017**

**Flávia Braga Barbato**

**CORRELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

São Paulo, 30 de outubro de 2017

---

Professor Orientador (Prof<sup>a</sup>. MsC. Jeane Bueno Facioli)

---

Professor Examinador (Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dyana Alves Henriques)

*Dedico este trabalho a meu pai José Roberto e minha avó Luzia, em agradecimento a todo amor, apoio e cuidado recebido ao longo da minha jornada.*

*A todos os professores que encontrei na vida.*

*E aos pacientes com doença inflamatória intestinal.*

*Agradeço meu pai, pela oportunidade de concluir a graduação, sem ele não teria sido tão recompensador chegar até esse momento. Espero poder um dia retribuir por todos os sacrifícios, o trabalho árduo, as noites sem dormir, os princípios e o valor da organização que me ensinou, sem você não seria o que sou hoje.*

*Agradeço minha avó, por todo carinho, atenção e preocupação que teve comigo durante toda a minha vida, compartilhamos muitos momentos de alegria e agora quero proporcionar mais um para a memória.*

*Agradeço minha família, por me ensinar que devemos proteger e cuidar a quem amamos, o amor por vocês é imensurável.*

*Agradecimento especial a minha orientadora Jeane Bueno Facioli, por toda dedicação, atenção e incentivo na confecção desse trabalho e nas aulas da graduação, que sem dúvida me encantaram e me fizeram amar a Microbiologia.*

*Quero agradecer a minha amiga Júlia por tudo que vivemos durante o curso, lembro-me de quando nos conhecemos na recepção dos calouros, das conversas na van no retorno para casa e da aula de Bromatologia, em que disse que levaria a nossa amizade além da faculdade.*

*Aos meus colegas quero agradecer pelos quatro anos de graduação, foi um prazer conhecê-los e compartilhar tantos momentos juntos. Agradeço ao corpo docente e coordenação do curso por participar e acompanhar o nosso desenvolvimento de estudantes até profissionais, aos funcionários e ao Centro Universitário São Camilo.*

*“Seja uma luz para si mesmo.”*

*Buda*

*“A sua estrada é somente sua. Outros podem acompanhá-lo, mas ninguém pode andar por você.”*

*Rumí*

*“Nunca é alto o preço a pagar pelo privilégio de pertencer a si mesmo.”*

*Nietzsche*

BARBATO, F. B. **Correlação entre microbiota intestinal e doenças inflamatórias intestinais**. 2017. 55f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Com base em evidências clínicas, epidemiológicas e imunológicas, parece ser possível relacionar alterações na microbiota intestinal com a elevação na incidência de desordens intestinais. As doenças inflamatórias intestinais idiopáticas compreendem dois tipos de desordens: a doença de Crohn e a colite ulcerativa. Tem-se por objetivo, descrever os principais aspectos relacionados à doença inflamatória intestinal e quais micro-organismos estão elevados ou reduzidos na disbiose (desequilíbrio da microbiota). As informações apresentadas foram extraídas de artigos científicos, revisões de literatura e livros acadêmicos. A microbiota é constituída de bactérias, arqueobactérias, vírus e pequenos eucariotas, que colonizam qualquer região do corpo humano. Fatores genéticos e hábitos de vida podem influenciar a composição da microbiota, a qual em troca modula o sistema imune, auxilia no metabolismo de vitaminas e inibe o crescimento de bactérias nocivas ao organismo. Os filos Bacteroidetes e Firmicutes são predominantes, sendo encontradas em 90% das categorias filogenéticas conhecidas no intestino saudável. Contudo, na doença inflamatória intestinal é observada a redução de Firmicutes em relação às Proteobacteria. A colite ulcerativa é caracterizada por uma inflamação contínua e limitada ao cólon, mas na doença de Crohn a inflamação é descontínua e pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. A doença intestinal inflamatória atualmente pode ser encontrada em qualquer parte do mundo, porém alguns países apresentam elevados números de incidência, principalmente nos países em desenvolvimento. O diagnóstico da doença inflamatória intestinal baseia-se na história clínica e exame físico do paciente, além de métodos endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos. O plano de tratamento compreende a administração de corticoesteróides, agentes imunossupressores/imunomoduladores, terapias biológicas, aminossalicilatos e em casos mais graves, o tratamento cirúrgico. Modificar a microbiota intestinal pode ser possível, mediante a utilização de prebióticos, probióticos, simbióticos, transplante de fezes e a manipulação da dieta. Estudos mais aprofundados são necessários para que novos avanços no diagnóstico, tratamento e marcadores laboratoriais, forneçam uma abordagem mais personalizada aos pacientes, proporcionando cada vez mais benefícios na qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras-chave: Disbiose. Doenças inflamatórias intestinais. Microbioma gastrointestinal. Microbiota. Probióticos.

BARBATO, F. B. **Correlation between microbiota and inflammatory bowel diseases**. 2017. 55f. Completion of course work (Bachelor's Degree in Biomedicine) – São Camilo University Center, São Paulo, 2017.

Based on the clinical, epidemiological and immunological evidence, it seems possible to relate changes in the intestinal microbiota with the increase in the incidence of intestinal disorders. The idiopathic inflammatory bowel diseases comprise two types of disorders: Crohn's disease and ulcerative colitis. The objective is to describe the main aspects related to inflammatory bowel disease and which microorganisms are elevated or reduced in dysbiosis (imbalance in microbiota). The information presented was obtained from scientific papers, literature review and academic books. The microbiota is constituted of bacteria, archeobacteria, virus and small eukaryotes that colonize any region of the human body. Genetic factors and life habits can influence the composition of the microbiota, which modulates the immune system, assist the vitamin metabolism and inhibit the grow of nocive bacteria to the organism. The Bacteroidetes and Firmicutes phylum are predominant, been found in 90% of known phylogenetics categories in the healthy bowel. Although, in the inflammatory bowel disease is observed a decreased of Firmicutes in relation to Proteobacteria. The ulcerative colitis is characterized by continuous and limited inflammation of the colon, but in Crohn's disease the inflammation is discontinuous and can affect any part of the gastrointestinal tract. Actually, the inflammatory bowel disease can be found anywhere in the world, but some countries have higher incidence numbers, especially in developing countries. The diagnosis of inflammatory bowel disease is based on the patient's clinical history and physical examination, as well as endoscopic, radiological, laboratory and histological methods. The treatment plan comprises the administration of corticosteroids, immunosuppressive/immunomodulatory agents, biological therapies, aminosalicylates, and in more severe cases, surgical treatment. Modulate the intestinal microbiota may be possible through the use of prebiotics, probiotics, symbiotics, stool transplantation and manipulation of diet. Deeper studies are needed, to get new advances in diagnosis, treatment, and laboratory markers, supplier a more personalized approach to patients, providing increased benefits in the quality life of these individuals.

Keywords: Dysbiosis. Inflammatory bowel diseases. Gastrointestinal microbiome. Microbiota. Probiotics.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Número de bactérias no trato gastrointestinal humano, estimados por grama de conteúdo intestinal em seres humanos saudáveis.....	15
Figura 2 – Microbiota do trato gastrointestinal humano.....	16
Figura 3 – Composição bacteriana do cólon humano obtido por meio de sequências do gene 16S rRNA .....	22
Figura 4 – Locais do trato intestinal afetados pela Doença de Crohn e a colite ulcerativa.....	26
Figura 5 – Tendência de crescimento da DII nos países industrializados desde o século XIX e em países em industrialização desde o século XX .....	29
Figura 6 – Colite Ulcerativa, (A) Colo transversal de paciente em remissão, mudanças típicas pós-inflamatória, como a perda do padrão vascular. (B) Colo descendente com superfície irregular devido a extensas ulcerações, sangramento espontâneo.....	39
Figura 7 – Doença de Crohn, (A) Lesão ulcerada longitudinal cercada de mucosa normal. (B) Deformidade da válvula ileocecal e a presença de úlceras e processo inflamatório concomitantes em áreas de mucosa endoscopicamente normal no ceco .....	40
Figura 8 – Alimentos e suplementos probióticos disponíveis comercialmente nos Estados Unidos e alguns disponíveis no Brasil.....	41

## Lista de Siglas

ATG18L	Gene relacionado a autofagia
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
ASCA	Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
CLIs	Células linfóides Inatas
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DCs	Células dendríticas
DII	Doença inflamatória intestinal
FMT	Transplante de microbiota fecal
GF	Germ-free
HMP	Projeto Microbioma Humano
LPS	Lipopolissacarídeos
MD-index	Índice de disbiose microbiana
MetaHit	Metagenômica do Trato Intestinal Humano
MUC2	Mucina 2
NIH	Instituto Nacional de Saúde
NOD2	Domínio de ligação da oligomerização de nucleótidos 2
PCR	Proteína C reativa
PGN	Peptidoglicano
rRNA	RNA ribossomal
TNF	Fator de necrose tumoral
TLR	Receptor tipo Toll
UFC	Unidade formadora de colônia
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivo geral .....	13
2.2 Objetivos específicos .....	13
3 MATERIAL E MÉTODOS .....	14
4 DESENVOLVIMENTO .....	15
4.1 Microbiota intestinal .....	15
4.1.1 Fungos .....	18
4.1.2 Vírus .....	18
4.2 Principais funções da microbiota .....	19
4.3 Microbioma .....	20
4.4 Doença inflamatória intestinal .....	23
4.4.1 Doença de Crohn e colite ulcerativa .....	25
4.4.2 Epidemiologia .....	27
4.5 Fatores de risco e microbiota na doença inflamatória intestinal .....	30
4.5.1 Índice de disbiose microbiana .....	33
4.6 Animais “germ-free” .....	34
4.7 Diagnóstico .....	36
4.7.1 Exames laboratoriais .....	37
4.7.2 Procedimentos endoscópicos .....	38
4.8 Tratamento .....	40
4.8.1 Probióticos .....	41
4.8.2 Transplante de microbiota fecal .....	43
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
REFERÊNCIAS .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

Os seres humanos possuem grupos de micro-organismos, que podem ser constituídos de bactérias, arqueobactérias, vírus e pequenos eucariotas, os quais residem em um determinado local no organismo. Este conjunto pode ser denominado de microbiota, sendo encontrada por todo o corpo, tais como pele, boca, vagina e intestino. Portanto, os micro-organismos que habitam o intestino são denominados de microbiota intestinal e o trato gastrointestinal é a região que concentra a maior parte dessa população microbiana (PINTO, 2016).

O intestino humano suporta uma densa diversidade e dinâmica microbiota, o qual é importante para manter o intestino saudável. A microbiota residente do intestino tem sido estimada entre 500 a 1.000 espécies distintas de bactérias, totalizando aproximadamente  $10^{14}$  células bacterianas e contendo 100 vezes mais genes do que o genoma humano. Dois filos, Bacteroidetes e Firmicutes constituem 90% das categorias filogenéticas conhecidas no intestino normal (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A microbiota intestinal é adquirida ao nascimento, mas muda rapidamente durante o primeiro ano de vida (ABRAHAM; CHO, 2009; ROUND; MAZMANIAN, 2009). Na vida adulta, torna-se bastante estável ao longo do tempo, mas flutuações ocorrem em resposta a fatores ambientais e de desenvolvimento de doenças (ABRAHAM; CHO, 2009).

No lúmen, a microbiota presente é capaz de afetar o desenvolvimento do sistema imune (ABRAHAM; CHO, 2009; SHARON et al., 2016), modular o metabolismo energético, auxiliar na absorção de nutrientes, proteger a superfície da mucosa inibindo o crescimento de patógenos e microbiota anormal, pela disputa de nutrientes e espaço (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A composição da microbiota é influenciada pela idade do indivíduo, fatores genéticos e ambientais (dieta, exposição a quimioterapias e probióticos), portanto, alterações qualitativas e quantitativas na microbiota intestinal (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011), podem determinar se o resultado será de uma imunidade robusta e eficaz, ou o contrário, uma resposta imunológica fraca e falha que torna o indivíduo propenso a doenças inflamatórias autoimunes ou crônicas, incluindo a

doença inflamatória intestinal (DII) (CARDOZO; SOBRADO, 2015), como também a obesidade, aterosclerose, diabetes, e modificações no sistema nervoso central (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

As doenças inflamatórias intestinais compreendem a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), ambas são idiopáticas e se manifestam clinicamente com quadros que podem se estender por anos ou décadas, acompanhados de diarreia de evolução prolongada e recidivante (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015).

A doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação descontínua, transmural e pode acometer qualquer parte do intestino (BAUMGART; SANDBORN, 2007). Na colite ulcerativa a inflamação é contínua e limitada à mucosa do cólon (ECKBURG; RELMAN, 2007). O diagnóstico destas doenças torna-se um desafio para os profissionais da saúde que atendem estes pacientes, por apresentarem um quadro clínico semelhante (PAPACOSTA et al., 2017). No geral, apresentam dores abdominais, febre e diarreia acompanhada de sangue, com presença de pus ou muco e até ambos (BAUMGART; SANDBORN, 2007, 2012).

Em estudo retrospectivo realizado por Molodecky e colaboradores (2012), a maior prevalência de doença inflamatória intestinal em todo o mundo foi relatada no Canadá e na Europa, enquanto que a Ásia teve a menor prevalência. Estudos que exploraram tendências temporais mostraram que a incidência da doença inflamatória intestinal continua a crescer em muitas regiões do mundo.

Tendo em vista a elevação na incidência da doença inflamatória intestinal e o impacto desse tipo de distúrbio na qualidade de vida do paciente, este trabalho pretende compilar informações sobre o papel da microbiota como fator essencial ou adjuvante para uma maior incidência de desordens intestinais inflamatórias, além de abordar os recursos utilizados na manipulação da microbiota para beneficiar o paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

O presente trabalho tem por objetivo verificar as correlações existentes entre microbiota intestinal e doença inflamatória intestinal.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Descrever os dados epidemiológicos, patogênese, diagnóstico laboratorial e opções terapêuticas para a doença inflamatória intestinal.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Foram realizadas pesquisas para a elaboração do presente trabalho, em artigos extraídos do portal de revistas eletrônicas Scielo, sites de coleção de artigos científicos como Google Acadêmico e Lilacs e revisões de literatura, além de pesquisas bibliográficas no acervo da biblioteca Pe. Inocente Radrizzani.

Durante a consulta ao acervo científico, os seguintes descritores foram utilizados: disbiose, doença inflamatória intestinal, microbioma gastrointestinal, microbiota, probióticos. Consideraram-se publicações, de artigos e revisões, no idioma português, inglês e espanhol, a partir do ano de 2003 até o ano atual.

A análise inicial foi realizada pela leitura dos títulos e respectivos resumos, selecionando assim as publicações mais pertinentes ao assunto.

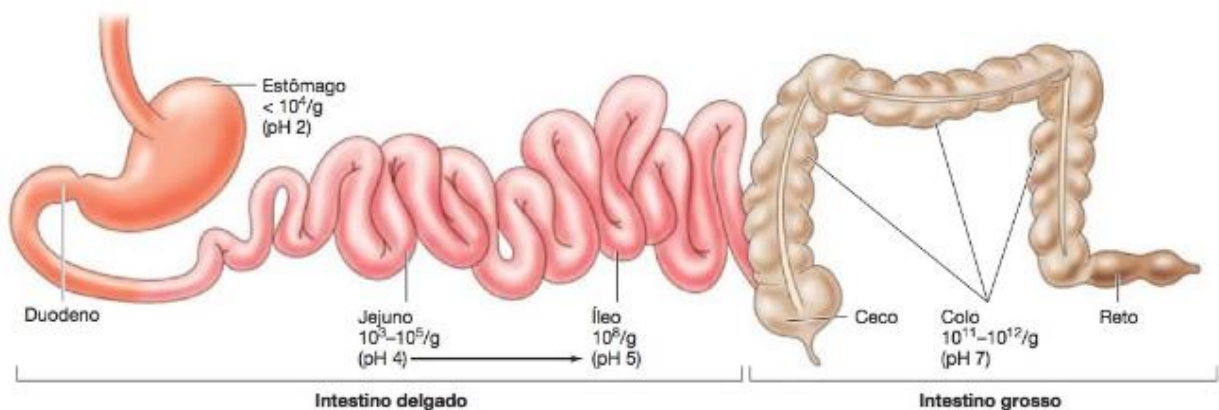
## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Microbiota intestinal

A colonização do trato gastrointestinal inicialmente estéril começa logo após o parto (MADIGAN et al., 2016), o primeiro contato entre o recém-nascido e os micro-organismos, em geral ocorre pelos lactobacilos presentes na vagina da mãe, que se tornam predominantes no intestino do bebê. A respiração e o início da alimentação, mais micro-organismos são introduzidos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017), contudo, a população microbiana alterna-se até que uma microbiota adulta e estável seja estabelecida. Este processo perdura até próximo dos três anos de idade (MADIGAN et al., 2016).

As bactérias povoam densamente a maior parte do sistema digestório. Na boca, cada mililitro de saliva pode conter milhões de bactérias. O estômago e o intestino delgado são poucos colonizados devido ao ácido clorídrico produzido pelas células gástricas e a rápida passagem do alimento pelo intestino delgado. Em contrapartida, o intestino grosso possui uma densa população microbiana (figura 1), composta principalmente de anaeróbios e anaeróbios facultativos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

**Figura 1 – Número de bactérias no trato gastrointestinal humano, estimados por grama de conteúdo intestinal em seres humanos saudáveis.**



Fonte: (MADIGAN et al., 2016).

No cólon normal do adulto, a maioria em torno de 96 a 99% da microbiota residente consiste de bactérias anaeróbias (BROOKS et al., 2014), e os quatro filos principais que habitam o sistema digestório humano são os: Firmicutes,

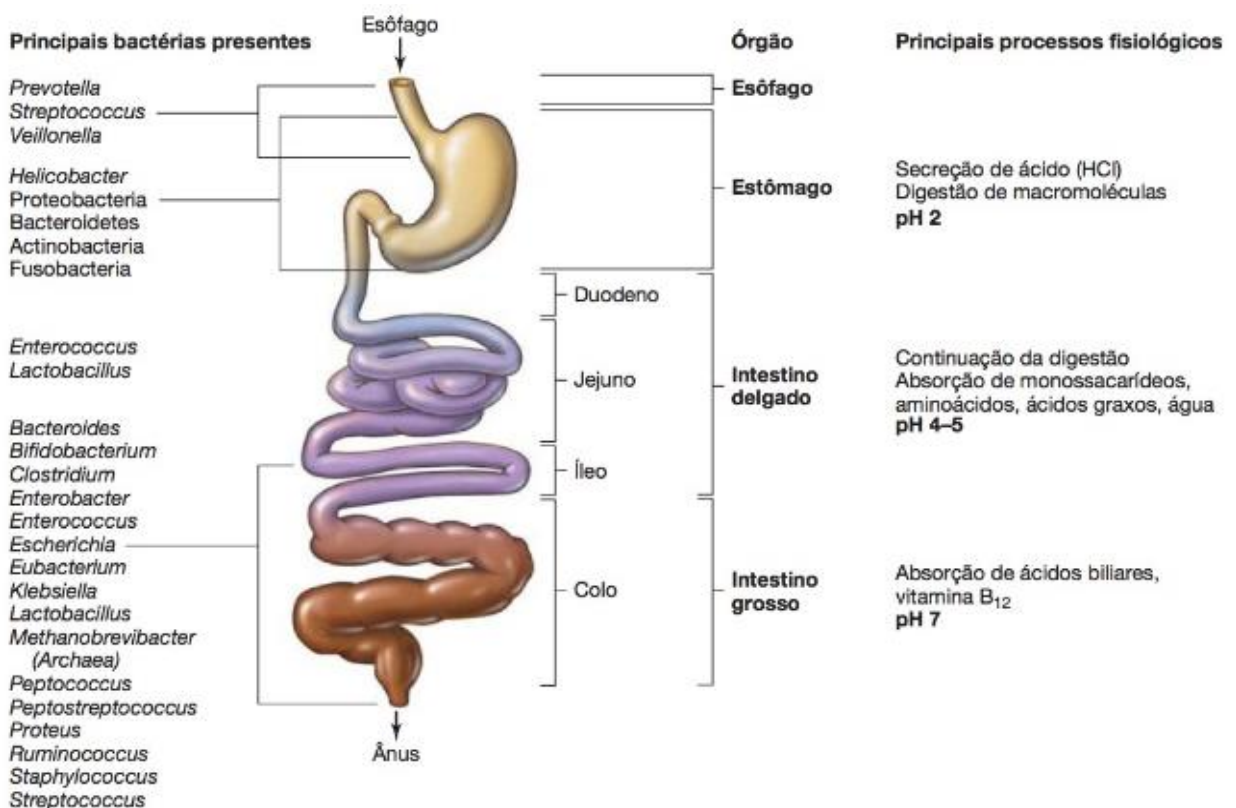
Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria, sendo os dois primeiros predominantes (MADIGAN et al., 2016).

O filo Firmicutes inclui bactérias formadoras de endósporo, como os gêneros *Clostridium* e *Bacillus*, além de outros de grande importância médica como os *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Streptococcus* (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Os Bacteroidetes são bacilos Gram-negativos não esporulados, normalmente são comensais, sacarolíticos e aeróbios estritos, anaeróbios facultativos e anaeróbios obrigatórios (MADIGAN et al., 2016).

A figura 2 resume os micro-organismos que podem ser encontrados na microbiota do trato gastrointestinal humano, porém os táxons apresentados são representativos dos micro-organismos frequentemente encontrados em pessoas saudáveis e assim nem todos os indivíduos abrigam esta microbiota (MADIGAN et al., 2016).

**Figura 2 – Microbiota e processos fisiológicos do trato gastrointestinal humano.**



Fonte: (MADIGAN et al., 2016).

Organismos anaeróbios facultativos, como *Escherichia coli*, estão presentes em menor número do que outras bactérias, contudo, este tipo de micro-organismo

consome qualquer oxigênio remanescente, tornando o intestino grosso estritamente anóxico, condição que promove o crescimento de anaeróbios obrigatórios, como as espécies de *Clostridium* e *Bacteroides*. *Escherichia coli* apesar de ser considerada uma bactéria significativa no intestino, todo o filo ao qual pertence, representa menos de 1% de todas as bactérias intestinais, mas pode ser rapidamente detectada mesmo quando presente em baixas quantidades por simplesmente crescer bem em condições de cultivos laboratoriais (MADIGAN et al., 2016).

As arqueobactérias também compõem a microbiota intestinal e são primariamente representadas por serem produtoras de metano (BROOKS et al., 2014), são capazes de melhorar a eficiência da degradação e da fermentação dos polissacarídeos da dieta, impedindo a formação de hidrogênio gasoso ( $H_2$ ), um produto final da fermentação, por meio de reação química (KASPER; FAUCI, 2015).

Contudo, a união da oxidação de  $H_2$  com a redução de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) produzindo metano ( $CH_4$ ) é uma das reações biológicas conhecidas de mais baixa produção de energia, sendo pouco recompensadora para o hospedeiro (KASPER; FAUCI, 2015).

Além das bactérias, podem ser encontrados protozoários e fungos, cuja função é pouco compreendida, bem como os vírus que colonizam o cólon, sendo os fagos comumente encontrados nessa região (BROOKS et al., 2014).

Na ausência da microbiota normal, devido ao uso de antibioticoterapia, patógenos oportunistas como estafilococos, enterococos, *Pseudomonas*, *Clostridium difficile* e até mesmo a levedura *Candida albicans*, podem estabelecer-se e alterar funções digestivas (BROOKS et al., 2014).

Por exemplo, o tratamento prolongado ou repetido com antibióticos, permite o crescimento de bactérias menos suscetíveis, como o *Clostridium difficile* resistente a antibióticos, sem competição com a microbiota normal, o crescimento deste micro-organismo pode levar a infecção e provocar colite pseudomembranosa (BROOKS et al., 2014).

A relação entre a microbiota normal e o hospedeiro é denominada de simbiose, uma relação entre dois organismos na qual pelo menos um é dependente do outro (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Desta forma, disbiose é o termo

utilizado para qualquer alteração no equilíbrio da microbiota (MATSUOKA; KANAI, 2015).

Nos adultos, cada indivíduo dispõe de uma microbiota intestinal única, e normalmente permanece estável ao longo do tempo, mas pode sofrer flutuações em resposta a fatores ambientais, desenvolvimento do organismo e doenças (ABRAHAM; CHO, 2009).

