

O PAPEL DA MICROBIOTA NA ETIOLOGIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAISRegina Márcia Soares Cavalcante¹, Murilo Moura Lima²
José Miguel Luz Parente³, Nadir do Nascimento Nogueira⁴**RESUMO**

A doença inflamatória intestinal é um processo inflamatório crônico, com etiologia ainda não bem estabelecida, de natureza multifatorial, representada principalmente por dois fenótipos, a retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). No que se refere à patogênese, acredita-se que a homeostase direta e indireta entre microbiota, epitélio intestinal e células imunológicas é interrompida por fatores genéticos e ambientais, como o uso de antibióticos, prática do tabagismo, dietas e estresse, resultando em um estado crônico de inflamação desregulada. Evidências científicas recentes demonstraram que a microbiota do intestino humano é capaz de produzir fatores antigênicos que desencadeiam a inflamação persistente da mucosa intestinal como observada na DC e RCU. Nas últimas duas décadas, com o advento das novas tecnologias “ômicas”, houve uma expansão nas possibilidades para analisar em grande proporção o perfil genético e metabólico da população microbiana intestinal, que é numericamente a mais representativa no corpo humano. Dessa maneira, aconteceu uma ampliação exponencial do entendimento da composição bem como das funções desempenhadas pelo microbioma do intestino, o que oportunizou a descoberta de novos horizontes quanto a mecanismos de ação desencadeadores dos processos inflamatórios de muitas doenças crônicas com as doenças inflamatórias intestinais, permitindo a formulação e implementação de novas intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal. Microbiota. Disbiose.

1-Nutricionista, Universidade Federal do Piauí-UFPI, Especialista em Saúde Pública-UFPI, Mestre em Ciências e Saúde-PPCS-UFPI, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição-PPGAN-UFPI, e Docente do Curso de Nutrição da UFPI-CSHNB, Piauí, Brasil.

ABSTRACT

The role of microbiotes in the etiology of inflammatory intestinal diseases

Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory process, with etiology not yet well established, of multifactorial nature, represented mainly by two phenotypes, ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). About pathogenesis, it is believed that direct and indirect homeostasis between microbiota, intestinal epithelium and immune cells is disrupted by genetic and environmental factors such as antibiotic use, smoking, diets and stress, resulting in a poor state. chronic unregulated inflammation. Recent scientific evidence has shown that the human gut microbiota can produce antigenic factors that trigger persistent inflammation of the intestinal mucosa as observed in CD and UC. In the last two decades, with the advent of new “omic” technologies, there has been an expansion of possibilities to analyze in large proportion the genetic and metabolic profile of the intestinal microbial population, which is numerically the most representative in the human body. Thus, there was an exponential expansion of the understanding of the composition as well as the functions performed by the gut microbiome, which enabled the discovery of new horizons regarding mechanisms of action triggering the inflammatory processes of many chronic diseases with inflammatory bowel diseases, allowing the formulation and implementation of new therapeutic interventions.

Key words: Inflammatory Bowel Disease. Microbiota. Disbiosis.

2-Médico Gastroenterologista do Hospital Universitário-HU da UFPI, Supervisor da Residência Médica em Gastroenterologia da UFPI, Piauí, Brasil.

3-Médico Gastroenterologista, Mestre e Doutor em Ciências Médicas-UNICAMP, Superintendente do HU-UFPI, e Docente do Curso de Medicina da UFPI-CMPP, Piauí, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é um termo genérico para inflamação descontrolada da mucosa no trato gastrointestinal, incluindo com maior relevância dois distúrbios crônicos em humanos, a retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC) (Gibson, 2009).

O mecanismo patogênico da DII ainda permanece obscuro, mas atualmente acredita-se que a homeostase entre microbiota, epitélio intestinal e células imunológicas é interrompida por fatores genéticos e ambientais, como o uso de antibióticos, prática do tabagismo, dietas e estresse, resultando em um estado crônico de inflamação desregulada (Ananthakrishnan, 2015).

A permeabilidade da barreira intestinal elevada e a translocação de bactérias ou endotoxinas estão associadas a doenças gastrointestinais. As bactérias afetam localmente a sinalização de citocinas, as respostas intrínsecas e inflamação da mucosa (Akram, Garud, Joshi, 2019).

Algumas cepas com possível envolvimento neste processo foram descritas, a *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella* e *Serratia* (Harley e Karp 2012).

O intestino humano abriga aproximadamente $3,8 \times 10^{13}$ bactérias, com mais de 1000 espécies (Sender, 2016a), que mantêm uma estreita relação simbiótica com o seu hospedeiro (Sender, 2016).

Em conjunto com a enorme quantidade de bactérias, outros microrganismos, como vírus, arqueias e fungos, vivem no trato gastrointestinal (TGI) e, juntos são definidos como a microbiota intestinal (Turnbaugh, 2007).

Em seres humanos saudáveis, os dois filos dominantes são Bacteroidetes e Firmicutes, que englobam microrganismos anaeróbios obrigatórios os quais representam cerca de 90% da comunidade bacteriana (Theriot, Young, 2015).

