

Artigo Revisão de Literatura
Centro Universitário Una – MG
2023 fev - jun

Evidências Científicas da Correlação entre a Doença de Crohn, Dieta e a Microbiota Intestinal

Scientific Evidence of the Correlation between Crohn's Disease, Diet, and the Intestinal Microbiota

Ashley Fernanda de Oliveira Campos¹, Alessandra Hermógenes Gomes Tobias²

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una Barreiro;

² Biomédica, Professora do Centro Universitário Una

Resumo

Introdução: A Doença de Crohn (DC) é uma afecção inflamatória intestinal crônica que está em crescimento mundial e apresenta uma etiologia complexa e multifatorial, sendo muito correlacionado o aumento de sua incidência com a industrialização e a dietas ocidentais. **Objetivo:** Revisar estudos que trazem informações que permitem uma correlação da fisiopatologia da Doença de Crohn e o possível papel da microbiota intestinal e da dieta no seu desenvolvimento. **Metodologia:** Revisão da literatura entre abril e junho de 2023 nas bases de dados PubMed, BVS, Google Scholar e Periódicos Capes. **Resultados:** A doença de Crohn vem tendo um aumento de sua incidência nos últimos anos, este dado sendo muito discutido como causa a ocidentalização da dieta dos países e aumento do consumo de alimentos considerados pró-inflamatórios, como carnes vermelhas e gorduras saturadas. Uma das hipóteses mais discutida nesse artigo foi a correlação que a dieta pró-inflamatória tem na modificação da microbiota intestinal e uma revisão da relação que a microbiota tem com a imunidade intestinal, mostrando esta possível correlação complexa entre dieta, microbiota e resposta imunológica que podem contribuir para o desenvolvimento da DC. **Conclusão:** Foi constatado que existem alterações na composição da microbiota intestinal em pacientes com DC e o uso de terapias envolvendo probióticos, prebióticos e modificações na dieta tem sido explorado como uma abordagem promissora no tratamento para remissão da doença. No entanto, são necessárias mais pesquisas, especialmente estudos longitudinais, para elucidar melhor o papel da microbiota, dieta e fatores de risco associados à doença.

Palavras-chave: Microbiota intestinal, Doença de Crohn, Doenças inflamatórias intestinais, Dieta.

Abstract

Introduction: Crohn's Disease (CD) is a chronic inflammatory intestinal disorder that is increasing globally and has a complex and multifactorial etiology. There is a strong correlation between the rising incidence of CD and industrialization as well as Western diets. **Objective:** To review studies that provide information on the correlation between the pathophysiology of Crohn's Disease and the potential role of the intestinal microbiota and diet in its development. **Methodology:** Literature review conducted between April and June 2023 using the PubMed, BVS, Google Scholar, and Periódicos Capes databases. **Results:** Crohn's Disease has been experiencing an increase in its incidence in recent years, which is highly debated as being caused by the Westernization of diets in countries and increased consumption of pro-inflammatory foods such as red meat and saturated fats. This immune response can be triggered by autoantigens, microorganisms, or released proteins, leading to chronic inflammation. One of the most discussed hypotheses in this article is the correlation between a pro-inflammatory diet and the modification of the intestinal microbiota, along with a review of the relationship between the microbiota and intestinal immunity. This highlights the complex correlation between diet, microbiota, and immune response, which can contribute to the development of CD. **Conclusion:** There is evidence of alterations in the composition of the intestinal microbiota in patients with CD, and the use of therapies involving probiotics, prebiotics, and dietary modifications has been explored as a promising approach for disease remission. However, further research, particularly longitudinal studies, is needed to better elucidate the role of the microbiota, diet, and associated risk factors in the disease.

Keywords: Intestinal microbiota, Crohn's Disease, Inflammatory bowel disease, diet.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma das apresentações dos dois principais fenótipos das doenças inflamatórias intestinais, dividindo este espaço com a Retocolite Ulcerativa (RCU). Possuindo caráter crônico e natureza multifatorial (CAVALCANTE et al. 2020), ela é caracterizada pela apresentação segmentar, com áreas saudáveis alternando com áreas inflamadas, afetando predominantemente as regiões do intestino delgado e grosso (PAPACOSTA et

al., 2017), mas possuindo manifestações extraintestinais (LINS; ALMEIDA, 2018).

Infelizmente, ainda não se sabe muito sobre sua etiologia (CAVALCANTE et al. 2020), sendo considerada portanto uma doença de natureza idiopática, uma vez que pode advir de fatores ambientais, genéticos e dietéticos (PAPACOSTA et al., 2017; Lo et al., 2020), prejudicando a homeostase microbiana e da mucosa intestinal, podendo levar a uma resposta imune constante, o que culminará em uma inflamação crônica (PAPACOSTA et al., 2017).

Hou, Abraham e El-Serag (2011) relataram um consumo elevado de ácidos graxos ômega-6, gorduras totais e carne vermelha como possíveis alimentos que contribuem para o desenvolvimento da DC. Seus mecanismos se dariam por meio da ação de efeito antígeno direto, expressão de genes, modulação de mediadores inflamatórios, alterações na flora e permeabilidade intestinal.

Por isto, atualmente é notável um interesse profundo no impacto que uma dieta pró-inflamatória possui no desenvolvimento da DC visto que esta possui um papel importante na manutenção da saúde intestinal e da microbiota (LO et al., 2020).

