

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO**  
**Curso de Nutrição**

**Maiara Silveira Da Silva**

**O USO DE IMUNOMODULADORES NA DIMINUIÇÃO DE  
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM INDIVÍDUOS  
PORTADORES DA DOENÇA DE CROHN**

**São Paulo**  
**2024**

**Maiara Silveira Da Silva**

**O USO DE IMUNOMODULADORES NA DIMINUIÇÃO DE  
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM INDIVÍDUOS  
PORTADORES DA DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Nutrição da  
Universidade de Santo Amaro como requisito  
parcial para a obtenção do título Bacharel em  
Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Tieko Kato

**São Paulo  
2024**

S581u

Silva, Maiara Silveira da.

O uso de imunomoduladores na diminuição de sintomas gastrointestinais em indivíduos portadores da Doença de Crohn / Maiara Silveira da Silva. – São Paulo, 2024.

33 p.: il., color.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Tieko Kato.

TCC Graduação. (Curso Superior em Nutrição) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Doença de Crohn. 2. Probióticos. 3. Glutamina. I. Kato, Juliana Tieko, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.33

## CURSO DE NUTRIÇÃO

### AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO PELO ORIENTADOR

Aluno: \_\_\_\_\_ RA: \_\_\_\_\_

Orientador: \_\_\_\_\_

CRITÉRIOS	PO NTOS OBTIDOS
<b>Quanto aos aspectos formais</b>	
Redação conforme normas de apresentação de trabalho científico <b>(0,5)</b>	
Domínio das habilidades que envolvem a escrita (linguagem, clareza e objetividade) <b>(1,0)</b>	
Utilização de terminologia científica profissional <b>(0,5)</b>	
<b>Quanto ao conteúdo do projeto/TCC</b>	
Relevância da temática abordada <b>(0,5)</b>	
Planejamento metodológico (coerência entre a problematização, temáticas abordadas, procedimentos metodológicos e bibliografias) <b>(1,0)</b>	
Domínio de conhecimentos científicos <b>(1,0)</b>	
Fontes bibliográficas atualizadas <b>(0,5)</b>	
<b>Quanto às orientações</b>	
Interesse do aluno em aprofundar conhecimentos relativos à temática do TCC <b>(1,0)</b>	
Assiduidade e pontualidade <b>(1,0)</b>	
Entrega dos materiais no prazo combinado <b>(1,0)</b>	
<b>Nota Final</b>	

Assinatura do Orientador: \_\_\_\_\_

**CURSO DE NUTRIÇÃO  
BANCA EXAMINADORA DO TCC  
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 1: \_\_\_\_\_

<b>APRESENTAÇÃO DIDÁTICA</b>	<b>PONTOS OBTIDOS</b>
<b>A. Introdução</b>	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) <b>(0,2)</b>	
<b>B. Desenvolvimento – habilidades técnicas</b>	
2. Domínio do assunto <b>(0,2)</b>	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica <b>(0,2)</b>	
4. Fala de forma fluente – dicção clara <b>(0,2)</b>	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente <b>(0,2)</b>	
8. Cita autores <b>(0,2)</b>	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo <b>(0,2)</b>	
<b>C. Recursos audiovisuais</b>	
10. Utilização adequada do banner <b>(0,2)</b>	
<b>D. Conclusão</b>	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) <b>(0,2)</b>	
12. Capacidade de debater <b>(0,2)</b>	
<b>Nota Final</b>	

Assinatura do avaliador 1: \_\_\_\_\_

**CURSO DE NUTRIÇÃO  
BANCA EXAMINADORA DO TCC  
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 2: \_\_\_\_\_

<b>APRESENTAÇÃO DIDÁTICA</b>	<b>PONTOS OBTIDOS</b>
<b>A. Introdução</b>	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) <b>(0,2)</b>	
<b>B. Desenvolvimento – habilidades técnicas</b>	
2. Domínio do assunto <b>(0,2)</b>	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica <b>(0,2)</b>	
4. Fala de forma fluente – dicção clara <b>(0,2)</b>	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente <b>(0,2)</b>	
8. Cita autores <b>(0,2)</b>	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo <b>(0,2)</b>	
<b>C. Recursos audiovisuais</b>	
10. Utilização adequada do banner <b>(0,2)</b>	
<b>D. Conclusão</b>	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) <b>(0,2)</b>	
12. Capacidade de debater <b>(0,2)</b>	
<b>Nota Final</b>	

Assinatura do avaliador 2: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente quero agradecer a Deus, por ter me guiado durante essa jornada, me dando forças e discernimento para conseguir concluir esta graduação.

Aos meus pais, Mariana e Severino, meu maior exemplo de força e perseverança quero agradecer por todo o incentivo e por terem sonhado junto comigo durante estes quatro anos, a vocês a minha eterna gratidão!

Agradeço à minha professora e orientadora Prof.<sup>a</sup> Doutora Juliana Tieko Kato, pela sua disponibilidade e incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir este trabalho.

Obrigada!

## RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), como a Doença de Crohn (DC), são condições crônicas que afetam o trato gastrointestinal e apresentam impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes. A DC caracteriza-se por inflamação transmural que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, sendo os sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal e perda de peso, prevalentes e incapacitantes. Atualmente, há um crescente interesse em compreender e abordar diferentes alternativas terapêuticas, incluindo intervenções nutricionais que possam auxiliar na remissão dos sintomas gastrointestinais da DC. Além disso, o estudo da microbiota intestinal (MI) emerge como um fator importante na fisiopatologia da doença, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão do quadro inflamatório. Este estudo teve como objetivo avaliar os benefícios do uso de imunomoduladores, incluindo os probióticos, glutamina e ômega 3, no manejo dos sintomas gastrointestinais de indivíduos portadores da DC. O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura acerca de estudos publicados nos últimos 10 anos. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, LILACS, Google Acadêmico e órgãos governamentais. Os estudos selecionados exploraram os efeitos desses compostos sobre marcadores inflamatórios, composição da microbiota e integridade da barreira intestinal. Os probióticos se mostraram eficazes na redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e NF-kB, promovendo a produção de ácidos graxos de cadeia curta e melhorando a integridade da barreira intestinal. A glutamina, por sua vez, revelou-se fundamental para a regeneração dos enterócitos e a manutenção da integridade da barreira epitelial. O ômega 3 se mostrou eficaz na redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e regular a resposta imunológica. Os achados destacam o potencial dos imunomoduladores como adjuvantes na terapia nutricional da DC, proporcionando alívio dos sintomas gastrointestinais e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ressalta-se a necessidade de estudos adicionais com maior robustez metodológica para confirmar a eficácia e a segurança dessas intervenções e para compreender melhor os mecanismos subjacentes à sua ação.