Alterações na dieta, uso de antibióticos ou algumas patologias, causam desregulação de espécies bacterianas (disbiose), o que pode estar envolvido na patogênese da DII, quebrando a tolerância imunológica e levando a uma resposta inflamatória anormal à presença de bactérias comensais.

No entanto, espécies específicas envolvidas na DII não foram identificadas até o momento (Han, 2014).

A disbiose na DII é provavelmente influenciada pela desregulação imune e destruição da interface epitelial pela inflamação local (Heinken e colaboradores, 2013; Kau e colaboradores, 2011).

O termo disbiose reporta-se a desequilíbrio na variedade de espécies microbianas, que é comumente ligada ao comprometimento da função da barreira intestinal e à ativação de células inflamatórias (Backhed e colaboradores, 2012).

É possível que a lacuna na regulação apropriada da composição referente à diversidade microbiana, esteja presente no início, bem como na cronicidade de muitas doenças, compreendendo DIIs, síndrome do intestino irritável, diabetes, obesidade e câncer (Clemente e colaboradores, 2013; Brown e colaboradores, 2013; Chang e Lin 2016; Thaiss e colaboradores, 2016).

Nos últimos anos foi crescente o interesse no uso de bactérias comensais ou bactérias presentes em alimentos fermentados, denominadas probióticos, para modular a microbiota e conferir efeitos positivos no sistema imunológico (Sánchez e colaboradores, 2015; Scott e colaboradores, 2015).

Apesar de não existir uma definição legal para probióticos, geralmente o termo é utilizado para referir-se a “microrganismos vivos que conferem um benefício à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas” (Sanders, 2008).

Os probióticos são amplamente utilizados por pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e, frequentemente recomendados no tratamento da doença como terapia adjuvante (Cheifetz e colaboradores, 2017).

No entanto, apesar de sua popularidade e uma ampla percepção de segurança, a base de evidências para apoiar esse uso extensivo é escassa.

Tendo em vista o crescimento das taxas de DIIs em países em desenvolvimento como o Brasil bem como a complexidade e elevado custo do tratamento destas doenças, que representam um grande ônus nos sistemas públicos de saúde, gerando impacto em todas suas esferas de gestão, se faz de grande importância a realização de estudos que busquem compreender com mais clareza os fatores envolvidos na etiologia das DIIs,

especialmente o papel da microbiota, que tem sido apontada como elemento chave na patogênese destas doenças, com vistas a reunir elementos que permitam a proposição de medidas de enfrentamento, especialmente dos fatores de risco modificáveis associados às referidas patologias.

Nessa perspectiva o objetivo deste trabalho foi levantar dados sobre a relevância do papel da microbiota intestinal na patogênese das DIIs.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, de busca de evidências científicas, por meio de levantamento de dados na literatura durante o mês de outubro de 2019.

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados Pub Med e Science Direct utilizando como descritores: "Inflammatory bowel disease" e "Microbiota".

Foram incluídos no estudo artigos científicos em inglês, publicados nos últimos 10 anos (de 2009 a 2019) e que apresentaram abordagens relevantes para o tema proposto.

Foram excluídos aqueles artigos que se repetiam nas bases de dados analisadas, cujo ano de publicação não se enquadrava no período supracitado, bem como, mediante leitura do resumo e/ou artigo completo, não estava condizente ao tema abordado.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, o que possibilitou observar, quantificar e descrever os dados, com o propósito de agregar o conhecimento produzido sobre doença inflamatória intestinal e microbiota intestinal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença inflamatória intestinal é um distúrbio inflamatório crônico, recorrente do TGI, sendo a DC e a RCU as duas formas mais comuns de doença (Dahlhamer e colaboradores, 2016).

O mecanismo patológico da DII envolve uma resposta inflamatória imuno-mediada descontrolada em indivíduos geneticamente predispostos a um gatilho ambiental desconhecido que interage com o microbioma intestinal (flora intestinal) (Malik, Mannon, 2012; Ananthkrishnan, 2015).

A dieta, o estilo de vida e outros elementos endógenos vulneráveis, como a microflora intestinal, estão envolvidos no

desenvolvimento da DII. Evidências demonstraram que a microbiota do intestino humano gera fatores antigênicos que desencadeiam a inflamação persistente da mucosa intestinal como observada na DC e RCU (Tannock, 2010).

A microbiota intestinal é constituída por numerosas espécies de bactérias que mantêm a barreira mucosa e auxiliam na digestão (Hevia e colaboradores, 2015), desempenhando também papel essencial para moldar o sistema imunológico intestinal do hospedeiro e, dessa forma, contribuir para a manutenção da homeostase intestinal.

Além disso, é um mediador fundamental para manter as funções metabólicas em tecidos periféricos, como fígado e pâncreas (Lin, Zang, 2017). É composto por aproximadamente 10^{14} células bacterianas, representado por cerca de 1000 espécies com 30 vezes o conteúdo genômico do hospedeiro humano (DeGruttola e colaboradores, 2016; Shreiner, Kao, Young, 2015).