Foi relatado também em vários estudos como por Mondot et al. (2011) a diminuição na abundância de determinados filos com relação a indivíduos saudáveis, sendo que alguns destes foram relatados em estudos com modelos murinos com efeito protetor da mucosa intestinal. Para além disto, estudos que mostram polimorfismos em genes receptores imunes que são responsáveis por reconhecimento bacterianos, mostram a importância do estudo da microbiota na DC (CARRIÉRE, 2014).

Neste sentido, o objetivo deste trabalho é trazer estudos que trazem informações que permitem uma correlação da fisiopatologia da Doença de Crohn e o possível papel da microbiota intestinal e da dieta no seu desenvolvimento, buscando assim aumentar a compreensão da relação entre estes tópicos e a DC.

METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo que buscou evidências científicas por meio do levantamento de dados na literatura durante os meses de abril e junho de 2023. Para isso, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados PubMed, BVS, Google Scholar e Periódicos Capes, que atendiam aos seguintes critérios: publicação em inglês ou português, período de publicação nos últimos dez anos (2013 a 2023) e apresentação de abordagens relevantes para o tema proposto. Foram utilizados os descritores: “Doença de Crohn”, “Microbiota Intestinal”, “Imunidade e Doença de Crohn” e “Doenças inflamatórias”.

Foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios definidos, como aqueles publicados fora do período definido (salvo artigos de grande relevância ou que se enquadrar como pesquisa original), os que se repetiam nas bases de dados ou os que não estavam relacionados ao tema abordado neste estudo após a leitura do resumo e/ou artigo completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o presente estudo, foram selecionados inicialmente cerca de 32 artigos, sendo adicionados posteriormente outros 13 e utilizados no total 36 referências, que variam no período de 2011 a 2023 seguindo o critério de relevância para o tema e data de publicação.

Etiologia e Epidemiologia das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças de natureza sistêmica, inflamatória, crônica e com resposta imunológica exacerbada, acometendo principalmente o trato gastrointestinal (FERRAZ, 2016). Elas podem ser divididas em 3 subtipos: Colite Ulcerativa (CU), também descrita como Retocolite Ulcerativa (RCU), Doença de Crohn (DC) e Doença Inflamatória Indeterminada (DI), se diferenciando por sítio e padrão inflamatório (LINS; ALMEIDA, 2018).

São consideradas doenças de origem multifatorial, podendo advir de fatores ambientais, genéticos, dietéticos, da microbiota intestinal ou de um

agente infeccioso (FERRAZ, 2016; PAPACOSTA et al., 2017; Lo et al., 2020). Estes fatores podem levar a uma disbiose da nossa microbiota, levando a um desequilíbrio na mucosa intestinal e dos antígenos luminais, culminando assim em uma possível resposta imune exacerbada ou constante, levando ao quadro inflamatório crônico (FERRAZ, 2016; PAPACOSTA et al., 2017).

As DIIs mais comuns são a Retocolite Ulcerativa e a Doença de Crohn, sendo alvos frequentes de grandes estudos visto a alta gravidade da doença, suas recidivas constantes e o impacto negativo na qualidade de vida dos portadores (FERRAZ, 2016; CUNHA, 2016). Sendo a Doença de Crohn mais comum que a Retocolite Ulcerativa na maior parte das regiões de todo globo (KUENZIG et al., 2022).

Em nível internacional, as DIIs possuem uma distribuição heterogênea, sendo descrita com maior incidência em países desenvolvidos e com dietas ocidentalizadas (PAPACOSTA et al., 2017) e tendo se tornado, um grande problema de saúde pública principalmente nas regiões da América do Norte e Europa Ocidental, sendo visto que caucasianos e habitantes de zonas urbanizadas e industriais, são mais acometidos pela doença (CUNHA et al., 2016).

Etiologia e Epidemiologia da Doença de Crohn

Em 1932 a publicação de Burril B. Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer intitulada "*Regional ileítis: a pathologic and clinical entity*" levou a reconhecimento mundial do que é hoje a chamada Doença de Crohn, fato é de que seu nome é derivado do primeiro autor (GASPARINI; HOSSNE, 2018). A DC é uma afecção inflamatória crônica, multifatorial, recidivante e persistente que não possui cura. Se localiza principalmente no íleo e ceco, podendo envolver qualquer segmento gastrointestinal, da boca ao ânus (FERRAZ, 2016).

A principal característica da DC é seu acometimento transmural do trato gastrointestinal, onde ela pode afetar desde a camada mucosa a camada serosa (FERRAZ, 2016), apresentando lesões que possuem padrões segmentares, alternando entre áreas afetadas e áreas saudáveis (PAPACOSTA

et al., 2017). Os sítios mais acometidos são no íleo terminal, cólon, região ileocolônica e trato digestivo superior, sendo em sua maioria classificada como inflamatória. O acometimento perianal pode acontecer durante a evolução da doença, sendo fístulas um indicador e um mau prognóstico (GASPARINI; HOSSNE, 2018).

A epidemiologia da doença segue em consonância com o quadro geral epidemiológico das DIIs, entretanto, como dados pertinentes a Doença de Crohn, estudos mostraram que há uma predominância no sexo feminino e uma maior incidência entre 20 e 30 anos de idade, enquanto que a Retocolite Ulcerativa, é mais expressa no sexo masculino e uma maior incidência na faixa dos 30 a 40 anos (CUNHA et al., 2016).