**Palavras-chave:** Doença de crohn, Glutamina, Probióticos.

## ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD), such as Crohn's disease (CD), are chronic conditions that affect the gastrointestinal tract and have a significant impact on patients' quality of life. CD is characterised by transmural inflammation that can affect any segment of the gastrointestinal tract, with gastrointestinal symptoms such as diarrhoea, abdominal pain and weight loss being common and disabling. There is currently a growing interest in understanding and addressing various therapeutic alternatives, including nutritional interventions, that may help to remit the gastrointestinal symptoms of CD. In addition, the study of the gut microbiota is emerging as an important factor in the pathophysiology of the disease, contributing to the development and progression of the inflammatory state. The aim of this study was to evaluate the benefits of using immunomodulators, including probiotics, glutamine and omega-3, in the management of gastrointestinal symptoms in people with CD. This study is a narrative literature review of studies published in the last 10 years. The following databases were searched: PubMed, Scielo, LILACS, Google Scholar and government agencies. The selected studies investigated the effects of these compounds on inflammatory markers, microbiota composition and gut barrier integrity. Probiotics were shown to be effective in reducing TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B levels, promoting the production of short-chain fatty acids and improving gut barrier integrity. Glutamine was found to be essential for the regeneration of enterocytes and maintaining the integrity of the epithelial barrier. Omega-3 was found to be effective in reducing levels of pro-inflammatory cytokines and regulating the immune response. The findings highlight the potential of immunomodulators as adjuvants in nutritional therapy for CD, providing relief from gastrointestinal symptoms and improving patients' quality of life. However, additional studies with greater methodological robustness are needed to confirm the efficacy and safety of these interventions and to better understand the mechanisms underlying their effects.

**Keywords:** Crohn's disease, Glutamine, Probiotics.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>12</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>12</b>
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>13</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Doença De Crohn</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1.1 Etiologia e epidemiologia</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1.2 Fatores de risco</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1.3 Fisiopatologia</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1.4 Sintomas gastrointestinais</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2 Microbiota Intestinal</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.1 Composição da microbiota intestinal</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2.1.1 Filo Bacteroidetes</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2.1.2 Firmicutes</b> .....	<b>22</b>
<b>4.3 Desequilíbrio bacteriano intestinal</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4 Imunomoduladores</b> .....	<b>24</b>
<b>4.4.1 Probióticos</b> .....	<b>24</b>
<b>4.4.2 Glutamina</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4.3 Ômega 3</b> .....	<b>26</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas como doenças crônicas que afetam o trato gastrointestinal (TGI), sendo a doença de Cronh (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) as mais prevalentes, representando de 80% a 90% das DII.<sup>1</sup> Embora a etiologia das DII permaneça idiopática, as evidências na literatura sugerem, principalmente, causas complexas e de origem multifatorial, envolvendo fatores como a genética, o sistema imunológico, a disbiose (desequilíbrio bacteriano intestinal), possíveis agentes infecciosos, os hábitos alimentares adotados ao longo da vida e até mesmo o tabagismo. As DII apresentam diversas manifestações clínicas que dependem da região do intestino que a doença acomete e a gravidade. Os sintomas mais comuns incluem diarreia, com ou sem presença de sangue (dependendo do estágio da doença), dor abdominal, perda de peso, fadiga e alterações no humor. De acordo com o desenvolvimento da doença é possível que ocorra a presença de sintomas extra-intestinais como fissuras e fístulas na região retal, devido a inflamação transmural, características da DC.<sup>1</sup>

A DC e RCU possuem fatores e manifestações clínicas semelhantes, mas diferenciam-se, sobretudo, pela localização da inflamação. A DC acomete qualquer parte do TGI desde a boca até o reto, essencialmente as regiões do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon). A DC é caracterizada como um processo inflamatório como resposta do sistema imunológico que acarreta a ativação da cascata inflamatória, a qual, a partir de lesões descontínuadas afeta todas as camadas da parede intestinal desde a mucosa a serosa.<sup>2</sup>

A qualidade de vida envolve o bem-estar físico, mental e social de um indivíduo e é fundamental para a realização de atividades rotineiras. A qualidade de vida dos indivíduos que vivem com DC é significativamente comprometida pelos sintomas crônicos e progressivos da doença, afetando a participação nas atividades sociais, profissionais e educacionais. A imprevisibilidade dos surtos e complicações da DC em conjunto com a incerteza do curso da doença pode acarretar preocupações e medos ao longo do tratamento, podendo comprometer o estado emocional e afetar diretamente as atividades cotidianas.<sup>3</sup>

Atualmente, há um crescente interesse em compreender e abordar diferentes alternativas terapêuticas, incluindo intervenções nutricionais que possam auxiliar na remissão dos sintomas gastrointestinais das DII. Dentre essas abordagens, estudos com o uso de imunomoduladores no controle dos sintomas gastrointestinais na DC tem mostrado benefícios por meio da modulação da microbiota intestinal (MI), aspecto crucial na fisiopatologia da DC. Sabendo o impacto negativo no âmbito social e psicológico da DC nos indivíduos portadores da doença, as DII podem por meio de diferentes manifestações gastrointestinais combinadas entre si ocasionar impactos em diversos âmbitos na rotina de portadores, principalmente no campo social e psicológico. Assim, investigar o manejo de imunomoduladores nos sintomas gastrointestinais e na remissão da doença, proporciona novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias de intervenções nutricionais eficazes.<sup>3</sup>

Neste contexto, essa revisão busca analisar evidências científicas que explorem diferentes alternativas de terapêutica nutricional utilizando imunomoduladores, como probióticos, ômega 3 e glutamina, para proporcionar melhorias na qualidade de vida da população que convive com essa condição crônica debilitante. Além disso, espera-se contribuir com a comunidade científica ao fornecer subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar os benefícios do uso de imunomoduladores no manejo dos sintomas gastrointestinais de indivíduos portadores da Doença De Crohn.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Contextualizar o que é a doença de Crohn e a microbiota intestinal.
- Descrever os sintomas gastrointestinais que afetam os portadores da Doença De Crohn.
- Identificar e discutir como os imunomoduladores (Probióticos, glutamina e ômega 3) podem ser utilizados na diminuição dos sintomas gastrointestinais em portadores da doença de Crohn.
- Identificar em quais mecanismos que os imunomoduladores podem atuar para a diminuição dos sintomas.
- Avaliar a eficácia dos imunomoduladores como alternativa de terapia nutricional na doença.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Tipo de Estudo**

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que teve como propósito sintetizar e analisar criticamente os estudos publicados sobre o uso de imunomoduladores na diminuição dos sintomas gastrointestinais em indivíduos portadores da Doença de Crohn.