#### 4.1.1 Fungos

A comunidade de fungos do intestino tem demonstrado interagir com o sistema imune do hospedeiro (MIYOSHI; CHANG, 2017). Além da abundante comunidade bacteriana, o intestino dos mamíferos é composto por uma diversidade de fungos que interagem com um receptor específico do sistema imune, expresso pelas células da imunidade inata, como macrófagos, células dendríticas (DCs) e neutrófilos, que reconhecem os padrões dos fungos (WALLACE et al., 2014).

Os fungos são importantes componentes da microbiota no trato gastrointestinal humano, e a maioria convive em simbiose com o hospedeiro. Estudos iniciais baseados em métodos dependentes de cultura detectaram a presença de fungos no trato digestório de 70% dos adultos saudáveis (WANG et al., 2014).

Estima-se que existam  $10^2$  a  $10^6$  UFC/mL de fungos no cólon humano (WANG et al., 2014), representando 0,02 a 0,03% da microbiota fecal e cerca de 0,02% de todo o microbioma (SERBAN, 2015).

Contudo, os fungos encontrados no trato gastrointestinal em indivíduos saudáveis são *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, *Pneumocystis* e leveduras da família *Saccharomycetaceae* (*Candida* e *Saccharomyces*) (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015).

#### 4.1.2 Vírus

Os bacteriófagos ou fagos são os vírus capazes de infectar e replicar-se dentro das bactérias (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015; MIYOSHI; CHANG,

2017), são extremamente abundantes e diversos. Alguns fagos podem alternar entre ciclo lítico e lisogênico, o primeiro representa fagos virulentos, enquanto que o segundo consegue integrar-se ao genoma bacteriano permanecendo em estado de latência até a indução, sendo capazes de alterar funções e o metabolismo bacteriano (MIYOSHI; CHANG, 2017).

A função biológica dos vírus dentro do intestino é pouco conhecida, mas como as bactérias, acredita-se que estes micro-organismos tem a capacidade de moldar a imunidade da mucosa e contribuir para a homeostasia intestinal (SHEEHAN; SHANAHAN, 2017).

#### **4.2 Principais funções da microbiota**

O hospedeiro fornece um ambiente rico em nutrientes e um espaço para a microbiota intestinal, em troca, os micro-organismos contribuem produzindo ácidos graxos de cadeia curta e vitaminas essenciais (MATSUOKA; KANAI, 2015).

Os micro-organismos que colonizam o trato gastrointestinal contribuem também para o “amadurecimento” do sistema digestório, pois participam da ativação: da expressão de genes cujos produtos catalisam a captação de nutrientes e do metabolismo das células do epitélio intestinal, além de induzir o desenvolvimento do sistema imune no início da vida, de modo a reconhecer a microbiota gastrointestinal normal como própria e a formação de uma barreira na mucosa (MADIGAN et al., 2016).

Os antígenos de superfície e os produtos do metabolismo da microbiota intestinal modulam a ativação de células imunes e a produção de citocinas, protegendo o hospedeiro contra possíveis patógenos (GKOUSKOU et al., 2014).

A microbiota intestinal mantém interações complexas com as células epiteliais e imunes da mucosa do hospedeiro, molda processos fisiológicos fundamentais, como a digestão, homeostase e o desenvolvimento de tecidos linfóides associados ao intestino (GKOUSKOU et al., 2014).

A informação genética codificada pelo genoma dos mamíferos não é suficiente para executar todas as funções necessárias para manter a saúde, e que

os produtos da nossa microbiota são cruciais para a proteção de várias doenças (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

A influência da microbiota intestinal tem sido associada a diversos distúrbios no ser humano, mas em camundongos revelaram a habilidade da microbiota intestinal em influenciar o desenvolvimento do sistema nervoso, a neuroquímica, funções cognitivas e emocionais, sendo possível estabelecer a relação entre o eixo microbiota e sistema nervoso (PALMA et al., 2017).

O número crescente de evidências têm confirmado que o distúrbio na comunidade microbiana intestinal pode ser o fator responsável pela patogênese da doença inflamatória intestinal (DII) (WANG et al., 2014).

### **4.3 Microbioma**

O termo microbioma refere-se a microbiota e seus genes (ROUND; MAZMANIAN, 2009). O estudo genético gerou a criação de um novo campo científico, conhecido como metagenômica, que permite obter informações sobre a capacidade metabólica e funcional da comunidade microbiana, principalmente dos micro-organismos não cultiváveis (KASPER; FAUCI, 2015).

O gene mais usado na identificação e classificação das relações evolutivas dos micro-organismos codifica o principal RNA que compõe a subunidade menor dos ribossomos (rRNA), o gene é muito conservado entre as espécies, permitindo assim, que os organismos sejam organizados com precisão e que as regiões variáveis das sequências nucleotídicas possam ser identificadas (KASPER; FAUCI, 2015).

A investigação da relação entre microbiota e a homeostase do intestino incentivou grandes esforços, com o objetivo de identificar e caracterizar os micro-organismos que podem ser associados à saúde e a doença em seres humanos (GKOUSKOU et al., 2014; LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017).

Foram criados o projeto europeu Metagenômica do Trato Intestinal Humano (MetaHIT) e o americano Projeto Microbioma Humano (HMP), para tentar definir o papel do microbioma humano na saúde e na doença, juntamente com a criação de

um banco de dados do genoma microbiano (GKOUSKOU et al., 2014). O HMP foi o maior e talvez a mais ambiciosa iniciativa patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), criado em 2007 com um orçamento total de 115 milhões de dólares (HOLD et al., 2014).

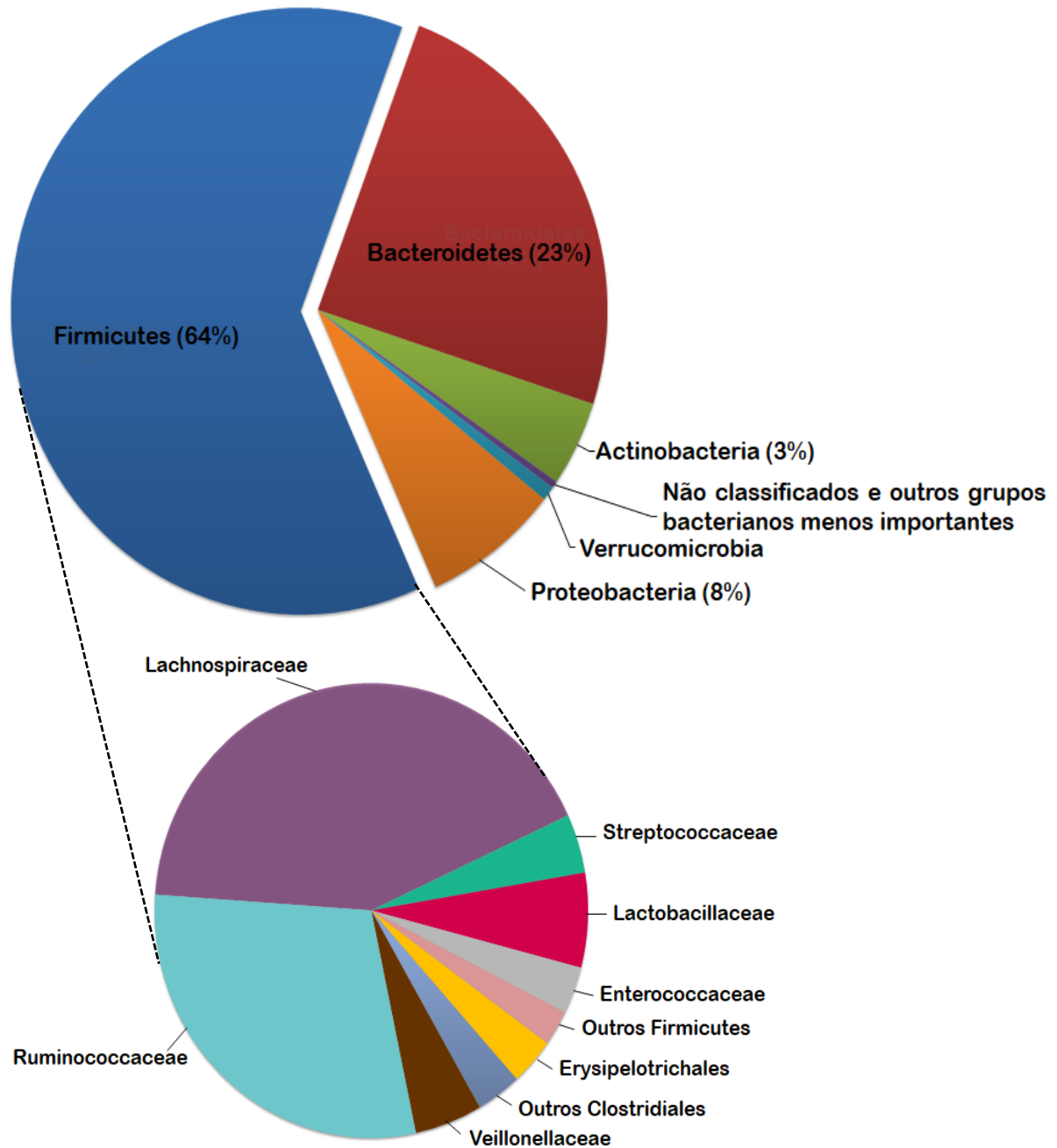
Avanços nas técnicas de sequenciamento de nova geração oferecem maior sensibilidade do que técnicas de cultivo na detecção da presença de microorganismos em amostras complexas (ECKBURG; RELMAN, 2006), permitindo assim, a análise da microbiota intestinal de inúmeros indivíduos saudáveis ou doentes (ROUND; MAZMANIAN, 2009). Revelando que o desequilíbrio da microbiota, em vez de patógenos específicos, está envolvido com a fisiopatologia de diversas doenças (MATSUOKA; KANAI, 2015).

O desenvolvimento de métodos metagenômicos baseados em sequenciamento de genes do RNA ribossomal 16S permitiu maiores avanços na definição da população microbiana do intestino, revelando o predomínio de dois filos bacterianos: Bacteroidetes e Firmicutes, que juntos representam 90% de todas as categorias filogenéticas conhecidas no intestino saudável. Entretanto, apenas 20% das espécies identificadas pelo RNA ribossomal 16S foram cultivadas com sucesso (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A ampliação na compreensão entre genoma humano e microbiota intestinal na doença inflamatória intestinal, permitiu a caracterização genômica detalhada dos pacientes, bem como a análise de alterações crônicas na composição e no conteúdo genético da microbiota intestinal na disbiose (KOSTIC; XAVIER; GEVERS, 2014; CHU et al., 2016).

Os dados apresentados na figura 3 são análises agrupadas de 17.242 sequências obtidas principalmente do cólon distal (amostras fecais) de diversos indivíduos, os quais fornecem informações principalmente a respeito da diversidade e não da abundância relativa. A relação entre Firmicutes e Bacteroidetes é altamente variável entre os indivíduos (MADIGAN et al., 2016).

**Figura 3 – Composição bacteriana do cólon humano obtido por meio de sequências do gene RNA ribossomal 16S.**



Fonte: Adaptado (MADIGAN et al., 2016).

Uma nova perspectiva na medicina personalizada pode ser alcançada quando o diagnóstico e o tratamento forem dirigidos ao microbioma, como por exemplo, a avaliação da capacidade do microbioma de metabolizar os fármacos administrados oralmente pode ser muito vantajosa para a indústria farmacêutica, visto que esta investiga métodos avançados e precisos de prever a biodisponibilidade e a toxicidade dos medicamentos. As substâncias químicas que as comunidades microbianas sintetizam para sustentar a simbiose com o hospedeiro e os genes

humanos marcados por essas substâncias talvez se tornem novos alvos para a descoberta de medicamentos (KASPER; FAUCI, 2015).

Os micro-organismos, seus genes e produtos podem servir como biomarcadores modernos e valiosos do estado fisiológico e das características biológicas individuais (KASPER; FAUCI, 2015), porém, estudos são necessários para determinar se este perfil, o qual reflete a perda de certas classes de bactérias, pode ser usado como ferramenta de diagnóstico para identificar indivíduos com uma maior suscetibilidade de desenvolver DII (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

#### **4.4 Doença Inflamatória Intestinal**

A DII é caracterizada por apresentar fases clínicas alternadas de recidiva e remissão, tanto colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC) têm sido associados com risco elevado de câncer intestinal (GEREMIA et al., 2014), sendo uma das complicações mais importantes e agressivas decorrente da inflamação persistente na DII (GKOUSKOU et al., 2014).