As bactérias também habitam outras partes do corpo humano como a pele, cavidade oral e nasal e vagina, entretanto a contagem bacteriana nos órgãos extra intestinais é numericamente inferior, não ultrapassando 10^{12} microrganismos (Nakamoto, Schnabl, 2016).

Considerando que o número de bactérias intestinais é da mesma ordem que as células humanas e os genes bacterianos superam os genes humanos de 10 a 100 vezes, há manutenção de uma relação simbiótica entre o hospedeiro e os microrganismos luminiais em um indivíduo saudável (Yu e colaboradores, 2012; Sender e colaboradores, 2016).

Os microbiomas humanos estão divididos em quatro filos principais: Firmicutes (65%), Bacteroidetes (16%), Actinobacteria (9%) e Proteobacteria (5%).

Firmicutes e Bacteroidetes representam mais de 90% da abundância relativa de micróbios intestinais (Arumugam e colaboradores, 2011).

Esses dois filos são os principais responsáveis pela conversão de fibras alimentares em ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) como acetato, propionato e butirato, que podem ser absorvidos pelo intestino hospedeiro (Byrne e colaboradores, 2015).

O butirato é a fonte preferencial de energia dos enterócitos do cólon (Den Besten e colaboradores, 2013), como também são

reconhecidas suas propriedades anti-inflamatórias (Matsuoka, Kanai, 2015).

Apesar de menos preponderantes, outros filós desempenham importantes papéis na função microbiana, como os anaeróbios facultativos do filo de Proteobacteria, que fornecem resistência à colonização contra bactérias patogênicas (Li e colaboradores, 2016).

As bactérias, em sua maioria, aderem firmemente ao muco, o qual forma a barreira física externa e interna de mais de 7 m de comprimento.

A população bacteriana intestinal evolui da baixa complexidade no nascimento para uma rede altamente diversificada, na fase do desmame e da introdução de dietas cada vez mais diversificadas e complexas aos 9 a 12 meses de idade (Koenig e colaboradores 2011; Backhed e colaboradores, 2015).

Este conjunto torna-se estável e resistente a perturbações ambientais, como antibióticos de curto prazo exposição ou mudanças na dieta (Dethlefsen, Relman, 2011).

Entretanto com a senescência, a menor diversidade e a menor resiliência do microbioma entérico podem contribuir para a infecção e deteriorar a função da barreira mucosa (Li e colaboradores, 2016).

Quando bebês, os humanos recebem muitos microrganismos por meio do leite materno, que apresenta maior número de Bifidobacteria e Lactobacillus (Palmer e colaboradores, 2012).

Na fase adulta, a maioria das bactérias encontradas no intestino humano pertence aos gêneros Bacteroides, Parabacteroides (Bacteroidetes) e Clostridium (Firmicutes) (Eckburg e colaboradores, 2005; Lepage e colaboradores, 2013).

No intestino humano, os microrganismos anaeróbicos, incluindo Lactobacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Porphyromonas, e Bacteroides, são as bactérias mais comuns no cólon (Quigley, 2011; Iannitti, Palmieri, 2010).

Mai, Draganov (2009) sugeriram duas teorias sobre o papel das bactérias na patogênese da DII, primeiramente o mau funcionamento do sistema imunológico contra as bactérias da flora intestinal natural, e a segunda teoria que alterações na microbiota intestinal ou mau funcionamento da barreira mucosa, podem ter como resultado respostas imunológicas prejudiciais contra a mucosa.

O exato papel das populações microbianas intestinais na etiologia das DIIs ainda está para ser determinado, mas a relevância da microbiota intestinal para o início e o curso da doença da DII é cada vez mais reconhecida (Miyoshi, Chang, 2017).

Evidências, incluindo experimentos recentes com modelos animais, sugerem com solidez, que a microbiota intestinal pode desempenhar papel causal na ativação, bem como na exacerbação da DII (Sartor, Wu, 2016; Schaubeck e colaboradores, 2016; Halfvarson e colaboradores, 2017) mostrando que as interações bidirecionais hospedeiro-micróbio podem promover ou reduzir a inflamação intestinal (Macpherson e colaboradores, 2018).

Dentro deste contexto pesquisas demonstraram que alterações na diversidade, mudança espacial ou numérica da população microbiana no corpo humano denominada de disbiose intestinal (Lynch, Pedersen, 2016; Yu, Wei, Ni, 2017) aliado ao comprometimento da barreira intestinal, estão associadas ao desenvolvimento de vários distúrbios inflamatórios crônicos e doenças sistêmicas (Ni e colaboradores, 2017), incluindo DIIs, doença celíaca, esclerose múltipla, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase, diabetes tipo 2, doenças alérgicas, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas e cânceres (Bernstein, Forbes, 2017; Chua e colaboradores, 2018).

Estudo desenvolvido por Forbes e colaboradores (2018) apresentou uma vasta análise da estruturação da microbiota fecal em várias doenças inflamatórias imunomediadas incluindo a DC, RCU e demonstrou que há alteração na composição do microbioma intestinal, evidenciando graus variados de disbiose intestinal.