#### **3.2. Procedimentos Metodológicos**

##### **3.2.1. Definição dos Critérios de Inclusão e Exclusão**

- **Critérios de Inclusão:**
  - Estudos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024).
  - Estudos que abordem doenças inflamatórias intestinais.
  - Estudos que abordem o uso de probióticos, glutamina e ômega 3 nas Doença De Crohn.
  - Estudos com adultos.
  - Publicações em português, inglês e espanhol.
- **Critérios de Exclusão:**
  - Estudos com idosos e crianças.

##### **3.2.2. Estratégia de Busca**

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, LILACS, Google Acadêmico e órgão governamentais. Os descritores foram escolhidos após uma análise preliminar da literatura e consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Assim, foram utilizados para busca os descritores: “Doença de Crohn”, “Ácidos graxos ômega 3”, “Glutamina”, “Probióticos”, “microbiota intestinal” e suas combinações utilizando os operadores booleanos (AND, OR e/ou NOT) em português, inglês e espanhol.

##### **3.2.3. Seleção dos Estudos**

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas:

1. Identificação de conteúdo literário por meio de palavras-chaves pré-estabelecidas.
2. Seleção das publicações da etapa anterior por meio de leitura do título e resumo.
3. Leitura dos artigos científicos que encaixaram nessas etapas constituíram a revisão de literatura deste estudo

#### **3.2.4. Discussão dos resultados**

A discussão dos resultados será realizada de forma narrativa conectando os resultados encontrados na literatura com os objetivos deste trabalho. Será discutido o mecanismo de ação dos imunomoduladores e se trazem benefícios na diminuição dos sintomas gastrointestinais da Doença de Crohn.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Doença De Crohn

#### 4.1.1 Etiologia e epidemiologia

A teoria que é vastamente aceita nos dias de hoje é de que a DC é ocasionada principalmente por uma resposta imunológica desequilibrada da MI, visto que, grande parte dos indivíduos que possuem DC também apresentam desequilíbrio bacteriano intestinal.<sup>4</sup>

Inicialmente, a DC foi considerada como uma doença predominantemente ocidental afetando majoritariamente países da Europa, América do Norte e Oceania. No entanto, estudos recentes indicam que outros países como os da América do Sul apresentam uma rápida incidência, conforme as pessoas passam a adotar padrões de consumo alimentar semelhantes ao ocidental.<sup>5</sup> Embora a doença seja frequentemente diagnosticada na vida adulta, sabe-se que indivíduos de todas as faixas etárias podem ser acometidos, o que reflete sua natureza abrangente e multifatorial.<sup>6</sup>

#### 4.1.2 Fatores de risco

O tabagismo e a dieta são os principais fatores de risco modificáveis para a DC e são pontos cruciais de intervenção para melhores resultados no tratamento. O uso indiscriminado do cigarro está ligado ao surgimento prematuro da doença, alguns estudos apontam que a exposição passiva ao tabagismo também pode estar relacionada ao desenvolvimento da DC a longo prazo. A MI de pessoas fumantes ou ex-fumantes se difere significativamente daqueles que em nenhum momento da vida adotou o hábito do tabagismo, a diferença ocorre devido redução de *Bifidobacterium* na microbiota intestinal do tabagista.<sup>7</sup>

A dieta tem o potencial de alterar de maneira benéfica ou prejudicial a MI e a resposta imunológica intestinal, por isso, podem ter um papel importante na patogênese da DC.<sup>8</sup> Nas últimas décadas, houve grandes mudanças no estilo de vida, onde as pessoas perderam hábitos de preparar alimentos mais frescos e saudáveis

e passaram a consumir mais ultraprocessados e alimentos de rápido preparo (p. ex. os famosos “*fast food*”). Esse tipo de alimentação recebe a denominação de “padrão alimentar ocidental” com alimentos ricos em gorduras saturadas combinados com a alta ingestão de açúcar e aditivos.<sup>9</sup> Com isso, a população passou a consumir menos alimentos rico em fibras e micronutrientes essenciais ao organismo e passou a consumir alimentos com alto teor de gorduras saturadas, açúcar e sódio. Alguns estudos indicam que este padrão alimentar ocasiona alterações na MI e conseqüentemente na integridade intestinal, oportunizando a presença de inflamação crônica, sendo considerado um dos fatores de risco que contribuem com o surgimento e progressão da DC.<sup>10</sup>

#### **4.1.3 Fisiopatologia**

A DC, como citada anteriormente, tem etiologia idiopática com fortes evidências mostrando que é influenciada por fatores como a predisposição genética, o desequilíbrio bacteriano intestinal e as respostas imunológicas alteradas. Essas respostas imunológicas são exacerbadas contra microrganismos luminiais, incluindo comensais quanto patógenos, além do aumento da permeabilidade intestinal.<sup>9</sup> A permeabilidade intestinal funciona como uma barreira que impede a passagem de substâncias patogênicas do epitélio do intestino para o lúmen intestinal, seu rompimento pode facilitar a passagem de bactérias e substratos metabólicos para o ambiente interno, podendo ocasionar inflamação.<sup>11</sup>

O intestino delgado é envolto por muco que tem o papel de proteção e está dividido em duas camadas, a camada interna é composta por antimicrobianos, mucina e possui baixa atividade bacteriana, as mucinas também estão presentes na camada externa de muco, que é constituído também por peptídeo antimicrobianos e bactérias.