Enquanto a microbiota intestinal de um indivíduo saudável apresenta poucas variações ao longo do tempo, a microbiota de pacientes com DII é instável (MATSUOKA; KANAI, 2015).

As evidências disponíveis sugerem que a desregulação em ambas as vias imunes, inata e adaptativa contribuem para uma resposta inflamatória intestinal aberrante nos pacientes com DII (GEREMIA et al., 2014).

Recentes estudos de genética e imunologia, demonstraram que as citocinas têm sido diretamente relacionadas à patogênese de DII, desempenhando um papel crucial no controle da inflamação intestinal e nos sintomas clínicos associados a DII. Pesquisas utilizando modelos de camundongos para DII mostraram ser possível, modular as funções das citocinas como modelo de tratamento na inflamação intestinal crônica, como também identificaram novas citocinas com potenciais alvos terapêuticos. O papel fundamental das citocinas é destacado pelo fato de empregarem na clínica, o bloqueio do fator de necrose tumoral (TNF), como terapia padrão para paciente com DII (NEURATH, 2014), pois o TNF é um indutor de resposta inflamatória local que auxilia na contenção de infecções, mediante a

ativação do endotélio vascular e o aumento da permeabilidade vascular, o que leva a uma maior entrada de imunoglobulinas (IgG), complemento e células para os tecidos (MURPHY, 2014).

As células imunes da mucosa, como os macrófagos, células T e descoberto recentemente as células linfóides inatas (CLIs), parecem responder a produtos microbianos ou antígenos da microbiota comensal pela produção de citocinas que podem promover inflamação crônica no trato gastrointestinal (NEURATH, 2014).

Fatores genéticos adicionais podem influenciar na interface entre microbiota e DII, como por exemplo, as células caliciformes produtoras de muco, em especial a mucina 2 (MUC2) presente nessa secreção tem um impacto significativo na composição da microbiota e na funcionalidade da barreira gastrointestinal, assim alterações na expressão de MUC2 ou a glicosilação favorecem o aparecimento de doenças intestinais, como DII e câncer de cólon (GKOUSKOU et al., 2014).

Vários estudos tem destacado um papel ativo para os membros da família receptor do tipo Toll (TLR) e o domínio de ligação da oligomerização de nucleótidos 2 (NOD2), como sensores chaves e respondedores aos padrões moleculares associados aos micro-organismos, os resultados decorrentes de mutações no NOD2 ganham destaque por serem associados com a DII em humanos (GKOUSKOU et al., 2014).

Quando a função do TLR e NOD2 está danificada nas células de Paneth, a capacidade de produção de fatores antimicrobianos que possui a finalidade de eliminar bactérias patogênicas também é afetada, resultando na mudança da composição da microbiota intestinal, sendo que outros fatores também influenciam este processo, como o uso frequente de antibióticos e hábitos pessoais, como a dieta (GKOUSKOU et al., 2014).

Os antígenos bacterianos, por exemplo, o lipopolissacarídeos (LPS) e o peptidoglicano (PGN), têm sido os mais estudados e servem de base para a tese de que os pacientes com DII reagem violentamente a seus próprios antígenos bacterianos, ou seja, não toleram sua própria microbiota intestinal. Os antígenos alimentares ganharam destaque por também serem agentes agressores, nesse grupo, incluem-se os chamados xenobióticos, que englobam a enorme gama de

antígenos alimentares representados pelos aditivos (corantes, antiaglutinantes) e conservantes presentes nos alimentos industrializados, que podem ser ingeridos em uma dieta normal (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

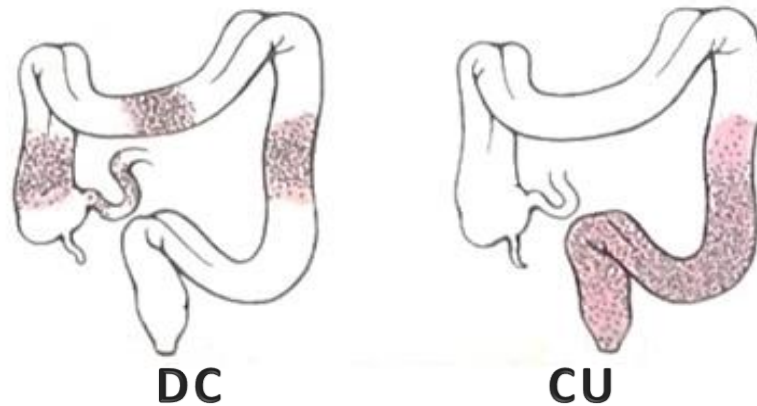
#### **4.4.1 Doença de Crohn e Colite Ulcerativa**

Na doença de Crohn é observado um tipo de inflamação intestinal descontínua que provoca ulceração na mucosa (CADWELL et al., 2010), pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal, mais comumente o íleo terminal ou o cólon (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011), (figura 4). Outro aspecto importante que caracteriza a doença é a inflamação transmural, ou seja, envolve toda a espessura da parede do intestino, e provoca a atrofia das vilosidades ileais, fibrose, hipertrofia do músculo liso e células nervosas da camada externa na parede intestinal, além da formação de agregados linfáticos e granulomas como resposta inflamatória (CADWELL et al., 2010). Vários órgãos e sistemas podem ser afetados pelas manifestações extra-intestinais e as complicações mais comuns são: estenose, formação de abscesso, fístula e câncer de colo (MATSUOKA; KANAI, 2015).

Parentes não afetados de pacientes com DC também apresentam disbiose, porém é uma disbiose diferente da observada em pacientes com DC. Além disso, foi reportado que a situação genética dos genes NOD2 e ATG18L, os quais são os dois maiores genes de suscetibilidade da DC, foram associados com alterações da microbiota intestinal (MATSUOKA; KANAI, 2015), sendo que o NOD2 regula a produção de citocinas pró-inflamatórias e a defesa inata contra patógenos microbianos (MITCHELL et al., 2006). Estes resultados sugerem que a disbiose é causada por fatores genéticos e ambientais, ao invés de ser uma consequência da inflamação (MATSUOKA; KANAI, 2015).

A colite ulcerativa é caracterizada por uma inflamação que é limitada ao cólon, inicia-se no reto de maneira contínua e frequentemente progride até a região periapendicular (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011), (figura 4), a inflamação é superficial, atingindo apenas a camada mucosa e submucosa. As principais complicações incluem importante sangramento, megacólon tóxico e ruptura do cólon (MATSUOKA; KANAI, 2015).

**Figura 4 – Locais do trato intestinal afetados pela doença de Crohn e a colite ulcerativa.**



Fonte: (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2000).

O quadro 1 a seguir, resume as manifestações clínicas, aspectos macroscópicos e microscópicos da doença de Crohn e da colite ulcerativa.

**Quadro 1 - Comparação entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.**

<b>Características</b>	<b>Doença de Crohn</b>	<b>Colite Ulcerativa</b>
<b>Manifestações clínicas</b>		
Início	Final da adolescência/ início da vida adulta	Início da vida adulta
Localização	Lesões dispersas por todo o trato gastrointestinal	Lesões contínuas do cólon, reto
Envolvimento retal	Raro	Frequente
Sintomas	Dor abdominal, febre, diarreia, hemorragia do cólon	Diarreia, hemorragia retal, cólicas
Distúrbios sistêmicos	Colangite esclerosante, colelitíase, amiloidose	Artrite, uveíte, eritema nodoso, colangite esclerosante
Associação ao tabagismo	Risco maior	Protetora?
<i>Loci</i> genéticos	Cromossomo 16	Desconhecidos
Risco de câncer de cólon	Levemente alto	Muito maior
Tratamento	Corticosteróides, ciclosporina, anticorpos anti-TNF	Corticosteróides, azatioprina
<b>Aspectos macroscópicos</b>		
Lesões “separadas”	Comuns	Ausentes
Parede espessada	Comum	Rara
Estenoses	Comuns	Raras

Fístulas	Comum	Ausente
Úlceras circunscritas	Comuns	Ausentes
Úlceras lineares confluentes	Comuns	Ausentes
Pseudopólipos	Ausentes	Comuns
<b>Aspectos microscópicos</b>		
Inflamação transmural	Comum	Rara
Fibrose da submucosa	Comum	Ausente
Fissuras	Comuns	Raras
Granulomas	Comuns	Ausentes
Abscessos e criptas	Raros	Comuns

Fonte: adaptado (HANSEL; DINTZIS, 2007).

#### 4.4.2 Epidemiologia

A origem da DII é complexa e ainda pouco esclarecida (CHU et al., 2016; GEREMIA et al., 2014), no entanto, pensa-se que a DII desenvolve-se em indivíduos geneticamente suscetíveis por uma resposta imune anormal contra os micro-organismos da microbiota intestinal (GEREMIA et al., 2014).

Em estudo retrospectivo realizado por Molodecky e colaboradores (2012), a maior prevalência de doença inflamatória intestinal em todo o mundo foi relatada no Canadá e na Europa, enquanto que a Ásia teve a menor prevalência de DII.

O impacto da DII nos Estados Unidos ultrapassa 1.5 milhões de pessoas, devido ao aumento no número de casos diagnosticados e as limitadas alternativas de tratamento (CHU et al., 2016).

A prevalência de DII é de cerca de 1 em 1000 pessoas na Europa, porém elevadas taxas de prevalência e incidência são observadas em países ocidentais e industrializados (GEREMIA et al., 2014). Além disso, diferenças geográficas foram associadas com alterações na microbiota (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

Segundo Bernstein e Shanahan (2008), durante a transição de um país em desenvolvimento para o desenvolvido, observa-se o brusco aumento na frequência de DII, sendo uma das linhas de evidências mais convincentes, que associam mudanças epidemiológicas com a mudança do estilo de vida ou influências

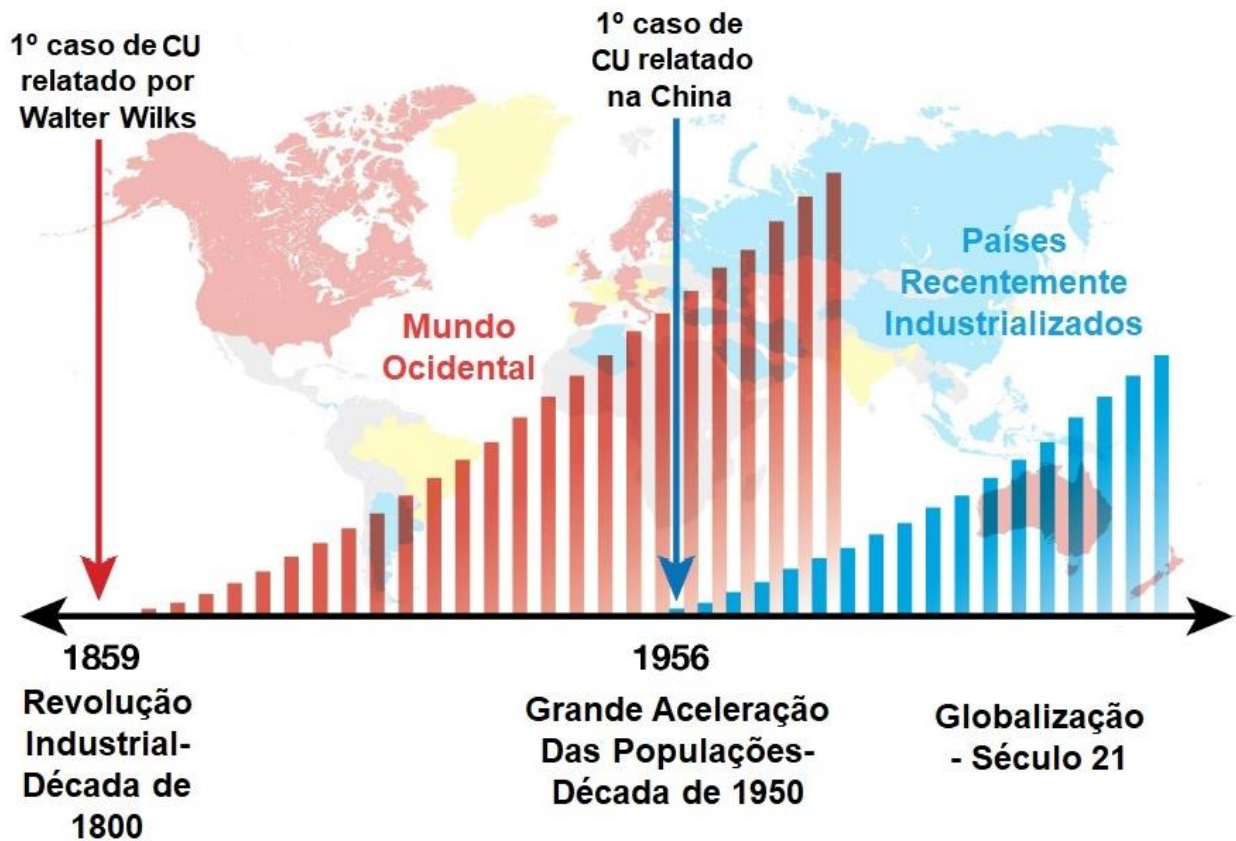
ambientais na sociedade moderna, em vista disso, a migração de pessoas entre um país de baixa para alta incidência de DII, não altera a incidência entre os imigrantes adultos, mas os descendentes de estrangeiros ou aqueles que migram durante a infância quando crescem em países desenvolvidos, parecem apresentar a mesma ou maior susceptibilidade que a população nativa de desenvolver esse tipo de doença.