De acordo com Chassaing, Gewirtz (2014) e Prorok-Hamon e colaboradores (2014), tanto em ensaios clínicos quanto em modelos experimentais foram observados em pacientes com DIIs (DC e RCU) falhas na barreira epitelial e disbiose intestinal.

Logo o rompimento da barreira mucosa pode ocasionar a passagem de grande quantidade de microrganismos para a lâmina própria, como também para a circulação sistêmica, podendo neutralizar a tolerância imunológica à hiperativação orgânica.

O trato gastrointestinal humano apresenta muitas camadas de defesa contra microrganismos invasores, compreendendo

uma camada mucosa espessa e protéica, as proteínas antimicrobianas secretadas e uma camada de células epiteliais com rápido "turnover" (Brenchley, Douek, 2012).

A formação da barreira intestinal se dá por uma única camada de células epiteliais, com microvilosidades compactadas densamente, para formar a borda em escova, implantadas nas redes terminais e unidas no lado apical por junções comunicantes (Lee e colaboradores, 2017; Lu e colaboradores, 2017).

Tanto a hiperpermeabilidade transcelular (manifestada pela internalização bacteriana nos epitélios (Sobieszczanska e colaboradores, 2012) quanto a hiperpermeabilidade paracelular (evidenciada pela expressão anormal das junções comunicantes e aumento da atividade da miosina de cadeia leve quinase (Reuter, Pizarro, 2009) foram observadas nas biópsias da mucosa de pacientes com DC e UC.

Uma análise metagenômica de microbiomas de pacientes com DII encontrou uma média de 25% menos genes que os microbiomas de controles saudáveis (Qin e colaboradores, 2010).

Independentemente de haver variabilidade de resultados, a literatura científica descreve a ocorrência de restrição, no número de espécies de bactérias fecais em pacientes com DC ou RCU em relação a indivíduos saudáveis (Kolho e colaboradores 2015), sugerindo que menos espécies constituam a maioria da microbiota relacionada à DII (Walker e colaboradores, 2011; Pascal e colaboradores, 2017).

Por outro lado, é bem registrado que há uma grande variabilidade na constituição bacteriana fecal em pacientes com DII (Miyoshi, Chang, 2017; Kostic, Xavier, Gevers, 2014).

As bactérias produzem metabólitos que bloqueiam as funções celulares, como balanço energético do hospedeiro, regulação imune, homeostase e função hepática. Cepas específicas de *E. coli* estão potencialmente envolvidas no crescimento e desenvolvimento da DII (Martinez-Medina, Garcia-Gil, 2014; Palmela e colaboradores, 2018).

Em pacientes com DII, estudos demonstraram diminuição da diversidade microbiana (Hirano e colaboradores, 2018; Nishino e colaboradores, 2018), depleção de bactérias no filo de Firmicutes (Gevers e colaboradores, 2014; Nishino e colaboradores, 2018, Machiels e colaboradores, 2014) e um

aumento de bactérias do filo Proteobacteria (Gevers e colaboradores, 2014; Nishino e colaboradores, 2018).

Há importantes evidências do aumento da carga de patobiontes como *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp. e *Escherichia* spp. em pacientes com UC. Em contrapartida é observado um decréscimo de certas taxas de bactérias, como *Bacteroides* spp. (Gradel e colaboradores, 2009).

No íleo de pacientes com DC foi observado elevação nas proteobactérias, especialmente *Escherichia coli*, incluindo variantes patogênicas (Barnich, Denizot, Darfeuille-Michaud, 2013).

Também foram verificadas mudanças nas capacidades funcionais no íleo destes pacientes, com alterações no metabolismo bacteriano de carboidratos, bem como nas enzimas secretadas pelo hospedeiro (Erickson e colaboradores, 2012).

Vários estudos descreveram diminuição relativa de *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Ruminococcus* e *Coprococcus*, além de outros táxons nas famílias de *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae*, em portadores de DC (Willing e colaboradores, 2010; Gevers e colaboradores, 2014; Shaw e colaboradores, 2016).

Em contrapartida, ocorreu aumento da família de *Enterobacteriaceae* em pacientes com DII (Willing e colaboradores, 2010; Gevers e colaboradores, 2014).

Dois membros dessa família, *Enterococcus* e *Escherichia coli*, estão aumentados em CD (Chen e colaboradores, 2014) e UC (Pilarczyk-Zurek e colaboradores, 2013).

Também foram frequentemente relatadas diminuição nos gêneros *Bifidobacterium*, (Fyderek e colaboradores, 2009; Andoh e colaboradores, 2012) *Prevotella* (Halfvarson e colaboradores, 2017), e *Coprococcus*, (Sokol e colaboradores, 2009; Chen e colaboradores, 2014) em comparação com controles saudáveis.

Ainda não há precisão sobre a origem das mudanças nas comunidades microbianas, se são consequência da inflamação ou refletem elevados teores de açúcar, de gordura e baixo conteúdo de fibra, características das dietas em países desenvolvidos.