No Brasil, há escassez de pesquisas feitas em âmbito nacional, sendo portanto comumente utilizados dados agrupados de estudos que foram feitos regionalmente. Dito isto, estudos como de Gasparini e Hossne (2018) e Cunha et al. (2016), continuaram demonstrando que há uma prevalência e incidência maior da DC em mulheres, predominantemente uma distribuição geográfica acentuada em centros urbanos e mais industrializados e um maior número de casos de remissão de acordo com o índice *Harvey-Bradshaw Index* (HBI). De acordo com dados provenientes da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2019 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), homens (69,4%) procuram menos os serviços de saúde, quando comparado às mulheres (82,3%), o que explicaria dados como de CUNHA et al. (2016) e Chouraki et al. (2011) que encontram uma maior incidência de RCU em homens, apesar das DIIs serem majoritariamente mais frequentes em mulheres.

Como fatores de riscos associados, encontramos o tabagismo, infecções intestinais, alimentação, uso prolongado de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e contraceptivos orais (PAPACOSTA et al., 2017).

Resposta Imune na DC

Segundo Papacosta et al. (2017), sua fisiopatologia tem sido muito associada ao papel citotóxico celular, onde possivelmente, determinados

antígenos (geralmente microrganismos) acabam desencadeando um processo inflamatório na parede intestinal. Este papel citotóxico pode ser explicado pela resposta imune entérica em pacientes com DC, que é realizada por linfócitos TCD4+ com resposta Th1, que por meio da produção de IFN- γ e IL-2, ativam linfócitos T citotóxicos e macrófagos, levando a produção de citocinas pró inflamatórias como TNF- α (FERRAZ, 2016).

A barreira intestinal é a primeira linha de defesa física que separa o lúmen do meio interno, sendo composta por uma camada de células epiteliais colunares, como enterócitos, células calciformes, enteroendócrinas e células de Paneth, que, conectadas por complexos juncionais intercelulares, permite a absorção de nutrientes e água.

Uma deficiência na barreira intestinal, aumenta a sua permeabilidade e da erosão da mucosa, permitindo a entrada de antígenos e microrganismos que irão consequentemente gerar uma resposta imune e inflamatória local (POUSINHA, 2016). Dito isto, foram encontrados em vários estudos uma deficiência no complexo juncional em células de pacientes com DC, o que poderia explicar a inflamação crônica devido a passagem de antígenos e bactérias através da mucosa, ativando o sistema imune (CARRIÈRE, 2014). A saber, os sintomas extra intestinais ocorrem devido a secreção de citocinas e migração das células do sistema imune para órgãos efetores (FERRAZ, 2016).

Estudos em pacientes com DC mostraram que a resposta imune gastrointestinal é realizada por linfócitos TCD4+ de resposta Th1, que produz IL-2 e secretam interferon gama (INF-gama) e foi vista uma diminuição da frequência de IL-22 na lâmina própria (que possui atividade protetora e estimulante no processo de reparação). Além disto, foi visto que na DC a imunidade adaptativa apresenta um desvio para a ativação de vias por Th1 e Th17 (promovem a resposta imune e inflamação) e inibição da via T-reguladora (Treg), que tem um papel importante na supressão da resposta imune (POUSINHA, 2016).

Outros achados descritos por Bandzar; Gupta e Platt (2013) em relação ao processo imunológico, foi que, em situações de homeostase, o número de linfócitos T maduros é controlado pelo sistema de apoptose e em casos de

falhas neste sistema, pode ocasionar em lesões mucosas, como as encontradas em pacientes com DC. O estudo também relatou que em pacientes com DC, houve a capacidade de criar auto antígenos no tecido pancreático exócrino (PABs), entre eles a GP2 (glicoproteína 2 - possui papel na captura e apresentação de antígenos) é um dos principais autoantígenos que também é sintetizada nas placas de Peyer, levando então uma resposta imune que desencadeia uma inflamação crônica.

Estas células T que possuem resistência à apoptose e vida útil prolongada, possuem níveis aumentados de IL-6 (citocina pró inflamatória) e baixos níveis de Bax (proteína pró-apoptótica), sendo que, em níveis elevados de IL-6, há um estímulo das células T intestinais a expressarem genes anti apoptóticos como Bcl-2 (proteína ligadora anti-apoptótica). Assim como as células dendríticas que liberam IL-12 e induz as Células T a se converter em Th1 (T-helper), que secretam INF-gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Essa cascata inflamatória constante induz e perpetua a inflamação crônica na DC (BANDZAR; GUPTA; PLATT, 2013).

Dieta

Uma revisão sistemática de 19 estudos que abrangeu 2.609 pacientes (sendo 1.269 pacientes com DC) feita por Hou e El-Serag (2011) concluiu que há uma associação positiva entre a alta ingestão de gorduras saturadas, ácidos graxos monoinsaturados, ômega-6, carne, mono e dissacarídeos com um aumento do risco de desenvolvimento de DC. Em contrapartida, o consumo de hortaliças estava associado a diminuição do risco de RCU, e possivelmente frutas, hortaliças e fibras na diminuição do risco de DC, porém, estes dados não possuíam uma relevância estatística significativa.

No estudo feito por Nolan-Clark et. al (2011), que buscou esclarecer o papel dos laticínios nos sintomas da Doença de Crohn, foi demonstrado que, não há uma correlação à presença de lactose com a sintomatologia, pois isto seria uma correlação individual a intolerância, mas que o alto teor de gordura de acordo com cada produto que influenciava a um maior número de relatos de piora dos sintomas.