Além disso, nos países desenvolvidos o uso de antibióticos tende a ser maior e estudos têm demonstrado que a microbiota pode não recuperar a sua diversidade completa após o tratamento com antibióticos, o que pode resultar na perda de micro-organismos que poderiam manter a inflamação sob controle (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

A doença de Crohn possui uma incidência de 3,1 a 20,2 de casos para 100.000 indivíduos por ano, enquanto que a colite ulcerativa apresenta incidência de 2,2 a 19,2 de casos para 100.000 indivíduos por ano, ambas acometem principalmente indivíduos entre 15 e 40 anos (MATSUOKA; KANAI, 2015). A DC afeta indivíduos em qualquer parte do mundo, porém existem grandes variações regionais quanto à sua prevalência, sendo mais frequente na Inglaterra, Estados Unidos e países escandinavos, a CU é mais frequente em alguns países do que em outros, entretanto em ambas a raça branca é a mais atingida (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2000; PARENTE et al., 2015).

A incidência de CU teve uma lenta elevação no final do século XIX e início do século XX em países ocidentais, a ileíte regional (ou doença de Crohn) entrou para o glossário médico em 1932, seguido da publicação de uma série de casos por Crohn e colaboradores. A década de 1950 foi considerada por ser o início da aceleração da civilização humana, representado pelo crescimento exponencial global da população. O rápido aumento da população foi impulsionado pelo progresso econômico, automação, produção acelerada de alimentos e pela alta utilização de recursos e energia. Igualmente, as incidências de CU e DC alcançaram níveis altíssimos em países ocidentais ricos durante os últimos 50 anos do século XX (figura 5) (KAPLAN; SIEW, 2017).

**Figura 5 – Tendência de crescimento da DII nos países industrializados desde o século XIX e nos países em industrialização desde o século XX.**



Fonte: Adaptado de (KAPLAN; SIEW, 2017).

Os dados de países em desenvolvimento como Coréia do Sul, China, Índia, Irã, Líbano, Tailândia e as Índias Ocidentais Francesas revelaram maiores taxas de incidência de colite ulcerativa em relação à doença de Crohn (BERNSTEIN; SHANAHAN, 2008).

Nas últimas décadas observou-se uma tendência na elevação do número de casos de DC em alguns países, como os da América Latina, esta inclinação pode ser atribuída ao aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico ou a um aumento real da população doente (PAPACOSTA et al., 2017).

No Brasil, em estudo retrospectivo realizado por Parente e colaboradores (2015) na região Nordeste do país, foi observado mais casos de CU do que a DC, predominando em indivíduos jovens antes dos 40 anos, com características étnicas miscigenadas e que dispunham de uma baixa renda anual. Contudo, elevados índices de DII também foram observados na região, o que sugerem que a doença está aumentando na América Latina, mesmo em áreas com características

geográficas, climáticas e socioeconômicas diferentes das particularidades encontradas na DII em algumas décadas atrás.

#### **4.5 Fatores de risco e microbiota na doença inflamatória intestinal**

A combinação de fatores de riscos genéticos e ambientais parece desencadear alterações na função da barreira epitelial, permitindo desse modo a translocação de antígenos do lúmen para dentro da parede intestinal, como por exemplo, antígenos bacterianos da microbiota comensal desencadeando uma resposta aberrante e excessiva de citocinas, leva a uma inflamação subclínica ou aguda da mucosa em pacientes geneticamente suscetíveis, que progridem posteriormente para uma inflamação crônica (NEURATH, 2014).

Por meio da análise da sequência RNA ribossomal 16S, amostras de mucosa de pacientes com DC e CU exibiram evidências de que a invasão da mucosa pelas bactérias do intestino ocorre na DII (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A história familiar é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, indivíduos de qualquer faixa etária podem ser afetados, porém o pico de incidência ocorre no início da vida adulta. Considera-se que o desenvolvimento da DII é o resultado de uma resposta inflamatória inapropriada e contínua frente aos micro-organismos comensais em indivíduos geneticamente suscetíveis (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011).

Fatores de risco genéticos e ambientais podem contribuir para o aparecimento da doença, por exemplo, o hábito de fumar é um fator de risco para o desenvolvimento de formas agressivas da doença de Crohn, em contrapartida, na colite ulcerativa o cigarro e apendicectomia são fatores protetores (MATSUOKA; KANAI, 2015).

O tipo de dieta de uma pessoa pode influenciar a microbiota residente do intestino, como por exemplo, o tipo de carne consumida, bem como o método de preparo (frito, assado ou cozido) (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A elevação dos Firmicutes em decréscimo dos Bacteroidetes e a baixa diversidade microbiana estão relacionadas com uma dieta altamente calórica ou a obesidade em humanos (GKOUSKOU et al., 2014).

O uso de antibióticos na infância apresenta um potente fator de risco nas investigações sobre DII (HVIID; SVANSTROM; FRISCH, 2014), considerando que essa ferramenta de tratamento não distingue entre micro-organismos patogênicos e da microbiota, a sua utilização altera negativamente a simbiose do intestino (ROUND; MAZMANIAN, 2009). O efeito em longo prazo da disbiose, desencadeada pelo uso excessivo de antibióticos pode resultar em superinfecções com bactérias resistentes, como *Clostridium difficile* e *Enterococcus* resistentes a vancomicina (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

No estudo observacional realizado por Hviid, Svanstrom e Frisch (2014), foi avaliada a possível relação entre o uso de antibióticos e DII na infância. Analisaram o histórico médico de crianças dinamarquesas nascidas entre 1995 a 2003, sendo pesquisado o uso de antibióticos e o diagnóstico de DII. Os resultados obtidos de 577.627 crianças mostraram que a DII foi diagnosticada em 117 pacientes, sendo 50 casos de DC e 67 casos de CU e que o uso de antibióticos aumenta o risco de desenvolver DII, porém essa associação parece ser um efeito restrito a DC, principalmente em crianças que receberam terapias prolongadas e diversas exposições aos antibióticos.

A observação mais consistente da alteração na microbiota intestinal em pacientes com DII é a redução dos *Firmicutes* e o aumento de *Proteobacteria* (MATSUOKA; KANAI, 2015). Estudos com modelos experimentais para colite ulcerativa revelaram um aumento significativo de alguns membros das famílias como *Bacteroidaceae* e *Clostridium* spp., em particular de *Bacteroides distasonis* e *Clostridium ramosum* (GKOUSKOU et al., 2014).

Na pesquisa de Gevers e colaboradores (2014), foram avaliados 1.321 amostras, incluindo biopsias de tecido ileal (630) e retal (387) e 304 amostras fecais, submetidos à análise do microbioma utilizando o sequenciamento RNA ribossomal 16S. Na doença de Crohn as espécies de bactérias que apresentaram aumento foram: *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus parainfluenzae* (Pasteurellaceae), *Veillonella parvula*, *Eikenella corrodens* (Neisseriaceae), e

*Gemella moribillum*, em contrapartida, as espécies em que foi observado redução foram: *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides caccae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium dentum*, *Blautia hansenii*, *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium nexile*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus torques*, *Clostridium bolteae*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis* e *Coprococcus comes*.

Os resultados obtidos por Eckburg e Relman (2006) foram semelhantes em um estudo preliminar utilizando a técnica RNA ribossomal 16S, no qual, identificaram mais sequências de RNA associadas ao filo Proteobacteria, principalmente *Escherichia coli* e *Pseudomonas*, em amostras de tecido do cólon de pacientes com DC do que nos indivíduos com colite ulcerativa e controles.

Alguns resultados sobre disbiose na DII são diferentes entre os estudos, pois existem variações quanto ao tipo de amostra, método de investigação, perfil dos pacientes e o uso de medicamentos (MATSUOKA; KANAI, 2015).

Uma maior prevalência de micro-organismos patogênicos na DII tem sido observada, no entanto, nenhum destes foi identificado como fator desencadeador. Estudos apontam que o distúrbio na comunidade microbiana intestinal pode ser o responsável pela patogênese da DII (WANG et al., 2014).

A análise metagenômica de 124 indivíduos revelou que apenas 0,1% dos genes microbianos nas fezes são de origem eucariota e viral, o que é consistente com estudos recentes do microbioma intestinal, que representavam 0,03% da microbiota fecal (WANG et al., 2014).

O microbioma é outra área de pesquisa relativamente inexplorada (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015), poucos estudos têm examinado a função dos fungos especificamente como desencadeador da inflamação na doença inflamatória intestinal (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017).

Na DC, a comunidade de fungos do intestino apresenta uma elevação na diversidade em amostras de biópsia do cólon e íleo se comparada com os controles saudáveis. Em pacientes pediátricos com DC, cinco espécies de fungos são associadas com essa doença, dentre elas: *Saccharomyces cerevisiae*, *Calvispora*

*lusitaniae*, *Cyberlindnera jadinii*, *Candida albicans*, e *Kluyveromyces marxianus* (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017; MIYOSHI; CHANG, 2017).

Amostras de biopsia da mucosa do cólon de pacientes com DC tem significativamente mais bacteriófagos do que os controles (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017), pois essa população também responde a fatores ambientais, como dieta e exposição a antibióticos, conhecidos por serem fatores de risco na DII (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015).

Contudo, devido à escassez de informações sobre o papel funcional de fungos, vírus e arqueobactérias, mais estudos são necessários para compreender como mudanças nessas populações podem resultar em DII (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017).

O contínuo progresso em estudos sobre a patogênese da DII proporcionará maior precisão no diagnóstico, prognóstico e nas ferramentas terapêuticas, além de elucidar os fatores imunológicos e microbianos que são importantes na manutenção da homeostase (ECKBURG; RELMAN, 2007).

#### **4.5.1 Índice de disbiose microbiana**

O índice de disbiose microbiana (MD-index) foi proposto por Gevers e colaboradores (2014), na tentativa de utilizar a disbiose como ferramenta de diagnóstico. Tal elaboração utilizou 447 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com DC e um grupo controle de 221 indivíduos sem a doença.

O MD-index é calculado pelo logaritmo da [abundância total dos organismos elevados na DC] em relação à [abundância total dos organismos reduzidos na DC]. Este marcador mostrou uma correlação positiva como a gravidade clínica da doença e uma relação negativa com a diversidade de espécies, portanto, quando as manifestações clínicas são graves observa-se uma acentuada redução na diversidade de espécies, a favor da disbiose mais extrema. O MD-index também foi significativamente maior naqueles pacientes positivos para dois ou mais marcadores sorológicos ou de citocinas, sendo útil para prever a gravidade da doença em seis meses (GEVERS et al., 2014).

Na DC existe a formação de úlceras profundas que são relacionadas com piores resultados a longo prazo na doença. A prevalência de úlceras profundas no cólon ou íleo dos pacientes foi calculada em 42%, nesses indivíduos observou-se a elevação de *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* e *Rothia mucilaginosa*. Estudos mais aprofundados serão necessários para determinar se algum destes micro-organismos pode ser considerado agente causador envolvido nas ulcerações dos pacientes com DII ou simplesmente estão adaptados a viver nesse ambiente alterado (GEVERS et al., 2014).