Células caliciformes, células de Paneth e os enterócitos são responsáveis pela secreção de mucinas e peptídeos antimicrobianos. A mucina 2 (MUC2) é a principal proteína responsável pela síntese de muco, pesquisas apontam que uma variante no gene MUC2 e camadas de muco prejudicadas geram fragilidade em humanos e faz com que o ambiente intestinal esteja mais suscetível a DII. O epitélio intestinal impede a entrada de substâncias patogênicas, suas camadas se regeneram rapidamente, a

cada 2 a 3 dias. Esse processo contínuo de renovação celular é fundamental para manter a integridade da barreira epitelial e garantir a homeostase, ao eliminar enterócitos danificados e substituí-los por novas células. A descontinuação desse processo de regeneração ocasiona desordens na integridade do epitélio, permitindo passagem mais facilitada de microrganismos por sua camada, contribuindo para a patogênese da DC.<sup>12</sup>

A resposta imunológica no tecido intestinal é orquestrada por uma série de células imunológicas que se infiltram no intestino para combater patógenos luminiais, especialmente em condições como a DC. Nesse contexto, células T CD4, células T CD8, células B, monócitos CD14 e células natural killer desempenham papéis centrais, promovendo uma resposta imunológica coordenada contra os microrganismos que se fixam ao epitélio intestinal. Essas células são ativadas e mobilizadas para proteger o organismo de invasões bacterianas, agindo em sinergia para detectar e neutralizar ameaças.<sup>4</sup>

No processo de adesão bacteriana, moléculas específicas facilitam a ligação dos patógenos às células intestinais. A fucosiltransferase 2 (FUT2) tem um papel crucial nesse mecanismo, uma vez que é responsável pela produção de fucosiltransferase, uma enzima envolvida na síntese dos antígenos Lewis do sistema ABO(H). Esses antígenos são essenciais para que os patógenos possam se fixar às células do intestino, estabelecendo uma interação inicial que facilita o reconhecimento e posterior eliminação dos microrganismos invasores pelo sistema imunológico.<sup>4</sup>

O sistema imunológico é dividido em sistema imunológico inato e adaptativo. O inato atua como a primeira linha de defesa contra infecções e é composto pela barreira epitelial e células imunes responsáveis por liberar citocinas, quimiocinas e agentes antimicrobianos no início de uma inflamação. Essa resposta é rápida e inespecífica. O sistema imunológico adaptativo é composto por linfócitos T e B, responsável por gerar respostas específicas aos antígenos por meio da produção de anticorpos e da ativação celular. Esse sistema pode ter um papel importante na fisiopatologia da DC, seja por elevada produção de citocinas pró-inflamatórias estimulada por células T-helper (Th1) ou pela função ineficaz dos linfócitos T reguladores (Tregs).<sup>12</sup>

Na DC, a alta atividade de células T leva ao excesso de produção de citocinas inflamatórias, principalmente as interleucinas (IL)-12, IFN- $\gamma$  (interferon-gama) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) por meio da ativação das células Th1. Pacientes com

DC apresentam uma capacidade diminuída de diferenciar bactérias patogênicas e comensais, devido à disfunção dos receptores de reconhecimento padrão (PRRs), como os receptores do tipo toll (TLRs). Isso leva a ativação do fator nuclear kappa B (NFκB), um fator de transcrição pró-inflamatório que ocasiona o aumento de produção de citocinas inflamatórias, incluindo, por exemplo, o TNF e a IL-6. A produção de TNF-α pode levar a um aumento de células Treg, marcada pela expressão de CD4 e FoxP3+, que são importantes para regular a resposta imunológica, mas que se mostram ineficazes no desenvolvimento e progressão da DC.<sup>13</sup>

#### **4.1.4 Sintomas gastrointestinais**

A DC é dividida em duas fases: fase ativa e de remissão. Os sintomas gastrointestinais se manifestam de acordo com o momento que a doença se encontra, quando o indivíduo está em fase ativa da doença os sintomas tendem a ser mais fortes e recorrentes, já em fase de remissão os sintomas são menos frequentes e tendem a diminuir a intensidade.<sup>1</sup>

A diarreia é um dos sintomas mais comuns e progressivos da DC, o desencadeamento deste sintoma se deve principalmente a atividade inflamatória da patogênese, as respostas que o sistema imunológico geram contra o processo inflamatório e a partir da dieta do hospedeiro, que a depender de quais alimentos são consumidos pode contribuir de forma negativa e aumentar o surgimento de episódios contínuos e progressivos, pacientes com DC tendem a apresentar fezes amolecidas com ou sem presença de muco e quando alta atividade inflamatória pode ocorrer, também, a presença de sangue.<sup>1</sup>

#### **4.2 Microbiota Intestinal**

O intestino humano é composto por uma diversidade complexa e múltipla de microrganismos que formam a MI, que é responsável por desempenhar várias funções: (i) proteção contra patógenos produzindo substâncias antimicrobianas; (II) evita a proliferação de bactérias patogênicas; (iii) modula o sistema imunológico e;

(iv) possui um papel importante no estado nutricional por meio da absorção de nutrientes e produção de vitaminas, como por exemplo as vitaminas K e B12.<sup>10</sup>

Os microrganismos intestinais são compostos por espécies comensais e patogênicas, sendo o equilíbrio entre esses grupos essencial para a saúde do intestino e, por extensão, do corpo humano. As bactérias comensais, ou benéficas, desempenham funções fundamentais, como a fermentação de fibras, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e fortalecimento da barreira intestinal, protegendo contra infecções e inflamações. No entanto, o desequilíbrio bacteriano intestinal caracterizado pelo aumento desproporcional de microrganismos patogênicos em relação aos comensais, além da diminuição da diversidade bacteriana, compromete a integridade intestinal e está associado ao surgimento de diversas doenças inflamatórias e metabólicas.<sup>10</sup>

Este desequilíbrio pode ser desencadeado por fatores como dieta inadequada, uso prolongado de antibióticos, estresse e hábitos de vida pouco saudáveis, que alteram a composição e a funcionalidade da MI. Este quadro resulta na perda de proteção natural oferecida pelas bactérias benéficas, aumentando a permeabilidade intestinal e permitindo que toxinas e patógenos entrem na corrente sanguínea, o que intensifica processos inflamatórios sistêmicos e pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como síndrome do intestino irritável, obesidade e até mesmo desordens autoimunes.<sup>10</sup>