Outro estudo mais recente feito por Morton et. al (2020) feito com 233 participantes com DII, mostrou, por meio de um questionário, que os sintomas (55%) e suas exacerbações (70%) foram associados a componentes dietéticos, sendo os alimentos deletérios majoritariamente ricos em fibras, laticínios e pobres em ácidos graxos saturados. Entre os alimentos sem correlação associados a redução de sintomas foram citados arroz, banana e carne branca, achados também encontrados no estudo feito por COHEN et al. (2013) .

Devido o estudo estar baseado em um auto questionário, pode sugerir uma correlação das altas taxas de desnutrição observadas em pacientes com DII a restrições alimentares auto impostas feitas por pacientes tentando evitar alimentos que podem causar certo desconforto ou aumento de sintomas, como os aqui citados. Entretanto, é importante ressaltar que os fatores envolvidos na causa de deficiências nutricionais envolvem não somente a uma dieta auto restritiva, mas também a interações medicamentosas, má absorção e distúrbios metabólicos (LIM, KIM e HONG, 2018).

São relatos na literatura que ácidos graxos ômega 3 possuem efeitos anti inflamatórios, e apesar de de não haver estudos com dados significantes suficientes para haver uma recomendação para suplementação, este achado pode ser enfatizado quando relacionamos a uma identificação de melhora dos sintomas, feita por pacientes que ingeriram peixes oleosos e suplementação (MORTON et al., 2020 e TRIGGS et al., 2010).

Apesar da nutrição enteral ser frequentemente relatada como um dos meios mais efetivos de induzir a remissão da DC (TRIGGS et al, 2010), não é possível recomendar ou restringir determinados alimentos na dieta de pacientes de acordo com relatos, sendo necessário uma ação multidisciplinar para construção de um modelo nutricional individualizado para cada paciente, visto que alguns alimentos são por vezes citados por pacientes como trazendo melhora enquanto o mesmo alimento é citado como deletério para outros (MORTON et al., 2020).

Com o aumento da urbanização e da industrialização, foi visto um crescimento no consumo de calorias e diminuição da prática de atividade física, levando atualmente a uma população sedentária e com sobrepeso. Dito isto, a

saber, a obesidade é vista como uma doença de estado inflamatório, pois o tecido adiposo branco (composto por adipócitos, pré adipócitos, macrófagos e células endoteliais do tecido adiposo) produzem citocinas: proteínas que regulam a ativação de células do sistema imunológico, desta forma relacionando-se diretamente com o processo inflamatório. Entre estas citocinas, temos: Interleucina-6 (IL-6), Leptina, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa) entre outros, nos mostrando uma íntima relação entre dieta, sobrepeso e inflamação sistêmica no organismo (LINS; ALMEIDA, 2018).

Foi mostrado por Schmidt et al. (2017) e Flor (2017) que esta atual dieta contemporânea e industrializada contribui para um quadro inflamatório, redução de bifidobactérias, aumento de bactérias gram positivas e aumento da permeabilidade intestinal, devido a alterações na microbiota intestinal causada pelo consumo dos alimentos que são ricos em gorduras e pobre em fibras.

Genética

Pesquisas feitas no campo da genética demonstraram que doenças como a DC, Diabetes e fibrose cística, são associadas a ocorrência de polimorfismo de único nucleotídeo (SNP). Esta, por sua vez, possui um impacto variável de acordo com a localização genômica, onde uma maioria, felizmente, está fora de regiões codificantes. A presença de SNP em genes que possui um papel na codificação de citocinas ou suscetibilidade/resistência de doenças como a DC, deve ser estudada buscando elucidar sua influência no curso de uma doença (FERRAZ, 2016).

Vários estudos buscaram elucidar a agregação familiar indivíduos portadores da doença de crohn, entre os estudos existentes, confirmaram a existência de suscetibilidade para a doença de Crohn em 17 cromossomos, (BAUMGART e SANDBORN, 2012) e a existência de uma maior suscetibilidade genética para se desenvolver em pares de gêmeos. Entre os principais genes envolvidos na DC, se destaca os genes que envolve NOD2/CARD15 e TLR4, que são relacionados a imunidade inata, reconhecimento de antígenos, autofagia, apoptose e diferenciação de linfócitos (PAPACOSTA et al., 2017). Outro importante achado é a diminuição da

expressão do gene MUC1 na mucina no íleo terminal em pacientes com a doença, sugerindo que esta poderia causar uma diminuição do muco (BAUMGARD e SANDBORN, 2012).

Uma pesquisa feita por Silva et al. (2020) localizou 17 genes expressos de maneira diferente do tecido adiposo mesentérico de pessoas com DIIs em comparação com saudáveis, e em uma análise no tecido do íleo de pacientes com DC foi encontrados 869 genes expressos de forma diferentes, sendo 204 alterações significativas. Entre estes genes, estão S100A8, S100A9 e IL1B, que estão associados à resposta inflamatória aguda, apoiando a existência do papel do tecido adiposo mesentérico na DC como local de ativação de células de defesa T e B.

Sintomas(DC)

Por ser uma doença crônica intermitente, os sintomas desaparecem e voltam com variações entre leve e grave. Entre eles temos: diarreia, incontinência, tenesmo, cólicas abdominais e dor (mais comum no quadrante inferior direito), náuseas e vômitos, febre, perda de apetite, perda de peso, fadiga, suores noturno, amenorreia primária e retardo no crescimento. e as manifestações extraintestinais podem incluir condições musculoesqueléticas (artropatia), cutâneas (eritemas), hepatobiliares e oculares (esclerite) (BERNSTEIN et al., 2015).