Nas duas hipóteses, a disbiose microbiana observada em pacientes com DII leva a modificações nos níveis de metabólitos

microbianos intestinais, que aliado à dieta, induz alterações no metabolismo e na função do intestino do hospedeiro (Celiberto e colaboradores, 2018).

A desregulação do sistema imunológico é uma característica comum na patogênese da DII (Kmiec, Cyman, Slebioda, 2017).

Foi demonstrado recentemente que a microbiota intestinal afeta o desenvolvimento do sistema imunológico (Round, Mazmanian, 2009; Hevia e colaboradores, 2015), que é separado de um número enorme de bactérias apenas por uma única camada de células epiteliais.

O sistema imunológico do hospedeiro, no que lhe concerne, modela a estrutura e função da microbiota intestinal (Kamada, Nunez, 2014).

O avanço da tecnologia de sequenciamento genético revelou uma série de alterações da microbiota intestinal na DII.

No entanto, ainda não está claro se a disbiose observada na DII é uma causa ou consequência da inflamação intestinal (Matsuoka, Kanai, 2015).

O acelerado processo de urbanização experimentado pelos países em desenvolvimento, no último século, tem sido associado à incidência crescente de várias doenças autoimunes, incluindo a DII.

Estudos revelaram que exposições ambientais oriundas do processo de urbanização, como a adoção da dieta ocidental, crescimento do uso de antibióticos, poluição, hábitos higiênicos melhorados e exposição microbiana precoce, afetam a microbiota intestinal (Zuo e colaboradores, 2018).

A dieta apresenta-se como um dos fatores mais importantes na modulação da microbiota intestinal (Albenberg e Wu, 2014), podendo aumentar o risco de desenvolvimento de RCU e DC, incluindo elevado consumo de gordura saturada e monossacarídeos e baixo consumo de fibra (Basson, 2012).

Atualmente tem-se utilizado diversas estratégias alimentares com o objetivo de modular a composição ou a ação metabólica e/ou imunológica da microbiota intestinal humana, sendo os probióticos, prebióticos e polifenóis os mais prescritos e estudados (Tuohy, Del Rio e colaboradores, 2014).

Os probióticos são definidos como ingredientes alimentares microbianos vivos que ao serem consumidos em quantidades adequadas, alteram a microflora e conferem

um benefício à saúde do hospedeiro (Howarth, Wang, 2013; Hill e colaboradores, 2014).

No que diz respeito à DII, acredita-se que os efeitos potencialmente benéficos causados pelos probióticos incluem inibição da invasão por bactérias patogênicas, melhoria das funções da barreira epitelial e imunomodulação (Reis e colaboradores, 2017).

Alguns dos probióticos reduzem o pH intestinal por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta, que demonstram inibir a *E. coli* patogênica intestinal (Fukuda e colaboradores, 2011).

As cepas probióticas, utilizadas de forma individualizada, mais comumente descritas como eficazes e tão seguras quanto a mesalazina na manutenção da remissão em pacientes com RCU ativa são *Lactobacillus GG* (Oliva e colaboradores, 2012), *Saccharomyces boulardii* (Guslandi, 2010), *Escherichia coli* Nissle 1917 (Losurdo e colaboradores, 2015) e Bifidobactérias (Duranti e colaboradores, 2016).

A dieta e prebióticos podem afetar a interação micróbio-micróbio e micróbio-hospedeiro, pois além das funções nutritivas conhecidas poderiam restaurar a homeostase intestinal e a integridade da barreira epitelial (Nagpal, Yadav, 2017).

De acordo com Aggeletopoulou e colaboradores (2019), esta variedade de opções para tratamento de microbiota, como o uso de antibióticos, prebióticos, probióticos, pós-bióticos, simbióticos dentre outros, compõem opções terapêuticas promissoras.

Entretanto, o potencial terapêutico destas abordagens constituem importante tópico de investigação e mais estudos são necessários para elucidar sua exata participação nos atuais resultados de tratamento da DII.

CONCLUSÃO

A etiologia precisa das DIIs ainda permanece obscura, com inúmeras lacunas a serem preenchidas.

Entretanto nas últimas décadas, com o desenvolvimento das ferramentas ômicas e a possibilidade concreta de análises detalhadas da composição e função da microbiota intestinal humana, foi possível investigar o papel exercido pela comunidade bacteriana do intestino nos processos inflamatórios crônicos, incluindo os presentes nas DIIs.

Compreendeu-se que em indivíduos geneticamente predispostos, um gatilho ainda desconhecido, dispara a quebra da homeostase entre microbiota intestinal (especialmente os presentes nas células da mucosa), epitélio intestinal e sistema imunológico, dando início ao processo inflamatório.

Ainda não se sabe se as alterações ocorridas na microbiota (disbiose) é causa ou consequência da inflamação, entretanto já foi demonstrado que a população de microorganismos intestinais é influenciada por vários fatores ambientais, sendo a dieta um importante modulador desta.

E neste sentido tem se tornado crescente o uso de próbióticos na terapêutica não farmacológica das DIIs no intuito de modular a microbiota e diminuir o risco de desenvolvimento de DC e RCU, como também para manter a fase de remissão destas doenças.