O estabelecimento da MI ocorre principalmente nos primeiros 1000 dias de vida, já há evidências de que o primeiro contato com os microrganismos ocorre antes do nascimento (ainda no útero) com a maturação do sistema imunológico. A formação da MI é moldada pelo tipo de parto, ao longo dos anos alguns fatores causam importantes influências na sua colonização, principalmente o tipo de parto, aleitamento materno ou uso de fórmulas infantis, a genética, o meio ambiente que está inserido, o uso de medicamentos (principalmente os antibióticos) e alimentação. A partir do nascimento a colonização se amplia, atingindo uma composição semelhante à adulta por volta dos três anos de idade.<sup>14</sup> Os lactentes possuem maior variação na composição da MI e após a infância tende a ser mais estável.<sup>15</sup>

A via de parto é um importante fator na composição da MI, no parto vaginal o primeiro contato do recém-nascido com as bactérias ocorre com a microbiota da vagina materna, já no parto via cesariana o primeiro contato é com ambiente hospitalar.<sup>10</sup> O aleitamento materno também é uma via fundamental para o

estabelecimento da colonização, o leite humano é um alimento completo e possui compostos bioativos, enzimas, poliaminas, proteínas, imunoglobulina (Ig)A e principalmente bactérias da espécie *Bifidobacterium* spp. que modulam a MI de forma saudável.<sup>14</sup>

A maior parte das bactérias do corpo humano é encontrada no intestino delgado e grosso, sendo o intestino grosso mais colonizado devido sua baixa motilidade, pH e pressão parcial do oxigênio. A composição pode variar quantitativamente e qualitativamente, em razão de diversos fatores que influenciam a colonização. Estima-se que a MI tenha em torno de 500 espécies de microrganismos que podem habitar livremente na luz intestinal, camada de muco e superfície epitelial.<sup>10</sup> A MI é composta principalmente por quatro grupos de filos, que são Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, principalmente pelos filos Bacteroidetes e Firmicutes que compõem aproximadamente 90% da MI. O intestino delgado é colonizado em sua maioria por microrganismos Gram-positivos aeróbios, sendo as espécies mais representativas as dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* e em sua minoria por bactérias anaeróbicas facultativas como as do gênero *Lactobacillus*. No intestino grosso a microbiota é mais diversificada, já que envolve coliformes e espécies de bactérias Gram-negativas anaeróbicas como as dos gêneros *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Clostridium*.<sup>10</sup>

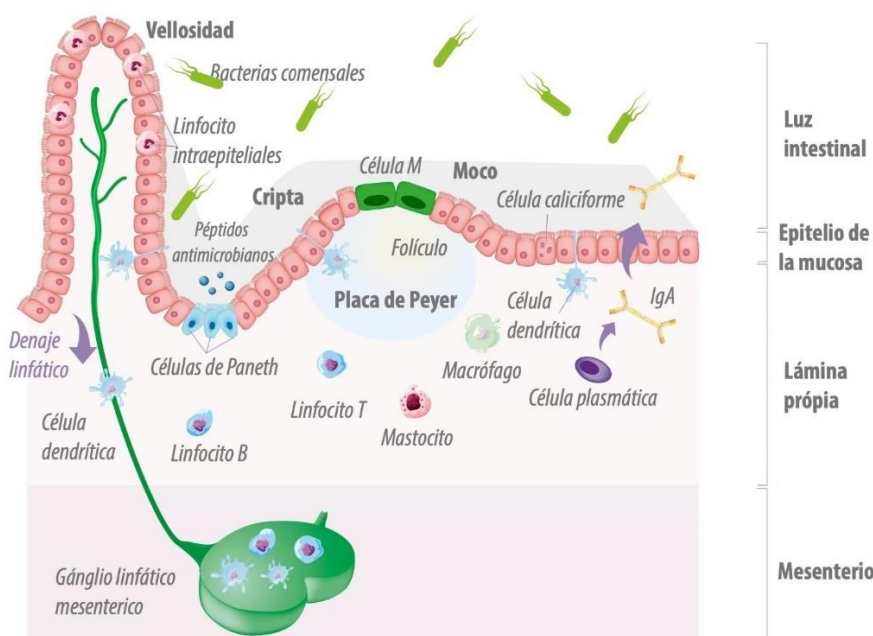
O TGI é composto por uma importante quantidade de tecido linfoide, quando associado ao intestino estimula a produção de moléculas imunogênicas favorecendo o desenvolvimento do sistema imunológico, de forma a impedir resposta imunológica acentuada contra antígenos alimentares, tolerar os microrganismos da microbiota saudável, e ao mesmo tempo, reconhecer e realizar apoptose de possíveis antígenos patogênicos.<sup>10</sup>

O tecido linfático associado a mucosa intestinal denominado de GALT (do inglês, *gut associated lymphoid tissue*) possui estrutura anatômica em forma de nódulos linfáticos isolados e distribuídos por todo o tecido epitelial do intestino.<sup>16</sup> O tecido linfoide é dividido em dois tipos, o organizado e o difuso, que permitem uma resposta imunológica eficaz. O tecido linfoide organizado é encontrado na porção mais distal do íleo e possui em sua composição Placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, responsáveis por induzir o sistema imunológico a reconhecer células patogênicas e gerar resposta a partir disso, promovendo uma resposta adaptativa contra agentes infecciosos. Por outro lado, o tecido linfoide difuso é composto por

células imunológicas dispersas ao longo da mucosa intestinal, composto por linfócitos B já diferenciados e Linfócitos T, especialmente os tipos CD4 e CD8.<sup>17</sup>

Associada as Placas de Peyer e aos linfonodos, as células M ou células com microdobras são encarregadas de capturar e transportar antígenos e patógenos do lúmen intestinal para o tecido linfóide subjacente. Esse processo facilita a transmissão de informações imunológicas sobre a presença de agentes invasores, e inicia uma resposta imune adaptativa. Os macrófagos e células dendríticas são ativados permitindo a apresentação de antígenos aos linfócitos T, desencadeando uma resposta imunológica específica para combater a ameaça. Essa função das células M é essencial para manter a imunidade intestinal e prevenir a disseminação de patógenos através da mucosa intestinal.<sup>10</sup>

O GALT em conjunto com os ductos torácicos e a circulação do sangue promovem uma via de migração circulatória celular, e sítios efetores de IgA, produzindo secreções que irão ser levadas a diversas membranas mucosas do corpo (regiões oral, intestinal, trato respiratório superior e genitourinário) e tecidos glandulares associados.<sup>17</sup>



**Figura 1.** Tecido linfóide associado a mucosa intestinal (GALT). **Tradução:** Vellosidad (Vilosidades); Moco (Muco); Bacterias comensales (Bactérias comensais); Linfocito intraepiteliales (Linfócito intraepitelial); Drenaje linfático (Drenagem linfática); **Fonte:** Azevedo *et al.*, 2022.