O diagnóstico das DIIS é realizado por meio do exame físico, histórico clínico e achados laboratoriais, tendo a confirmação diagnóstica por meio de tomografias, biópsias, biomarcadores e exames endoscópicos (CUNHA et al., 2016). Sendo considerados como principais achados patológicos sugestivos para DC: granulomas não caseosos, células gigantes multinucleadas, infiltrado linfoplasmocitário (distribuição heterogênea) e folículos linfóides periféricos (BAUMGART; SANDBORN, 2012).

Um estudo feito por Patel et al., 2012, mostrou também que há uma correlação positiva do espessamento da parede intestinal com a gravidade da doença por meio da TC contrastada.

Visto que há um maior acometimento na região íleo-colônica, a ileocolonoscopia é vista como um método bastante sensível e capaz de coletar amostras para estudo histológico. As lesões encontradas podem variar de lesões aftóides isoladas a ulcerações profundas, ocorrendo de formas assimétricas (GASPARINI; HOSSNE, 2018). No que se trata da diferenciação, a Retocolite Ulcerativa se difere da Doença de Crohn no sítio de acometimento e o padrão inflamatório: A RCU afeta o reto e progride para regiões próximas do cólon, afetando somente as camadas superiores da mucosa. Em contrapartida, a DC pode afetar desde a boca até a região anal, e é uma doença transmural, ou seja, perpassa a camada mucosa (PAPACOSTA et al., 2017).

Devido ao leque de sintomas ser muito abrangente, foi proposta em 2005 a chamada Classificação de Montreal, sendo uma atualização ou aperfeiçoamento da Classificação de Viena (REBELO et al., 2011), objetivando com ela uma uniformização do diagnóstico da DC com mais acuidade. Esta classificação se divide basicamente em três critérios: Idade de diagnóstico (A), Localização (L) e Comportamento (B) (CUNHA et al., 2016) sendo demonstrada na Tabela 1 a seguir.

Tabela 2 - Classificação de Montreal da Doença de Crohn

Variáveis	Classificação	
Idade de diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos
	A2	17 - 40 anos
	A3	≥ 40 anos
Localização (L)	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4*	Trato gastrointestinal

		superior
Comportamento (B)	B1	Não estenosante / não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
Modificador (p) do Comportamento (B)	p (B1p, B2p e B3p)	Concomitância com doença perianal

Fonte: Adaptado de Rebelo et al., (2011). *L4 permite a co-classificação com L1 a L3.

De acordo com Papacosta et al. (2017), pesquisas mostraram que o sítio (L) de inflamação da doença permanece estável em indivíduos adultos, porém, o comportamento (B) progride ao longo do tempo com aparecimento de fístulas. Devido a isto, B1 é considerada uma categoria provisória até passado o período de 5 anos desde o diagnóstico (REBELLO et al., 2011).

Um estudo de Cunha et al. (2016), conforme a classificação de Montreal, mostrou que entre os pacientes havia um achado de 46,6% dos pacientes com apresentação ileocolônica (L3) e que dentre o total dos pacientes diagnosticados com DC, 71% apresentaram úlceras ao exame endoscópico. Quando foi feito o questionário sobre a qualidade de vida dos pacientes com DC deste estudo, foi visto que quanto maior a atividade clínica, menor era a qualidade de vida dos pacientes.

Dado mostrado também no estudo feito por Tomazoni e Benvegnú (2018) onde um total de 110 pacientes portadores da doença de Crohn, avaliados por meio do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), mostraram que a maioria dos pacientes teve uma classificação "regular" em relação a qualidade de vida, sendo 61,7% diagnosticados com sintomas de ansiedade e/ou depressão.

Já a remissão da DC e o grau de atividade podem ser acompanhados pelo *Índice de Hervey-Bradshaw* (HBI). De maneira simplificada, seus critérios são avaliar bem estar geral, dor abdominal, massa abdominal, número de

evacuações líquidas diária e complicações (CUNHA et al., 2016) por meio de um score no qual o valor final prediz uma remissão ou agravamento da doença.

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal humana contém mais de 1000 espécies diferentes, contendo cerca de 10^{14} microrganismos e sendo os dois filos mais relatados, com cerca de 90% da população microbiana, o *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, variando entre os indivíduos de acordo com a higiene, geografia e dieta, tendo relatos de maior similaridade entre gêmeos do que em conjugues que tinham hábitos alimentares semelhantes (CARRIÈRE, 2014).

O leite materno possui componentes que atuam no sistema imunológico da criança, como: imunoglobulinas, fatores anti-inflamatórios e imunoestimuladores, e ele é a principal fonte que irá estabelecer a microbiota intestinal, possuindo lactobacilos e sendo o primeiro alimento funcional probiótico colonizador do bebê, auxiliando no crescimento celular da mucosa intestinal (LINS; ALMEIDA, 2018).

Dentre as bactérias benéficas, encontramos as Bifidobactérias, *Lactobacillus* e *E. coli*, que atuam na modulação imunológica e produção de nutrientes como a vitamina K2. Entre as patogênicas, podemos citar *Clostridium difficile*, *Enterococcus Faecallis* e *Campylobacter*. No cólon (uma das áreas mais acometidas pela DC) 90-95% da microbiota é composta por *Bifidobacterias*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Propionibacterium* (VARGAS; ABREU; KRAVCHYCHYN, 2021).