REFERÊNCIAS

- 1-Aggeletopoulou, I.; Konstantakis, C.; Assimakopoulos, S. F.; Triantos, C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microbial Pathogenesis*. Vol. 137. 2019. p.103774.
- 2-Akram, W.; Garud, N.; Joshi, R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease *Drug Discoveries & Therapeutics*. Vol. 13. Num. 1.2019. p.1-8.
- 3-Albenberg, L. G.; Wu, G. D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. Vol. 146. 2014.p. 1564–1572.
- 4-Ananthakrishnan, A.N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 12. 2015. p 205-17.
- 5-Andoh, A.; Kuzuoka, H.; Tsujikawa, T. Nakamura, S.; Hirai, F.; Suzuki, Y.; Matsui, T.; Fujiyama, Y.; Matsumoto, T. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. Vol. 47. 2012. p.1298-307.
- 6-Arumugam, M.; Raes, J.; Pelletier, E.; Le Paslier, D.; Yamada, T.; Mende, D.R.; Fernandes, G.R.; Tap, J.; Bruls, T.; Batto, J.M.; Bertalan, M.; Borruel, N.; Casellas, F.; Fernandez, L.; Gautier, L.; Hansen, T.; Hattori, M.; Hayashi, T.; Kleerebezem, M.; Kurokawa, K.; Leclerc, M.; Levenez, F.; Manichanh, C.; Nielsen, H.B.; Nielsen, T.; Pons, N.; Poulain, J.; Qin, J.; Sicheritz-Ponten, T.; Tims, S.; Torrents, D.; Ugarte, E.; Zoetendal, E.G.; Wang, J.; Guarner, F.; Pedersen, O.; de Vos, W.M.; Brunak, S.; Doré, J.; MetaHIT, Consortium.; Antolín, M.; Artiguenave, F.; Blottiere, H.M.; Almeida, M.; Brechot, C.; Cara, C.; Chervaux, C.; Cultrone, A.; Delorme, C.; Denariáz, G.; Dervyn, R.; Foerster, K.U.; Friss, C.; Van de Guchte, M.; Guedon, E.; Haimet, F.; Huber, W.; Van Hylckama-Vlieg, J.; Jamet, A.; Juste, C.; Kaci, G.; Knol, J.; Lakhdari, O.; Layec, S.; Le Roux, K.; Maguin, E.; Mérieux, A.; Melo Minardi, R.; M'rini C.; Muller J.; Oozeer R.; Parkhill J.; Renault P.; Rescigno M.; Sanchez N.; Sunagawa S.; Torrejon A.; Turner K.; Vandemeulebrouck G.; Varela E.; Winogradsky Y.; Zeller G.; Weissenbach J.; Ehrlich, S.D.; Bork, P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. Vol 473. Num. 7346. 2011.p.174-180.
- 7-Backhed, F.; Roswall, J.; Peng, Y.; Feng, Q.; Jia, H.; Kovatcheva-Datchary, P.; Li, Y.; Xia, Y.; Xie, H.; Zhong, H.; Khan, M.T.; Zhang, J.; Li, J.; Xiao, L.; Al-Aama, J.; Zhang, D.; Lee, Y.S.; Kotowska, D.; Colding, C.; Tremaroli, V.; Yin, Y.; Bergman, S.; Xu, X.; Madsen, L.; Kristiansen, K.; Dahlgren, J.; Wang, J. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. Vol.17. 2015. p.852.
- 8-Barnich, N.; Denizot, J.; Darfeuille-Michaud, A. E. coli-mediated gut inflammation in genetically predisposed Crohn's disease patients. *Pathol Biol*. Vol. 61. 2013. p.65-69.
- 9-Basson, A. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. *S Afr J Clin Nutr*. Vol. 25. 2012. p. 164-172.
- 10-Bernstein, C.N.; Forbes, J.D. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Inflammatory Intestinal Diseases*. Vol. 2. 2017. p.16-23.
- 10-Brenchley, J.M.; Douek, D.C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol*. Vol. 30. 2012. p.149-73.