Uma das bactérias consideradas marcadores de saúde é o *Faecalibacterium prausnitzii* por apresentar características anti-inflamatórias. A redução na abundância desta espécie no íleo tem sido associada, com altas taxas de reincidência da inflamação seis meses após procedimento cirúrgico (GEVERS et al., 2014).

Este trabalho incentiva novos esforços para utilizar o perfil microbiano como ferramenta de diagnóstico ou biomarcador para a atividade da doença, prognóstico e resposta ao tratamento (MATSUOKA; KANAI, 2015).

#### **4.6 Animais “germ-free”**

A microbiota tem o potencial de exercer respostas pró e anti-inflamatórias, portanto, a composição da comunidade bacteriana no intestino pode estar intimamente interligada com um bom funcionamento do sistema imunológico, contudo, se algumas bactérias modulam positivamente o sistema imunológico, a ausência desses micro-organismos poderia resultar em alguma doença? (ROUND, 2009).

Estudos comparativos entre animais “germ-free” (GF) e os selvagens, mostraram a importância da microbiota intestinal não apenas como fator regulador no desenvolvimento da resposta imune, mas também para a manutenção da homeostase imunológica (BERNSTEIN; SHANAHAN, 2008). Animais criados nessas condições especiais são mais suscetíveis a infecções por específicas bactérias, vírus e parasitas (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

Outras evidências quanto à importância da microbiota intestinal na imunidade, mostrou que animais crescidos em ambiente livre de germes exibem um atraso na estimulação de respostas celulares e sorológicas, mas também demonstram redução na resposta imune contra a microbiota intestinal. Além disso, a ausência de microbiota intestinal também leva a defeitos na resposta imune, com redução no número de células T CD4+ e nos níveis sistêmicos de anticorpos (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A colonização microbiana do intestino tem uma repercussão importante no sistema nervoso, camundongos GF, criados em condições estéreis ou camundongos empobrecidos de microbiota intestinal por meio de antibióticos orais de amplo espectro, exibem alterações de comportamento e nas neuropatologias, quando comparados aos controles colonizados, estas alterações são relevantes para o desenvolvimento neurológico, psiquiátrico e as desordens neurodegenerativas (FUNG; OLSON; HSIAO, 2017).

Pesquisas utilizando animais GF mostram que os micro-organismos não são absolutamente essenciais a vida animal. Entretanto, as mesmas pesquisas mostram que animais GF apresentam um sistema imune subdesenvolvido e são extremamente suscetíveis a infecções e doenças graves, e também requerem mais calorias e vitaminas em sua alimentação do que os animais normais (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Diversos estudos nos últimos anos utilizando modelos de animais isentos de germes e com genes deletados, demonstraram o papel da microbiota intestinal normal como fator de estimulação imunitária em indivíduos geneticamente suscetíveis, e possivelmente a associação com defeitos estruturais do epitélio intestinal (alteração da barreira mucosa), em vez de o mesmo efeito ser provocado por um agente infeccioso externo (BRASILEIRO FILHO, 2006).

Observou-se em modelos experimentais de DII que o tratamento com antibióticos ou a criação de animais livres de micro-organismos, reduziu significativamente a inflamação intestinal e o desenvolvimento de câncer (GKOUSKOU et al., 2014). Segundo Lane, Zisman e Suskind (2017), animais GF não desenvolvem colite sem a introdução de bactérias do intestino para induzir a inflamação.

Algumas linhas de pesquisa sugerem que grupos específicos de bactérias do intestino podem ter um efeito protetor contra DII, por exemplo, a manifestação de colite é mais grave após o tratamento com agente indutor de inflamação em modelos de camundongos GF do que nos criados convencionalmente (KOSTIC; XAVIER; GEVERS, 2014).

Os animais livres de germes quando comparados com animais criados convencionalmente ou animais livres de germes que receberam uma microbiota de um camundongo selvagem, demonstraram que a microbiota intestinal desempenha um papel-chave na maturação dos componentes inatos e adaptativos do sistema imune, mas também é um fator desencadeador essencial no desenvolvimento da DII em animais que contém mutações em genes associados ao risco de doenças em humanos e que os componentes da superfície de certos membros da microbiota intestinal podem modificar especificamente a atividade do sistema imune para aliviar ou impedir a DII (KASPER; FAUCI, 2015).

Como por exemplo, na DC a composição da microbiota intestinal apresenta um aumento na concentração de bactérias invasivas, especialmente a *Escherichia coli*, e uma diminuição no número de agentes protetores como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Faecalibacterium prausnitzii*, os quais apresentam propriedades anti-inflamatórias (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

#### **4.7 Diagnóstico**

O diagnóstico de DII baseia-se na história clínica e exame físico do paciente, complementados com resultados de exames endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos (BAUMGART; SANDBORN, 2007), porém a distinção entre a DC e a CU, pode ser complicada em alguns pacientes devido a achados inespecíficos nos espécimes de biopsia e a própria evolução do quadro clínico (HANSEL; DINTZIS, 2007).

Nenhuma característica isoladamente pode fechar o diagnóstico de DII, porém em alguns casos mesmo a união dos achados clínicos e laboratoriais, não é possível a determinação precisa entre doença de Crohn e colite ulcerativa, sendo

assim, cerca de 5-20 % dos pacientes são classificados no quadro de portadores de colite não classificada (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015).

Aproximadamente 1% dos pacientes que apresentam diarreia crônica precisam de investigações aprofundadas, vários diagnósticos podem ser considerados nos pacientes com suspeita de DII, como: espiroquetoses, síndrome inflamatória intestinal pós-infecção, infecções mistas por *Clostridium difficile* e *Campylobacter* sp., uso de medicamentos, colite alérgica associada a resposta eosinofílica, principalmente em crianças, antes de diagnosticar a CU e DC é fundamental a investigação de diarreias infecciosas e imunológicas (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015).

Combinar os diferentes aspectos da fisiopatologia da DII pode permitir desenvolver uma compreensão mais abrangente da doença, promovendo avanços no diagnóstico e na terapia (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011).

#### **4.7.1 Exames laboratoriais**

Os marcadores empregados para o monitoramento da atividade da doença, como por exemplo, a velocidade de hemossedimentação (VHS), contagem de leucócitos séricos, proteína C reativa (PCR), calprotectina e lactoferrina fecais são exames acessíveis e de baixo custo, embora sejam muito inespecíficos (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Dentre os marcadores fecais, a lactoferrina, calprotectina e a elastase polimorfonuclear são as proteínas derivadas de neutrófilos capazes de diferenciar a doença em atividade ou remissão, sendo produzidas na mucosa intestinal na existência de um processo inflamatório. Esses parâmetros não superam os achados endoscópicos, mas apresentam melhor acurácia quando comparados ao PCR (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Níveis altos de calprotectina em pacientes com DII, especialmente na DC, são resultantes do aumento da infiltração de neutrófilos na túnica mucosa intestinal e a transmigração para o lúmen intestinal (PAPACOSTA et al., 2017).

Os marcadores sorológicos ganharam importância ao longo dos anos, como ferramentas de prognóstico e resposta terapêutica. Os mais conhecidos são: anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) e o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

O ASCA é comumente encontrado na doença de Crohn (50-60%) e pouco frequente na colite ulcerativa, em contrapartida, o ANCA é mais observado na CU (60-70%) do que na DC (10-40%) (ODZE, 2003; BAUMGART; SANDBORN, 2007), contudo a utilização desses marcadores precisa de maiores investigações (BAUMGART; SANDBORN, 2007).

#### **4.7.2 Procedimentos endoscópicos**

Avanços nos métodos de diagnóstico e a propagação do conhecimento sobre DII entre médicos e a população podem ter contribuído para o aumento na incidência da DII durante o século XX. Além disso, a maior utilização da colonoscopia em países em desenvolvimento possibilitou a diferenciação entre DC e CU, diagnosticando mais casos de DC (MOLODECKY et al., 2012).

A endoscopia é uma ferramenta crucial no controle da DII (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012), sendo um exame de diagnóstico bem estabelecido e amplamente empregado (PANES et al., 2013). Este exame é valioso no diagnóstico inicial para diferenciação entre DC e CU, e no acompanhamento do quadro clínico (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012).

Dentre as ferramentas endoscópicas, a colonoscopia permanece como excelente método de diagnóstico, e desempenha funções importantes, por exemplo, contribui para o diagnóstico, permite a avaliação da extensão e atividade da doença, monitora o desenvolvimento de displasia ou neoplasia, e serve como tratamento endoscópico (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012).

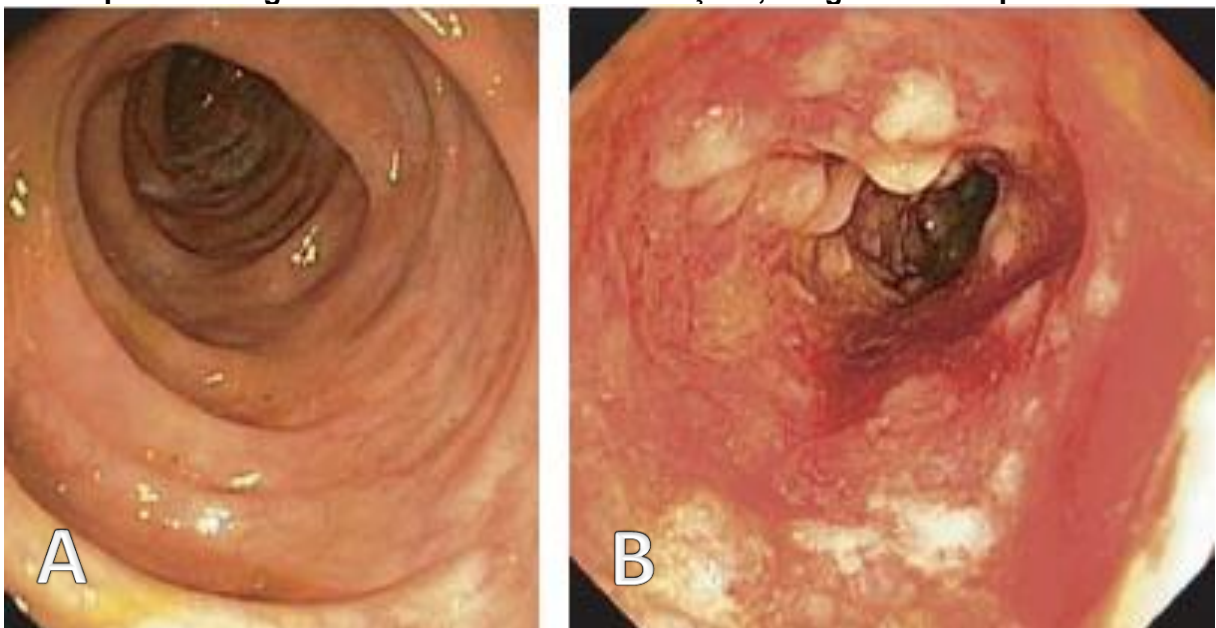
A DC pode afetar segmentos do intestino delgado além do alcance da ileocolonoscopia, algumas complicações da doença acabam dificultando a visualização do trato gastrointestinal pela endoscopia, como estenose e lesões na mucosa intestinal ou na região perianal (incluindo fístulas e abscessos) (PANES et al., 2013).

A cápsula endoscópica é uma câmara em formato de pílula, ingerida pelo paciente, sendo um método não invasivo, bem tolerado (MARANHAO; VIEIRA; CAMPOS, 2015; PAPACOSTA et al., 2017) e de boa acurácia na visualização do duodeno distal, jejuno e íleo. Geralmente é utilizada quando a endoscopia falha no diagnóstico de pacientes com alta suspeita de DC (MARANHAO; VIEIRA; CAMPOS, 2015).

As técnicas de imagem complementam a avaliação endoscópica, por exemplo, imagens de cortes transversais na DC permitem detectar e determinar o estágio de processos inflamatórios, obstruções e formação de fístulas, além de ser um recurso diferenciador na suspeita de CU com presença de inflamação descontínua na endoscopia, o que é normalmente observado na DC (PANES et al., 2013).