Em situações de disbiose intestinal de pacientes com DC, foi relatado por Mondot et al. (2011) uma diminuição na abundância dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* em comparação a indivíduos saudáveis. Sabendo-se que algumas bactérias destes filos são relatadas com efeitos protetores em modelos murinos, uma diminuição destes filos podem contribuir para inflamação.

Uma desregulação da microbiota pode afetar a função da barreira intestinal por meio da fermentação de moléculas como polissacarídeos e proteínas, gerando ácidos graxos de cadeia curta. Esta desregulação ou

quebra de homeostase pode advir de fatores genéticos, alimentação, antibióticos entre outros, levando a uma diminuição de microrganismos benéficos e aumento dos patogênicos (VARGAS; ABREU; KRAVCHYCHYN, 2021).

De acordo com Carrière et al. (2014) o principal sítio de acometimento de lesões na DC é o íleo terminal que, notadamente, é o local onde se encontra o maior número de bactérias. Dito isto, também é notado que pacientes em DC possuem achados mais frequentes de bactérias relacionadas a mucosa e internalizadas, comparados a indivíduos saudáveis.

Todos estes achados, relacionados a microbiota entérica e os polimorfismos encontrados em genes codificadores de receptores imunes inatos que são responsáveis pelo reconhecimento bacteriano e de proteínas promovedoras de autofagia, mostram um fortalecimento da hipótese do envolvimento de microrganismos patogênicos, como *Vírus Epstein Barr* (EBV), bacteriófagos (encontrados em maior número em áreas ulceradas), *Candida albicans* (quando patogênica mostrou agravamento da inflamação intestinal e liberação de anticorpos que atacam também as leveduras endógenas), *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) (análises sorológicas encontraram presença de anticorpos contra MAP em 90% de pacientes com DC), *Yersinia enterocolitica* (induz secreção de citocinas pró inflamatórias), *Listeria monocytogenes* (camundongos deficientes em NOD2 possuem suscetibilidade a infecção oral, essa bactéria atravessa a barreira intestinal) e *Helicobacter pylori* (provoca ulcerações na mucosa) (CARRIÈRE, 2014).

Imunidade e Microbiota

O sistema imunológico intestinal humano minimiza o contato direto entre os microorganismos intestinais e superfície epitelial, confina as bactérias penetrantes e limita sua exposição ao sistema imune por meio da estratificação (por meio de camadas mucosas e IgA secretada) e da compartimentalização (fagocitose por células dendríticas de bactérias penetrantes e liberação de IgA evitando contato ao sistema imunológico sistêmico) (HOOPER; LITTMAN; MACPHERSON, 2012).

Foi mostrado em modelos murinos que não possuíam secreção de IgA, respostas com IgG sérico, tendo assim uma resposta sistêmica no contato com bactérias comensais e uma falha na compartimentalização. Os modelos que não possuíam sinalização MyD88 ou TRIF na identificação de bactérias por meio de TLR, também mostraram que a disbiose isolada foi suficiente para conduzir a uma colite induzida quimicamente (HOOPER; LITTMAN; MACPHERSON, 2012).

A microbiota intestinal possui um papel no desenvolvimento de estruturas linfóides, as quais possuem uma via de sinalização TLR-MyD88 que é responsável por desencadear respostas que promovem a manutenção microbiana e induz reparo do epitélio intestinal danificado. Bactérias filamentosas segmentadas (SBF) foram relatadas capazes de penetrar na camada mucosa e interagir com células epiteliais, induzindo a polimerização da actina, sendo especulado uma possível atuação na expressão gênica epitelial e nas células imunes, mas ainda não possuímos estudos suficientes que assegurem isto (HOOPER; LITTMAN; MACPHERSON, 2012).

Tratamento (DC)

Considerando as possíveis etiologias conhecidas da DC, de acordo com a Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014, em sua maioria, os medicamentos recomendados para o tratamento da DC envolvem imunossupressores, anti-TNF e corticosteróides. Sendo os recomendados pelo Ministério da Saúde no Brasil, aqueles contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2014. São eles: Sulfassalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Metilprednisolona, Metronidazol, Ciprofloxacino, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Infliximabe, Adalimumabe, e Alopurinol.

Sendo importante ressaltar que o tratamento indicado pelo PCDT é definido segundo o grau de atividade, complicações e sítio da doença, tendo restrições de alguns medicamentos de acordo com idade e outras individualidades, como mulheres gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Dadas as evidências de que pode haver uma etiologia infecciosa na DC, terapias que envolvam uso de antibióticos, probióticos e prebióticos na DC tem

sido estudadas ao longo dos últimos anos, sendo vista como benéfica, mas insuficiente (CARRIÈRE, 2014).

Um estudo realizado por Fedorak et al. (2015), sugeriu que VSL-3 (um probiótico comercial que contém cepas principalmente de lactobacilos, bifidobactérias e estreptococos) pode exercer um leve efeito protetor na recorrência endoscópica grave precoce, pois a expressão de citocinas pró-inflamatórias encontradas na mucosa foi significativamente menor nestes pacientes.

Em uma revisão realizada por Naseer et al. (2020), foi analisados 71 estudos clínicos que avaliaram a eficácia do uso de probióticos e prebióticos na remissão ou manutenção da DC, os resultados mostraram que há alguma evidência benéfica com uso de prebióticos (fibras alimentares não digeríveis que são fermentadas pela microbiota intestinal) na manutenção da remissão e que probióticos (microorganismos vivos que auxiliam na homeostase intestinal e digestão) apenas ajudaram na melhora de alguns sintomas, seu papel na manutenção ainda não está muito claro.