- 11-Brown, E.M.; Sadarangani, M.; Finlay, B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol.* Vol. 14. 2013. p.660-667.
- 12-Byrne, C.; Chambers, E.; Morrison, D.; Frost, G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes.* Vol. 39. Num.9. 2015. p.1331-8.
- 13-Celiberto, L.S.; Graef, F.A.; Healey, G.R.; Bosman, E.S.; Jacobson, K.; Sly, L.M.; Vallance, B.A. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology.* Vol. 155. 2018. p. 36-52.
- 14-Chang, C.; Lin, H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Vol. 30. 2016. p.3-15.
- 15-Chassaing, B.; Gewirtz, A.T. Pathobiont hypnotises enterocytes to promote tumour development. *Gut.* Vol. 63. Num. 12. p.1837-8.
- 16-Cheifetz, A.S.; Gianotti, R.; Lubner, R.; Gibson, P.R. Complementary and alternative medicines used by patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* Vol. 152. 2017. p 415-29.
- 17-Chen, L.; Wang, W.; Zhou, R.; Ng, S.C.; Li, J.; Huang, M.; Zhou, F.; Wang, X.; Shen, B.; Kamm, M.; Wu, K.; Xia, B. Characteristics of fecal and mucosa-associated microbiota in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Medicine.* Vol. 93. Num 8. 2014. p. 51.
- 18-Chua, H.H.; Chou, H.C.; Tung, Y.L.; Chiang, B.L.; Liao, C.C.; Liu, H.H.; Ni, Y.H. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates with Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology.* Vol. 154. Num. 1. 2018. p.154-67.
- 19-Clemente, J.C.; Ursell, L.K.; Parfrey, L.W.; Knight, R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* Vol. 148. Num. 6. 2013. p.1258-1270.
- 20-Dahlhamer, J.M.; Zammitti, E.P.; Ward, B.W.; Wheaton, A.G.; Croft, J.B. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged - 18 years, United States, 2015. *MMWR* *Morb Mortal Wkly Rep.* Vol. 65. 2016. p.1166-1169.
- 21-DeGruttola, A.K.; Low, D.; Mizoguchi, A.; Mizoguchi, E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* Vol. 22. Num 5. 2016. p.1137.
- 22-Den Besten, G.; Van Eunen, K.; Groen, A.K.; Venema, K.; Reijngoud, D.J.; Bakker, B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J lipid Res.* Vol. 54. Num. 9. 2013. p.2325-40.
- 23-Dethlefsen, L.; Relman, D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Vol. 108. Suppl 1. 2011.p. 4554-61.
- 24-Duranti, S.; Gaiani, F.; Mancabelli, L.; Milani, C.; Grandi, A.; Bolchi, A.; Santoni, A.; Lugli, G.A.; Ferrario, C.; Mangifesta, M.; et al. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: Bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiol. Ecol.* Vol. 92. 2016.p. 1-12.
- 25-Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N.; Purdom, E.; Dethlefsen, L.; Sargent, M.; Gill, S.R.; Nelson, K.E.; Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* Vol. 308. 2005. p.1635-1638.
- 26-Erickson, A.R.; Cantarel, B.L.; Lamendella, R.; Darzi, Y.; Mongodin, E.F.; Pan, C.; Shah, M.; Halfvarson, J.; Tysk, C.; Henrissat, B.; Raes, J.; Verberkmoes, N.C.; Fraser, C.M.; Hettich, R.L.; Jansson, J.K. Integrated metagenomics/ metaproteomics reveals human host-microbiota signatures of Crohn's disease. *PLoS ONE.* Vol. 7. 2012. p.49138.
- 27-Forbes, J.D.; Chen, C.; Knox, N.C. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist?. *Microbiome.* Vol. 6. 2018. p.221.
- 28-Fukuda, S.; Toh, H.; Hase, K.; Oshima, K.; Nakanishi, Y.; Yoshimura, K.; Tobe, T.; Clarke, J.M.; Topping, D.L.; Suzuki, T.; Taylor, T.D.; Itoh, K.; Kikuchi, J.; Morita, H.; Hattori, M.; Ohno, H. Bifidobacteria can protect from

enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. Vol. 469. 2011.p. 543-547.

29-Fyderek, K.; Strus, M.; Kowalska-Duplaga, K.; Gosiewski, T.; Wedrychowicz, A.; Jedynek-Wasowicz, U.; Stadek, M.; Pieczarkowski, S.; Adamski, P.; Kochan, P.; Heczko, P.B. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. Vol. 15. 2009.p. 5287-94.

30-Gevers, D.; Kugathasan, S.; Denson, L.A.; Vazquez-Baeza, Y.; Van Treuren, W.; Ren, B.; Schwager, E.; Knights, D.; Song, S.J.; Yassour, M.; Morgan, X.C.; Kostic, A.D.; Luo, C.; González, A.; McDonald, D. Haberman, Y.; Walters, T.; Baker, S.; Rosh, J.; Stephens, M.; Heyman, M.; Markowitz, J.; Baldassano, R.; Griffiths, A.; Sylvester, F.; Mack, D.; Kim, S.; Crandall, W.; Hyams, J.; Huttenhower, C.; Knight, R.; Xavier, R.J. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* Vol. 15. 2014. p. 382-392.

31-Gibson, P.R. Overview of inflammatory bowel disease in Australia in the last 50 years. *J Gastroenterol Hepatol*. Vol. 24. Suppl 3. 2009. p.63-8.

32-Gradel, K.O.; Nielsen, H.L.; Schonheyder, H.C.; Ejlersen, T.; Kristensen, B.; Nielsen, H. Increased short-and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. Vol. 137. 2009. p. 495-501.

33-Guslandi, M. Saccharomyces Boulardii Plus Rifaximin in Mesalamine-intolerant Ulcerative Colitis. *J. Clin Gastroenterol*. Vol. 44. Num. 5. 2010. p.385.