## 4.2.1 Composição da microbiota intestinal

A seguir serão descritos os dois principais filos em abundância na MI humana.

### 4.2.1.1 Filo Bacteroidetes

O filo Bacteroidetes é predominante no intestino humano, composto principalmente por bactérias Gram-negativas. Essas bactérias, conhecidas por serem competitivas, encontram-se em maior número no intestino grosso, onde realizam importantes funções de fermentação e modulam o ambiente intestinal de maneira benéfica para o hospedeiro, favorecendo a saúde intestinal.<sup>18</sup>

Dentro do filo Bacteroidetes, destaca-se o gênero *Bacteroides*, caracterizado por sua forma de bastonete. Essas bactérias colonizam o tecido do hospedeiro ao aderirem às mucosas intestinais. Protegidas por uma cápsula que lhes confere resistência contra o sistema imunológico, as bactérias do gênero *Bacteroides* podem estar associadas a infecções extraintestinais e formação de abscessos abdominais em situações de desequilíbrio ou disbiose.<sup>18</sup>

### 4.2.1.2 Firmicutes

As bactérias do filo **Firmicutes** possuem parede celular espessa e, por isso, são classificadas como Gram-positivas, ao contrário das bactérias do filo Bacteroidetes. Este grupo abrange mais de 200 espécies bacterianas, com predominância dos gêneros **Clostridium** e **Lactobacillus**, sendo o *Clostridium* responsável por cerca de 95% das espécies. Esse filo inclui também algumas espécies que promovem inflamação no ambiente intestinal. Estudos mostram que uma dieta rica em gorduras saturadas e poli-insaturadas favorece a colonização de Firmicutes no intestino.<sup>18</sup>

Gênero *Clostridium*: São bactérias Gram-positivas, anaeróbias, encontradas no solo e no esgoto, podendo também colonizar o intestino humano. Algumas espécies de *Clostridium* produzem toxinas que, embora não afetem diretamente as células, podem desencadear doenças intestinais. Essas bactérias chegam ao intestino geralmente por meio de alimentos contaminados.<sup>19</sup>

Gênero *Lactobacillus*: Consideradas probióticas, estas bactérias Gram-positivas produzem ácido láctico e colonizam o intestino após a ingestão de alimentos fermentados, como iogurtes e produtos lácteos. Quando consumidas em quantidades adequadas, os *Lactobacillus* promovem benefícios à saúde do hospedeiro, ajudando na manutenção do equilíbrio intestinal.<sup>20</sup>

### 4.3 Desequilíbrio bacteriano intestinal

A MI de um indivíduo portador de DC é diferente de indivíduos saudáveis. Já é bem aceita a hipótese de que alterações na MI podem contribuir o surgimento e progressão da DC.<sup>21</sup> Para que a MI seja considerada saudável é fundamental que exista um equilíbrio (homeostase) entre as bactérias comensais e patogênicas. Quando há um desequilíbrio bacteriano intestinal há um excesso de atividade fermentativa bacteriana e uma baixa produção de ácido clorídrico (HCl) pelo estômago cuja função além de auxiliar na digestão das proteínas também atua como uma via de barreira contra bactérias.<sup>22</sup>

O desequilíbrio bacteriano intestinal é um fator chave no desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica e está diretamente associada à MI, podendo contribuir para o surgimento de DIIs. Diversos fatores contribuem para esse quadro, como o uso excessivo de antibióticos que, quando utilizados de forma indiscriminada, podem induzir resistência bacteriana e afetar negativamente as bactérias benéficas, o consumo elevado de alimentos processados, a exposição a toxinas ambientais e doenças debilitantes, como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida.<sup>23</sup>

Estudos apontam que o desequilíbrio bacteriano intestinal leva a uma redução de AGCCs, como o butirato, importante para o aumento de células Treg e o desenvolvimento de células epiteliais saudáveis.<sup>23</sup> Também ocorre uma diminuição de bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, essenciais para a manutenção do equilíbrio intestinal. Essa alteração impacta diretamente a MI, causando redução de enterócitos e um aumento na síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, conhecida por ser um indicador sensível de inflamação.<sup>24</sup> A barreira intestinal, composta pela MI residente, bactérias patogênicas e antígenos alimentares, tem a função de impedir a passagem de microrganismos prejudiciais ao intestino, enquanto permite a absorção de nutrientes. No entanto, o aumento de patógenos que

conseguem aderir à parede intestinal compromete essa barreira, aumentando a permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, a inflamação.<sup>25</sup>

O estresse emocional também pode ser um fator desencadeante da disbiose. A MI está integrada em uma via bidirecional de comunicação entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro, que conecta diretamente o sistema nervoso central ao sistema nervoso entérico. Pesquisas indicam que o estresse psicológico provoca um distúrbio no funcionamento intestinal, levando à redução de bactérias lácticas e ao aumento da translocação bacteriana, o que diminui a resposta imune do organismo frente a patógenos.<sup>24</sup>

## 4.4 Imunomoduladores

### 4.4.1 Probióticos

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios a saúde do hospedeiro”. São comumente encontrados em alimentos como leites fermentados, iogurtes e queijos, também podem ser encontrados de maneira isolada para uso como forma de suplementação. A terapia nutricional com probióticos direcionada à MI busca restaurar o equilíbrio microbiano, algo especialmente relevante em pacientes com DC, onde o desequilíbrio bacteriano intestinal tem papel significativo na patogênese das DII. Por meio desse reequilíbrio, os probióticos não só fortalecem o sistema imunológico, mas também melhoram a absorção de nutrientes essenciais como cálcio e ferro, promovendo desfechos mais positivos para a doença.<sup>26</sup>