Infelizmente, os probióticos estudados até o momento, conferiram um benefício insignificante na remissão de pacientes de Crohn, não mostrando benefícios em manter um tratamento a longo prazo quando já alcançado remissão. Com relação a objetivos de prevenção em pós-operatório, o estudos mostraram *Saccharomyces boulardii* (em não fumantes) e VSL-3 com boas expectativas em estudos que possam explorar efeitos preventivos (LICHTENSTEIN; AVNI-BIRON; BEN-BASSAT, 2016).

Prebióticos como lactulose, inulina e diversos oligossacarídeos possuem um valor positivo para as bactérias benéficas do nosso intestino, uma vez que estes possuem capacidade de fornecer energia a elas. Um exemplo são os galacto-oligossacarídeos que possuem efeitos positivos sobre a microbiota, como: ação estimulante na produção de nutrientes e ácidos graxos, diminuição do pH no cólon e aumento na capacidade de absorção de diferentes minerais. Sendo que a fermentação feita por estas bactérias presentes no lúmen, levam a síntese de ácido láctico e estimula a proliferação das células do cólon (LINS; ALMEIDA, 2018).

A interação competitiva com enteropatógenos, produção de antimicrobianos, influências sobre epitélio e modulação imunológica tem sido relatadas como mecanismos de ação dos probióticos (VEERAPPAN et al., 2012).

Segundo Aamer Imdad et al. (2023) estudos acerca da eficácia do transplante de microbiota fecal (FMT) relataram que o FMT pode aumentar taxas de indução da remissão clínica e endoscópica longa em RCU, entretanto, um dos estudos que avaliou o uso para remissão de DC, possuíam evidências muito incertas e baixas. Entretanto, se faz necessário mais estudos acerca do potencial da FMT na DC e RCU ativa, tal como sua segurança.

CONCLUSÃO

Embora a etiologia da DC ainda não tenha sido totalmente elucidada, é notável que há uma mudança na composição da microbiota intestinal, sendo necessário ainda esclarecer se ela é uma causa ou consequência da DC, sendo visto que fatores como dieta, genética e ambiente parecem juntos formar uma etiologia complexa com não somente uma possível origem e sim junções daquelas apresentadas.

No que condiz o tratamento, apesar das terapias com antibióticos, probióticos e prebióticos tenham sido estudadas, seu papel no tratamento da DC ainda não está completamente esclarecido, e sua eficácia é limitada e soluções inovadoras como o TMF ainda é escasso de estudos que comprovam eficácia na DC. Sendo mantido o tratamento medicamentoso como o recomendado pelo Ministério da Saúde.

Dessa forma investimentos em pesquisas que buscam compreender o papel da nossa microbiota podem contribuir para achados que auxiliem na manutenção da homeostasia intestinal por meio dela, como um possível papel no tratamento ou prevenção, seja primária com dietas probióticas e evitar alimentos inflamatórios, secundária identificando biomarcadores liberados pela microbiota, ou uma pesquisa profunda sobre o papel dela na manutenção da progressão da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAVALCANTE, R. M. S.; LIMA, M. M.; PARENTE, J. M. L.; NOGUEIRA, N. DO N. **O papel da microbiota na etiologia das doenças inflamatórias intestinais**. RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 14, n. 86, p. 498-510, 18 out. 2020. Disponível em: <<http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1278>>. Acesso em: 17 abr. 2023.
2. PAPACOSTA, N. G. et al. **Doença de Crohn: Um artigo de revisão**. Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 2, p. 25–35, 20 jun. 2017. Disponível em: <<https://10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p25>>. Acesso em: 17 abr. 2023.
3. LO, C.-H. et al. **Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis**. Gastroenterology, v. 159, n. 3, p. 873-883.e1, set. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.011>>. Acesso em: 17 abr. 2023.
4. HOOPER, L. V.; LITTMAN, D. R.; MACPHERSON, A. J. **Interactions Between the Microbiota and the Immune System**. Science, v. 336, n. 6086, p. 1268–1273, 6 jun. 2012. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1223490#core-R30>>. Acesso em: 27 jun. 2023.
5. BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. **Crohn's disease**. The Lancet, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, nov. 2012. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60026-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60026-9/fulltext)>. Acesso em: 17 abr. 2023.
6. LINS, C. DE C.; ALMEIDA, S. G. **Doença de Crohn uma doença multifatorial: uma revisão de literatura**. Repositório UNICEUB, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/12636>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

7. FERRAZ, F. B. **Panorama Geral Sobre Doenças Inflamatórias Intestinais: Imunidade e Suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.** Journal of Health Sciences, v. 18, n. 2, p. 139–143, 19 mai. 2016. Disponível em:
<<https://journalhealthscience.pgsscogna.com.br/JHealthSci/article/view/3731>>. Acesso em: 20 mai. 2023.
8. CUNHA, R. F. et al. **Perfil clínico e endoscópico de pacientes com doença inflamatória intestinal procedentes de uma população miscigenada.** XV SEPA - Repositório da UNIFACS, 2016. Disponível em:
<<https://revistas.unifacs.br/index.php/sepa/article/view/4364>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
9. POUSINHA, A. C. P. **Doença de Chron pediátrica : influência da nutrição entérica na microbiota.** Repositório da Universidade de Lisboa. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/handle/10451/25866>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
10. KUENZIG, M. E. et al. **Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review.** Gastroenterology, 5 jan. 2022. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
11. REBELO, A. et al. **Da classificação de Viena para a nova classificação de Montreal: Caracterização fenotípica e evolução clínica da doença de Crohn.** Jornal Português de Gastroenterologia, v. 18, n. 2, p. 15-21, 2011. Disponível em:
<<https://www.researchgate.net/publication/262475656>>. Acesso em: 15 jun. 2023.
12. GASPARINI, R. G.; HOSSNE, R. S. **Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil.** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA Botucatu 2018. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152905/gasparini_rg_dr_bot.pdf?sequence=3>. Acesso em: 15 jun. 2023.