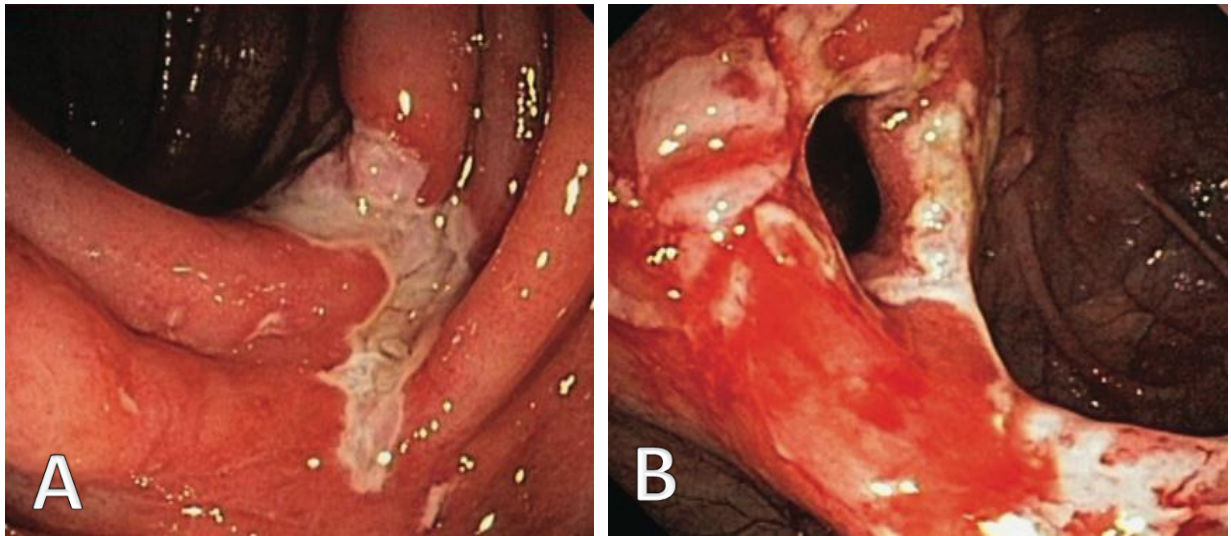
Na endoscopia da fase ativa da CU podemos visualizar eritema, perda do padrão vascular devido ao edema, granulomas na mucosa, fragilidade da mucosa, sangramento espontâneo das erosões e ulceração, exemplificado na figura 6. Na DC, a inflamação é irregular e as lesões aparecem saltadas, ou seja, existem áreas inflamadas intercaladas com a mucosa normal (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012), figura 7.

**Figura 6 – Colite Ulcerativa, (A) Cólon transverso de paciente em remissão, mudanças típicas pós-inflamatória, como a perda do padrão vascular. (B) Cólon descendente com superfície irregular devido a extensas ulcerações, sangramento espontâneo.**



Fonte: (BAUMGART; SANDBORN, 2007).

**Figura 7 – Doença de Crohn, (A) Lesão ulcerada longitudinal cercada de mucosa normal. (B) Deformidade da válvula ileocecal e a presença de úlceras e processo inflamatório concomitantes em áreas de mucosa endoscopicamente normal no ceco.**



Fonte: (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

#### 4.8 Tratamento

As estratégias terapêuticas utilizadas em pacientes com DII incluem intervenções nos hábitos e estilo de vida, além dos medicamentos e em casos mais graves o tratamento cirúrgico. O plano de tratamento inclui corticoesteróides; agentes imunossupressores/imunomoduladores; terapias biológicas, como o anti-TNF (GEREMIA et al., 2014); aminossalicilatos, em especial a mesalazina, e antibióticos (PAPACOSTA et al., 2017).

O tratamento farmacológico possui a finalidade de induzir e manter a fase de remissão da doença, evitar as complicações e proporcionar qualidade de vida ao paciente (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Outros mecanismos podem ser usados para manipular a microbiota intestinal com o propósito de prevenir e tratar as doenças gastrointestinais, como os prebióticos, probióticos e simbióticos, estes agentes influenciam positivamente as interações da microbiota com o sistema imune e o epitélio intestinal (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

Os prebióticos são produtos não digeríveis, frequentemente oligossacarídeos, tais como, inulina, fruto-oligossacarídeo e galacto-oligossacarídeos, que podem ser encontrados naturalmente em muitos alimentos ricos em fibras, incluindo algumas

frutas, vegetais e grãos. Desempenham o papel de estimular o crescimento e a atividade de bactérias que utilizam carboidratos, como *Bifidobacteria* e bactéria ácido-lática, como produto resultante do metabolismo dessas bactérias, os ácidos orgânicos liberados proporcionam um ambiente antibacteriano, o qual se assemelha ao ambiente intestinal de lactentes, inibindo enteropatógenos (LEITE et al. , 2014).

O termo simbiótico refere-se a suplementos que contém a combinação de prebióticos e probióticos atuando sinergicamente (LEITE et al. , 2014).

Utilizar a dieta para moldar a microbiota intestinal é um método em grande parte inexplorado, que tem o potencial de melhorar o funcionamento do trato gastrointestinal (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

#### 4.8.1 Probióticos

Os probióticos são micro-organismos viáveis que proliferam no intestino e exercem efeitos positivos na saúde intestinal (HOLD et al., 2014), figura 8. Algumas espécies utilizadas são *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii* e *Enterococcus faecium* (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011), normalmente não patogênicos e que possuem a capacidade de diminuir a adesão e conseqüentemente a invasão de patógenos na mucosa, pelo bloqueio de sítios de ligação e favorecendo a liberação de substâncias antimicrobianas no intestino (HOLD et al., 2014).

**Figura 8 – Alimentos e suplementos probióticos disponíveis comercialmente nos Estados Unidos e alguns disponíveis no Brasil.**



Fonte: (MADIGAN et al., 2016).

Os probióticos conseguem prevenir a infecção entérica por agentes altamente patogênicos, reprimir a diarreia associada aos antibióticos (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011), reduzir as bactérias putrefativas e seus metabólitos associados com alterações malignas no intestino (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011; ROUND; MAZMANIAN, 2009), quando administrados em concentrações adequadas (SERBAN, 2015).

Os prebióticos conseguem estimular o crescimento de certas bactérias como, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium bifidum*, os quais fazem parte da microbiota benéfica e são capazes de produzir ácidos graxos de cadeia curta (acetato e butirato) promovendo assim, a redução do pH intestinal, essa condição e a competição por nutrientes e espaço retardam a colonização de bactérias nocivas (HOLD et al., 2014; BRINGIOTTI et al., 2014).

A administração de *Lactobacillus casei* DG mostrou ser capaz de modificar a microbiota e reduzir os produtos da inflamação no intestino de pacientes com colite ulcerativa (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011).

A modulação da microbiota com a administração de probióticos, como o VSL#3, uma combinação com altas concentrações de diversas espécies bacterianas (MIELE et al., 2009), como cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus salivarous*, tem mostrado efeitos benéficos em vários modelos de camundongos de colite e em humanos acometidos pela DII (GKOUSKOU et al., 2014).

Em estudo realizado por Miele e colaboradores (2009), 29 pacientes pediátricos recém-diagnosticados com CU foram randomizados para receberem tanto VSL#3 quanto um placebo, em associação com o tratamento concomitante de corticoesteróides e mesalazina. Os resultados sugerem que a associação de VSL#3 na terapia convencional foi mais eficiente na indução da remissão em pacientes com CU ativa, sendo que apenas 21,4% dos pacientes tratados com VSL#3 em comparação com o placebo 73,3% tiveram recidiva da doença dentro de um ano após o tratamento com o probiótico.

A população pediátrica é muito útil para pesquisa sobre microbiota intestinal e DII, pois a maioria desses pacientes ainda não recebeu tratamento e apresentam um diagnóstico recente (OREL; TROP, 2014).

Sood e colaboradores (2009) realizaram um ensaio randomizado com 147 pacientes adultos com leve a moderada CU, os indivíduos foram separados em grupo placebo e os tratados com VSL#3, duas vezes ao dia por 12 semanas. Na sexta semana, o grupo tratado com VSL#3 apresentou redução em mais de 50% da atividade da CU, se comparados com o grupo placebo. Na última semana de avaliação, 33 pacientes do grupo VSL#3 (42,9%) alcançaram a fase de remissão em comparação a 11 pacientes do grupo controle (15,7%). O estudo mostrou que o VSL#3 é seguro e efetivo na obtenção de respostas clínicas e remissão em pacientes com leve e moderada CU.

Resultados semelhantes foram obtidos por Tursi e colaboradores (2010), analisando 144 pacientes com leve a moderada CU, tratados por oito semanas com VSL#3. O VSL#3 foi capaz de melhorar o sangramento retal e induzir a remissão em pacientes com recaídas na CU após o período de tratamento. Neste estudo também foi possível observar que os probióticos apresentam uma atividade sinérgica com os aminossalicilatos, pois essa associação acelerou a remissão e auxiliou na redução dos sintomas, melhorou a aparência endoscópica e avaliação histológica da mucosa dos pacientes.

A eficácia dos probióticos foi mais estudada em pacientes com CU do que DC (MATSUOKA; KANAI, 2015), porém dentre os probióticos, somente altas doses de VSL#3 pode ser útil como adjuvante no tratamento de CU ativa. Contudo, os dados disponíveis atualmente são limitados e controversos sobre a eficácia de prebióticos e simbióticos na DII (SERBAN, 2015).

Ao considerar o uso de probióticos na prática clínica, um importante aspecto deve ser levado em consideração, já que os probióticos não são iguais e sua eficácia depende das espécies bacterianas utilizadas, da dosagem e a condição clínica do paciente (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015; JIANG et al., 2017).

#### **4.8.2 Transplante de microbiota fecal**

O transplante fecal pode ser uma alternativa efetiva no tratamento de casos refratários e recorrentes de infecção por *Clostridium difficile* (DUPONT, A.; DUPONT, H., 2011; GKOUSKOU et al., 2014). Os transplantes fecais visam à recuperação da

microbiota intestinal de um paciente doente, sendo que o transplante provém de um indivíduo saudável, geralmente de um membro da família (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MATSUOKA; KANAI, 2015).

Em estudo comparativo entre transplante de microbiota fecal (FMT) e antibióticos na infecção recorrente por *Clostridium difficile*, demonstrou que a resolução da diarreia associada a esse patógeno foi observada em 13 dos 16 pacientes (81%) analisados no grupo FMT, quando comparados com quatro dos 13 pacientes (31%) do grupo que utilizou o antibiótico (MATSUOKA; KANAI, 2015).

Diversos ensaios têm mostrado que as terapias de correção da disbiose, incluindo o transplante de microbiota fecal e probióticos são promissores na DII (MATSUOKA; KANAI, 2015).

No ensaio realizado por Kunde e colaboradores (2013), dez pacientes pediátricos de leve a moderada CU foram selecionados para receber enemas fecais frescos diariamente por cinco dias, os dados foram coletados durante o tratamento e semanalmente, por quatro semanas após o transplante. Um dos indivíduos apresentou intolerância com perda imediata dos enemas por três dias consecutivos, porém os demais pacientes tiveram uma boa resposta, pois conseguiram reter em média por dez horas os enemas fecais. Os resultados obtidos revelaram que o FMT sob a forma de enema fecal é viável e bem tolerado por crianças e jovens adultos com CU, e que os eventos adversos foram considerados de leves a moderados e aceitáveis pelos pacientes, indicando eficácia no tratamento de CU.

Entretanto, os resultados obtidos por Algenberger e colaboradores (2013) não foram similares. Este estudo analisou cinco pacientes com moderada a grave CU e refratários a terapia padrão, que receberam o FMT via sonda nasojejunal e enema, também foi analisado usando sequenciamento RNA ribossomal 16S a comunidade bacteriana fecal, em vários pontos de tempo até 12<sup>a</sup> semana após o tratamento. Os pacientes deste ensaio apresentaram febre e elevação transitória nos níveis de proteína C reativa, sendo que apenas um indivíduo teve resposta clínica positiva depois de 12 semanas. Alguns filos foram identificados como indicadores de gravidade da doença e sucesso do FMT, como a elevação de *Enterobacteriaceae* perante a repressão de *Lachnospiraceae*.