Probióticos atuam principalmente por: (i) competição ativa contra os agentes patogênicos; (ii) produção de substâncias antimicrobianas; (iii) mecanismo de adesão à mucosa intestinal; (iv) modulação do sistema imunológico do hospedeiro; (iv) produção de AGCCs.<sup>27</sup> Os probióticos mais utilizados são os dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* abundantes em alimentos como leite fermentado, kefir, kombucha, chucrute e pickles, e os fungos da espécie *Saccharomyces boulardii*, principal probiótico estudado na diminuição de diarreia na DC encontrado na casca da lichia.<sup>27</sup>

Estudos observaram a atuação de diversas cepas na remissão de sintomas gastrointestinais na DC. Em um estudo com camundongos com DII induzida a suplementação da cepa *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BB-02, foi observado eficácia no tratamento ao diminuir todos os sinais clínicos da doença, enfatizando a melhora da consistência e a redução de presença de sangue nas fezes, ressaltando ainda que a administração de probiótico atenuou a inflamação do cólon. Em uma outra análise utilizando a mesma cepa foram observados benefícios através da diminuição da atividade da doença, redução da permeabilidade intestinal e com isso, redução dos sintomas.<sup>28,29</sup>

O aumento de bactérias benéficas resulta em uma competição por nutrientes que inibe a proliferação de microrganismos patogênicos. Esse efeito benéfico deve-se a mecanismos como a produção de imunoglobulina A (IgA), AGCCs (p. ex. acetato, propionato e butirato), além do estímulo à produção de MUC2, aumento de autofagia e maior produção de defensinas.<sup>25</sup> *Lactobacillus*, por exemplo, atua modulando a via do NF- $\kappa$ B, reduzindo os níveis de TNF- $\alpha$ , diminuindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando as citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, o que contribui para a redução da permeabilidade intestinal e melhora da resposta imune do hospedeiro.<sup>25</sup> Em síntese, os benefícios dos probióticos podem variar de acordo com a cepa e a dosagem administrada no tratamento dos sintomas da DC.

#### 4.4.2 Glutamina

A glutamina é um aminoácido não essencial e o mais abundante no corpo humano. Considerado um dos principais substratos para a nutrição dos enterócitos, tem capacidade de reduzir a presença de radicais livres e fortalecer as propriedades antioxidantes do intestino, promovendo a integridade da barreira intestinal e o equilíbrio da microbiota. As células epiteliais do intestino, que revestem toda a mucosa intestinal, são compostas por células caliciformes, que produzem muco em grande quantidade, e enterócitos, que possuem microvilosidades e participam da absorção de nutrientes, hidrolisando moléculas e transportando-as para dentro dos tecidos. As células de Paneth, presentes no intestino, atuam como células exócrinas com grânulos de secreção eosinofílicos, contendo lisozimas e peptídeos antimicrobianos, e têm papel crucial na homeostase da microbiota intestinal.<sup>30</sup>

No lúmen intestinal, as células se renovam a cada quatro a cinco dias. Para manter esse equilíbrio, é necessária uma alta atividade de proliferação celular, que depende da ativação de vias de sinalização que diferenciam as células intestinais e iniciam a proliferação. A glutamina desempenha um papel importante no controle inflamatório do intestino, com funções reguladoras na resposta inflamatória, no estresse oxidativo e na imunidade inata. Ela também pode afetar as proteínas das junções estreitas (*tigh junctions*), contribuindo para alterações benéficas na MI.<sup>31</sup>

Jeong *et al.* (2018), conduziram um estudo com camundongos com colite induzida por um período de 5 dias, monitorando diariamente a consistência das fezes e o sangramento retal. A administração de glutamina mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas. No entanto, Akobeng *et al.* (2016) em uma revisão da base de dados da Cochrane revelou que ainda não há evidências conclusivas sobre o uso da glutamina na remissão dos sintomas da DC, destacando a necessidade de novos estudos sobre a eficácia da glutamina na redução dos sintomas gastrointestinais da DC.<sup>32,33</sup>

Além disso, estudos indicam que a glutamina influencia vias de sinalização que regulam a integridade intestinal, estimulando a síntese de citocinas por macrófagos e linfócitos. Esse efeito anti-inflamatório ocorre por meio da ativação de proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPKs), que promovem proliferação e diferenciação celular. A glutamina também inibe o NF- $\kappa$ B, que é um transdutor de sinal e regulador da resposta inflamatória e do estresse oxidativo. Ao regular a translocação do NF- $\kappa$ B, a glutamina pode reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, mitigando a inflamação intestinal.<sup>34</sup>

#### **4.4.3 Ômega 3**

O ômega 3 é um ácido graxo poli-insaturado composto principalmente pelos ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), encontrados em abundância no óleo de peixe. Esse ácido graxo exerce um papel fundamental como agente anti-inflamatório. Nos sintomas gastrointestinais da DC, o ômega 3 atua modulando a MI, alterando o tipo de microrganismos presentes no intestino, reduzindo mediadores pró-inflamatórios e regulando a produção de ácidos graxos de cadeia curta. Seu poder inibitório contra certas bactérias está relacionado à diminuição da

proliferação de enterobactérias, à redução da síntese de citocinas pró-inflamatórias e ao aumento do crescimento de *Bifidobacterium*, ajudando a inibir respostas inflamatórias.<sup>9</sup>

Os ácidos graxos ômega 3 são também substratos para a produção de eicosanoides — mediadores bioativos com funções inflamatórias ou anti-inflamatórias, como prostaglandinas e leucotrienos — derivados do metabolismo do ácido araquidônico pelas vias da ciclooxigenase e lipoxigenase. Em excesso, prostaglandinas podem desencadear processos inflamatórios, enquanto leucotrienos atuam na defesa do organismo, estimulando respostas inflamatórias controladas.<sup>9</sup>

Nas DII, ocorre um aumento dos ácidos graxos poli-insaturados ômega 6, que acarretam na produção de citocinas pró-inflamatórias, e uma redução ômega 3, que possui efeito anti-inflamatório. Estudos recentes indicam que o EPA e o DHA contribuem para a redução dos sintomas gastrointestinais na DC ao inibir a conversão do ácido araquidônico em eicosanoides inflamatórios, substituindo-o nas vias da ciclooxigenase e lipoxigenase. Além disso, auxiliam na redução do estado inflamatório no intestino, promovendo uma quimiotaxia positiva de leucócitos (células de defesa essenciais no organismo) e diminuindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a reatividade dos linfócitos Treg.<sup>9</sup>