13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença de Crohn**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, p. 131-158, 2 out. de 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapias_doenca_crohn.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2023.

14. TOMAZONI, E. I.; BENVEGNÚ, D. M. **Symptoms of anxiety and depression, and quality of life of patients with Crohn's disease**. Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, n. 2, p. 148–153, jun. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-26>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

15. BERNSTEIN, C. et al. **Inflammatory Bowel Disease**. World Gastroenterology Organization Global Guidelines (WGO), ago. 2015. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

16. CHOURAKI, V. et al. **The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007)**. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 33, n. 10, p. 1133–1142, 1 maio 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)**. 2019. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

18. PATEL, B. et al. **MDCT assessment of ulcerative colitis: radiologic analysis with clinical, endoscopic, and pathologic correlation**. Abdominal Imaging, v. 37, n. 1, p. 61–69, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603899/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

19. HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: **A Systematic Review of the Literature**. American Journal of Gastroenterology, v. 106, n. 4, p. 563–573, abr. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003341/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.
20. MORTON, H. et al. **Inflammatory Bowel Disease: Are Symptoms and Diet Linked?**. Nutrients, v. 12, n. 10, p. 2975, 29 set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003341/>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
21. LIM, H.-S.; KIM, S.-K.; HONG, S.-J. **Food Elimination Diet and Nutritional Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease**. Clinical Nutrition Research, v. 7, n. 1, p. 48, 2018. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/articles/1059898>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
22. NOLAN-CLARK, D. et al. **Effects of Dairy Products on Crohn's Disease Symptoms Are Influenced by Fat Content and Disease Location but not Lactose Content or Disease Activity Status in a New Zealand Population**. Journal of the American Dietetic Association, v. 111, n. 8, p. 1165–1172, 1 ago. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.05.004>>. Acesso em: 17 jun. 2023.
23. TRIGGS, C. M. et al. **Dietary factors in chronic inflammation: Food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population**. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 690, n. 1, p. 123–138, 7 ago. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027510710000618>>. Acesso em: 17 jun. 2023.
24. COHEN, A. B. et al. **Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease**. Digestive Diseases and Sciences, v. 58, n. 5, p. 1322–1328, 1 maio 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-012-2373-3>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

25. CARRIÈRE, J. **Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease**. World Journal of Gastroenterology, v. 20, n. 34, p. 12102, 2014. Disponível em: <<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/12102.htm>>. Acesso em: 21 jun. 2023.
26. MONDOT, S. et al. **Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota**. Inflammatory Bowel Diseases, v. 17, n. 1, p. 185–192, jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20722058/>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
27. VEERAPPAN, G. R.; BETTERIDGE, J.; YOUNG, P. E. **Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease**. Current Gastroenterology Reports, v. 14, n. 4, p. 324–333, 1 ago. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581276/>>. Acesso em: 20 jun. 2023.
28. NASEER, M. et al. **Prebiotics and Probiotics in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Where Are We Now And Where Are We Going?**. Funders: Current Clinical Pharmacology, v. 15, 12 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164516/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.
29. FEDORAK, R. N. et al. **The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease**. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 13, n. 5, p. 928-935.e2, maio 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460016/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.
30. LICHTENSTEIN, L.; AVNI-BIRON, I.; BEN-BASSAT, O. **Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies**. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, v. 30, n. 1, p. 81–88, fev. 2016. Disponível em: <[doi:10.1016/j.bpg.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.002)>. Acesso em: 25 jun. 2023.
31. BANDZAR, S.; GUPTA, S.; PLATT, M. O. **Crohn's disease: A review of treatment options and current research**. Cellular Immunology, v. 286, n. 1-2, p. 45–52, nov. 2013. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874913001871?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

32. VARGAS, A.; ABREU, J.; KRAVCHYCHYN, A. **Aspectos alimentares atuais e alteração da microbiota intestinal em indivíduos com obesidade/ Current dietary aspects and altered gut microbiota in obese individuals.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 5336–5352, 2021. Disponível em:

<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/26284>> . Acesso em: 27 jun. 2023.

33. SCHMIDT, L. et al. **OBESIDADE E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL.** Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.33362/ries.v6i2.1089>> . Acesso em: 27 jun. 2023.

34. FLOR, A. R. **Disbiose e obesidade: uma revisão de literatura.** Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/11171>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

35. AAMER IMRAD et al. **Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease.** The Cochrane library, v. 2023, n. 4, 25 abr. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37094824/>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

36. SILVA, F. A. R. et al. **Whole transcriptional analysis identifies markers of B, T and plasma cell signaling pathways in the mesenteric adipose tissue associated with Crohn's disease.** Journal of Translational Medicine, v. 18, n. 1, 30 jan. 2020. Disponível em: <<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02220-3>>. Acesso em: 27 jun. 2023.