Uma possível justificativa para a divergência nos dados é que determinados grupos de pacientes com CU, mas não todos, podem se beneficiar com o FMT, tais como, indivíduos induzidos à remissão por terapia médica convencional ou aqueles com a doença considerada leve, podem ser candidatos mais prováveis para futuros testes com esse tipo de tratamento. Além disso, pacientes com doenças crônicas graves podem requerer infusões repetidas de FMT para induzir a remissão da doença (ALGENBERGER et al., 2013).

Embora estudos menores tenham mostrado a potencial eficácia do FMT na CU, dois grandes ensaios randomizados demonstraram que essa associação tem pouco ou nenhum benefício. Atualmente, os dados são insuficientes para apoiar o uso de FMT no tratamento da DC, devido aos poucos ensaios existentes e o número reduzido de pacientes analisados. O papel da FMT deve ser melhor compreendido para verificar a real eficácia na indução e manutenção da fase de remissão em pacientes com DII (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017).

O FMT pode envolver riscos como potencializar a translocação bacteriana e a sepse em pacientes com a função da barreira mucosa defeituosa, além de aumentar o risco da transferência de perfis indesejáveis, levando em consideração as numerosas associações da microbiota intestinal com diversas doenças, este fato tem importante relevância na DII, pois a transferência de um perfil negativo em pacientes com alta suscetibilidade de desenvolver câncer de cólon devido à inflamação pode acarretar em um risco adicional na carcinogênese (SHEEHAN; MORAN; SHANAHAN, 2015).

Estudos mostram que os perfis obeso e magro podem ser induzidos em camundongos GF, pela transferência da microbiota fecal de doadores humanos (COX et al., 2014; PETROF; KHORUTS, 2014; LACH et al., 2017).

Por tal motivo, os doadores em potencial devem ser testados para verificar infecções, como as transmitidas pelo sangue (Sífilis, HIV, vírus da Hepatite B e C) e as entéricas (*Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:57 e parasitoses), e preferencialmente não ser portador de nenhuma desordem gastrointestinal, síndrome metabólica, doenças alérgicas ou auto-imunes, problemas neurológicos ou psiquiátricos (PETROF; KHORUTS, 2014).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal pode não ser o único fator desencadeador das doenças inflamatórias intestinais, mas é indiscutível a sua contribuição dentre os demais fatores.

A interação entre os micro-organismos e o corpo humano é extremamente complexa, envolvendo diversos fatores para desenvolvimento, manutenção e progressão de doenças.

A observação mais consistente da alteração na microbiota intestinal em pacientes com DII é a redução do filo Firmicutes e o aumento do filo Proteobacteria.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Clara; CHO, Judy H. Inflammatory Bowel Disease. **The New England Journal of Medicine**, Inglaterra, v. 361, n. 21, p. 2066-2078, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923578>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

ALGENBERGER, Sieglinde et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation. **The American Journal of Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 108, n. 10, p. 1620-1630. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060759>>. Acesso em: 27 set. 2017.

BAUMGART, Daniel C.; SANDBORN, William J. Inflammatory bowel diseases: clinical aspects and established and evolving therapies. **The Lancet**, Inglaterra, v. 369, p. 1641-1657, mai. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499606>>. Acesso em: 10 jul. 2017.

BAUMGART, Daniel C.; SANDBORN, William J. Crohn's Disease. **The Lancet**, Inglaterra, v. 380, p. 1590-1605, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914295>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

BERNSTEIN, Charles N; SHANAHAN, Fergus. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. **Gut – BMJ Journal**, v. 57, n. 9, p. 1185-1191, set. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515412>>. Acesso em: 9 ago. 2016.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1472 p.

BRINGIOTTI, Roberto et al. Intestinal microbiota: the explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, Estados Unidos, v. 5, n. 4, p. 550-559, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231519/>>. Acesso em: 9 ago. 2016.

BROOKS, Geo. F. et al. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014. 864 p.

CADWELL, Ken et al. Virus-Plus-Susceptibility Gene Interaction Determines Crohn's Disease Gene Atg16L1 Phenotypes in Intestine. **Cell Press**, Estados Unidos, v. 141, p. 1135-1145, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602997>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

CARDOZO, Wilton Schmidt; SOBRADO, Carlos Walter. **Doença inflamatória intestinal**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2015. 74 p.

CHU, Hiutung et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Science**, Estados Unidos, v. 352, n. 6289, p. 1116-1120, mai. 2016. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/352/6289/1116>>. Acesso em: 3 ago. 2017.

COX, Laura M. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. **Cell**, Estados Unidos, v.158, n. 4, p. 705-721, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126780>>. Acesso em: 1 set. 2017.

DUPONT, Andrew W.; DUPONT, Herbert L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. **Nature Reviews**, Estados Unidos, v. 8, p. 523-531, ago./set. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844910>>. Acesso em: 31 out. 2016.

ECKBURG, Paul B.; RELMAN, David A. The Role of Microbes in Crohn's Disease. **Clinical Infectious Diseases**, Inglaterra, v.44, n. 2, p. 256-262, jan. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173227>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

FUNG, Thomas C; OLSON, Christine A; HSIAO, Elaine Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. **Nature**, California, v. 20, n. 2, p. 145-155, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28092661>>. Acesso em: 7 ago. 2017.

GEREMIA, Alessandra et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews**, Inglaterra, v. 13, n. 1, p. 3-10, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774107>>. Acesso em: 3 ago. 2017.

GEVERS, Dirk et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. **Cell Host Microbe**, Estados Unidos, v. 15, n. 3, p. 382-392, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629344>>. Acesso em: 16 dez. 2017.  
GKOUSKOU, Kalliopi K. et al. The gut microbiota in mouse models of inflammatory bowel disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Grécia v. 4, n. 28, p. 1-8, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616886>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

HANSEL, Donna E.; DINTZIS, Renee Z. **Fundamentos de Rubin patologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 900 p.

HOLD, Georgina L. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, Estados Unidos, v. 20, n. 5, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574795>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

HVIID, Anders; SVANSTROM, Henrik; FRISCH, Morten. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. **Gut**, Estados Unidos, v. 60, n. 1, p. 49-54, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966024>>. Acesso em: 27 set. 2017.

JIANG, Chunmei et al. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, Estados Unidos, v. 58, n. 1, p. 1-15, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372330>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

KAPLAN, Gilaad G.; SIEW, C. Ng. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 152, n. 2, p. 313-321, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793607>>. Acesso em: 23 set. 2017.

KASPER, Dennis L.; FAUCI, Anthony S. **Doenças infecciosas de Harrison**. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2015. 1166 p.

KHOR, Bernard; GARDET, Agnes; XAVIER, Ramnik J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, Estados Unido, v. 474, p. 307-317, jun. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677747>>. Acesso em: 17 jul. 2017.

KOSTIC, Aleksandar D.; XAVIER, Ramnik J.; GEVERS, Dirk. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 146, n. 6, p. 1489-1499, mai. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560869>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

KUNDE, Sachin et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Estados Unidos, v. 56, n. 6, p. 597-601, jun. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542823>>. Acesso em: 27 set. 2017.

LACH, Gilliard et al. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, Brasil, v. 29, n. 1, p. 1-19, 2017. Disponível em: <<https://www.seer.furg.br/vittalle/article/view/6413>>. Acesso em: 17 ago. 2017.

LANE, Erin R.; ZISMAN, Timothy L.; SUSKIND, David L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. **Journal of Inflammation Research**, Reino Unido, v. 10, n. 10, p. 63-73, jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28652796>>. Acesso em: 17 ago. 2017.

LEITE, Luciana et al. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**, Brasil, v. 5, n. 2, p. 54-61, abr./jun. 2014. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1884>>. Acesso em: 17 ago. 2017.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2016. 788 p.

MADIGAN, Michael T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2016. 1006 p.

MARANHAO, Débora Davalos de Albuquerque; VIEIRA, Andrea; CAMPOS, Tércio de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 103, n. 1, p. 9-15, jan./fev. 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2015/v103n1/a4920.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

MATSUOKA, Katsuyoshi; KANAI, Takanori. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. **Seminars in Immunopathology – Springer**, Inglaterra, v. 37, n. 1, p. 47-55, jan. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00281-014-0454-4>>. Acesso em: 14 jul. 2017.

MIELE, Erasmo et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. **The American Journal of Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 104, n. 2, p. 437-443, fev. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174792>>. Acesso em: 27 set. 2017.

MITCHELL Richard N. et al. **Fundamentos de patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 829p.

MIYOSHI, Jun; CHANG, Eugene B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. **Translational Research**, Estados Unidos, v. 179, p. 38-48, jan. 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524416300950>>. Acesso em: 1 set. 2017.

MOLODECKY, Natalie A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 142, p. 46-54, jan. 2012. Disponível em: <[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)01378-3/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)01378-3/abstract)>. Acesso em: 13 jul. 2017.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway**. 8. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014. 888 p.  
NEURATH, Markus F. Cytokines in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, Estados Unidos, v. 14, n. 5, p. 329-342, mai. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751956>>. Acesso em: 13 jul. 2017.

ODZE, Robert. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. **Modern Pathology**, Estados Unidos, v. 16, n. 4, p. 347-358, jan. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692200>>. Acesso em: 19 set. 2017.

OREL, Rok; TROP, Tina Kamhi. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, Estados Unidos, v. 20, n. 33, p. 11505-11524, set. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155344/>>. Acesso em: 11 ago. 2017.

PALMA, Giada De et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. **Science Translational Medicine**, Estados Unidos, v. 9, n. 379, p. 1-14. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251905>>. Acesso em: 11 ago. 2017.

PANES, J. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. **Journal of Crohn's and Colitis**, Barcelona, v. 7, n. 7, p. 556-585, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583097>>. Acesso em: 10 set. 2017.

PAPACOSTA, Nicolas Garcia et al. Doença de Crohn: um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins**, Tocantins, v. 4, n. 2, p. 25-35, jun. 2017. Disponível em:

<<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3614>>. Acesso em: 11 ago. 2017.

PARENTE, José Miguel Luz et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of northeastern Brazil. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, Reino Unido, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306164/>>. Acesso em: 11 set. 2017.

PETROF, Elaine O.; KHORUTS, Alexander. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 146, n. 6, p. 1573-1582, mai. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412527>>. Acesso em: 27 set. 2017.

PINTO, Cátia Teixeira. **Homeostase da microbiota intestinal: saúde ou doença no homem**. 2016. 29 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt> › Faculdade de Farmácia › FFUC › FFUC- Teses de Mestrado>. Acesso em: 26 jul. 2017.

RAMESHSANKER, Rajaratnam; AREBI, Naila. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, Reino Unido, v. 4, n. 6, p. 201-211, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377861/>>. Acesso em: 11 set. 2017.

ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Fundamentos de patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.

ROUND, June L.; MAZMANIAN, Sarkis K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature Reviews**, Estados Unidos, v. 9, p. 313-324, mai. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> › ... › PubMed Central (PMC)>. Acesso em: 4 nov. 2016.

SERBAN, Daniela Elena. Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: is it all about diet?. **Nutrition in Clinical Practice: SAGE Journals**, Estados Unidos, v. 30, n. 6, p. 760-779, out. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452390>>. Acesso em: 1 set. 2017.

SHARON, Gil et al. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. **Cell Press**, Estados Unidos, v. 167, p. 915-932, nov. 2016. Disponível em: <[www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31447-7.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31447-7.pdf)>. Acesso em: 4 nov. 2016.

SHEEHAN, Donal; MORAN, Carthage; SHANAHAN Fergus. The microbiota in inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**, Japan, v. 50, n. 5, p. 495-507, mai. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808229>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

SHEEHAN, Donal; SHANAHAN, Fergus. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 46, n. 6, p. 143-154, mar. 2017. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855316300899>>. Acesso em: 1 set. 2017.

SOOD, Ajit et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Estados Unidos, v. 7, n. 11, p. 1202-1209, nov. 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631292>>. Acesso em: 27 set. 2017.

TORTORA, Gerard J; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2012. 967 p.

TORTORA, Gerard J; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. 935 p.

TURSI, Antonio et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **The American Journal of Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 105, n. 10, p. 2218-2227, out. 2010.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517305>>. Acesso em: 27 set. 2017.

WALLACE, Kori L. et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, Reino Unido, v. 20, n. 1, p. 6-21, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i1/6.htm>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

WANG, Zi-Kai et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, Reino Unido, v. 20, n. 40, p. 14805-14820, out. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209544/>>. Acesso em: 10 ago. 2017.