Em um estudo com ensaios clínicos randomizados em humanos, Marton *et al.* (2019) demonstraram que o ômega 3 pode ser uma abordagem complementar no tratamento da DC, mostrando benefícios ao reduzir a inflamação associada à doença. Em um outro ensaio clínico, Chan *et al.* (2019) também defendem que o ômega 3 exerce ação anti-inflamatória eficaz, atenuando os sintomas gastrointestinais da doença ao inibir o metabolismo do ácido araquidônico através de vias competitivas.<sup>9,35</sup>

Por outro lado, Tzion *et al.* (2014) em uma revisão sistemática da base de dados Cochrane, que avaliou ensaios clínicos controlados com placebo para o uso de ômega 3 na indução da remissão da DC, incluiu seis estudos com um total de 1039 pacientes. Esta análise mostrou um aumento significativo na incidência de diarreia em 862 pacientes dos grupos de tratamento, evidenciando que ainda há controvérsias sobre a eficácia e segurança do ômega 3 para esse fim.<sup>36</sup>

## 5. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que o desequilíbrio bacteriano intestinal tem diversos efeitos adversos, sendo considerado um fator etiológico relevante na DC. Neste contexto os nutrientes com propriedades imunomoduladores como os probióticos, ômega 3 e glutamina mostram-se promissores na terapia de suporte nutricional para a DC, proporcionando alívio dos sintomas gastrointestinais. Porém, é fundamental a realização de estudos futuros, com amostras mais amplas e resultados mais bem delineados, para confirmar a eficácia e segurança dessas intervenções, bem como entender os mecanismos envolvidos na ação desses compostos.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;1:7247238.
2. Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Jess T. Deciphering the different phases of preclinical inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(2):86-100.
3. Santos C, Galindo A, Silva B, Dantas C, Guilherme I, Gomes J, Dallacqua K, Souza M, Senna P. Fatores relacionados à ansiedade e depressão em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2023; 24(2):462-474.
4. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020;7;15(1):23.
5. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 23;21(8):40.
6. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024; 23;403(10432):1177-1191.
7. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27.
8. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Lanas F, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2021;15(374):1554.
9. Marton LT, Goulart RA, Carvalho ACA, Barbalho SM. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4851.
10. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, Coca S, Guijarro LG, García-Honduvilla N, Asúnsolo A, Sanchez-Trujillo L, Lahera G, Bujan J, Monserrat J, Álvarez-Mon M, Álvarez-Mon MA, Ortega MA. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(2):699.
11. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-293.

12. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):6-21.
13. Barbalho SM, Goulart Rde A, Quesada K, Bechara MD, de Carvalho Ade C. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):37-43.
14. FAINTUCH, Joel. Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia . Editora Manole, 2017. 1 ed.
15. Moraes ACF de, Silva IT da, Almeida-Pititto B de, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(4):317-27.
16. Franca, G. M, Cruz, G. S. da, Morais, R. P, Dias, A. K. C, Araujo, M. E. da S, Moreira, L. M, & Soares. O efeito imunomodulador da microbiota intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica. *Revis Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*. 2021;7(9):151–175.
17. Bemark M, Pitcher MJ, Dionisi C, Spencer J. Gut-associated lymphoid tissue: a microbiota-driven hub of B cell immunity. *Trends Immunol*. 2024;45(3):211-223.
18. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14.
19. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):254–9.
20. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, Fan JM. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2855-2875.
21. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023; 14;24(4):3817.
22. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135.

23. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10.
24. Wang S, Zhou S, Han Z, Yu B, Xu Y, Lin Y, Chen Y, Jin Z, Li Y, Cao Q, Xu Y, Zhang Q, Wang YC. From gut to brain: understanding the role of microbiota in inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2024;21;(15):1384270.
25. Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górka S. The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A Critical Review. *Nutrients.* 2020;2;12(7):1973.
26. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2091-2103.
27. Filidou E, Kandilogiannakis L, Shrewsbury A, Kolios G, Kotzampassi K. Probiotics: Shaping the gut immunological responses. *World J Gastroenterol.* 2024;30(15):2096-2108.
28. Elian SD, Souza EL, Vieira AT, Teixeira MM, Arantes RM, Nicoli JR, Martins FS. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BB-02 attenuates acute murine experimental model of inflammatory bowel disease. *Benef Microbes.* 2015;6(3):277-86.
29. Abrantes FA, Nascimento BB, Andrade MER, de Barros PAV, Cartelle CT, Martins FS, Nicoli JR, Arantes RME, Generoso SV, Fernandes SOA, Cardoso VN. Treatment with *Bifidobacterium longum* 5<sup>1A</sup> attenuates intestinal damage and inflammatory response in experimental colitis. *Benef Microbes.* 2020;11(1):47-57.
30. Ji Y, Yang Y, Sun S, Dai Z, Ren F, Wu Z. Insights into diet-associated oxidative pathomechanisms in inflammatory bowel disease and protective effects of functional amino acids. *Nutr Rev.* 2022;6;81(1):95-113.
31. Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(1):86-91.
32. Jeong SY, Im YN, Youm JY, Lee HK, Im SY. I-Glutamine Attenuates DSS-Induced Colitis via Induction of MAPK Phosphatase-1. *Nutrients.* 2018;1;10(3):288.
33. Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD007348.

34. Laurindo LF, Santos AROD, Carvalho ACA, Bechara MD, Guiguer EL, Goulart RA, Vargas Sinatora R, Araújo AC, Barbalho SM. Phytochemicals and Regulation of NF-kB in Inflammatory Bowel Diseases: An Overview of In Vitro and In Vivo Effects. *Metabolites*. 2023 Jan 7;13(1):96.
35. Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, Grip O, Bergmann MM, Boeing H, Hallmans G, Karling P, Overvad K, Venø SK, van Schaik F, Bueno-de-Mesquita B, Oldenburg B, Khaw KT, Riboli E, Hart AR. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(8):834-42.
36. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;28;(2):CD006320.