34-Halfvarson, J.; Brislawn, C.J.; Lamendella, R.; Vázquez-baeza, Y.; Walters, W.A.; Bramer, L.M.; Amato, M.D.; Bon, F.; Mcdonald, D.; Gonzalez, A.; McClure, E.E.; Dunklebarger, M.F. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat microbiol*. Vol.17004. 2017. p.1-7

35-Han, D.S. Current status and prospects of intestinal microbiome studies. *Intest Res*. Vol.12. 2014.p.178-183.

36-Harley, I.T.W.; Karp, C.L. Obesity and the gut microbiome: striving for causality. *Mol Metab*. Vol. 1. Num. 1-2. 2012. p.21-31.

37-Hevia, A.; Delgado, S.; Sánchez, B.; Margolles, A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol*. Vol. 6. 2015. p.1285.

38-Heinken, A.; Sahoo, S.; Fleming, R. M.; T. & Thiele, I. Systems-level characterization of a host-microbe metabolic symbiosis in the mammalian gut. *Gut Microbes*. Vol. 4.2013.p. 28-40.

39-Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; Calder, P.C.; Sanders, M.E. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 11. 2014. p 506-14.

40-Hirano, A.; Umeno, J.; Okamoto, Y.; Shibata, H.; Ogura, Y.; Moriyama, T.; Torisu, T.; Fujioka, S.; Fuyuno, Y.; Kawarabayasi, Y.; Matsumoto, T.; Kitazono, T.; Esaki, M. A comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. Vol. 33. Num. 9. 2018. p.1590-1597.

41-Howarth, G.S.; Wang, H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients*. Vol. 5. 2013. p 58-81.

42-Iannitti, T.; Palmieri, B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr*. Vol. 29. 2010. p.701-725.

43-Kamada, N.; Nunez, G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. Vol. 146. Num. 6. 2014. p.1477-88.

44-Kau, A. L.; Ahern, P. P.; Griffin, N. W.; Goodman, A. L. Gordon, J. I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. Vol. 474. 2011. p. 327.

45-Kmiec, Z.; Cyman, M.; Slebioda, T.J. Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci* Vol. 62. Num. 1.2017.p.1-16.

- 46-Koenig, J.E.; Spor, A.; Scalfone, N.; Fricker, A.D.; Stombaugh, J.; Knight, R.; Angenent, L.T.; Ley, R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol. 108. 2011. Suppl 1. p.4578-85.
- 47-Kolho, K.L.; Korpela, K.; Jaakkola, T.; Pichai, M.V.; Zoetendal, E.G.; Salonen, A.; De Vos, W.M. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol*. Vol. 110. Num. 6. 2015. p.921-30.
- 48-Kostic, A.D.; Xavier, R.J.; Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. Vol. 146. Num. 6. 2014. p.1489-99.
- 49-Lee, T.C.; Huang, Y.C.; Lu, Y.Z.; Yeh, Y.C.; Yu, L.C. Hypoxia-induced intestinal barrier changes in balloon-assisted enteroscopy. *J Physiol*. Vol. 596. Num. 15. 2017. p.13.
- 50-Lepage, P.; Leclerc, M.C.; Joossens, M.; Mondot, S.; Blottière, H.M.; Raes, J.; Ehrlich, D.; Doré, J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. Vol. 62. Num. 1. 2013. p.146-158.
- 51-Li, H.; Qi, Y.; Jasper, H. Preventing Age-Related Decline of Gut compartmentalization Limits Microbiota Dysbiosis and Extends Lifespan. *Cell Host Microbe*. Vol. 19. 2016. p. 240-53.
- 52-Lin, L.; Zhang, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. Vol. 18. Num. 1. 2017. p.2.
- 53-Losurdo, G.; Iannone, A.; Contaldo, A.; Ierardi, E.; Di Leo, A.; Principi, M. *Escherichia coli* Nissle 1917 in ulcerative colitis treatment: Systematic review and meta-analysis. *J. Gastrointest. Liver Dis*. Vol. 24. 2015. p. 499-505.
- 54-Lu, Y.Z.; Huang, C.Y.; Huang, Y.C.; Lee, T.C.; Kuo, W.T.; Pai, Y.C.; Yu, L.C. Tumor Necrosis Factor alpha-Dependent Neutrophil Priming Prevents Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Bacterial Translocation. *Dig Dis Sci*. Vol. 62. Num. 6. 2017. p.1498-1510.
- 55-Lynch, S.V.; Pedersen, O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. Vol. 375. Num. 24. 2016. p.2369-79.
- 56-Machiels, K.; Joossens, M.; Sabino, J.; Preter, V.; Arijis, I.; Eeckhaut, V.; Ballet, V.; Claes, K.; Van Immerseel, F.; Verbeke, K.; Ferrante, M.; Verhaegen, J.; Rutgeerts, P.; Vermeire, S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. Vol. 63. Num. 8. 2014. p.275-1283.
- 57-Macpherson, A.J.; Yilmaz, B.; Limenitakis, J.P.; Ganai-Vonarburg, S.C. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu Rev Immunol*. Vol. 36. 2018. p. 359-81.
- 58-Mai, V.; Draganov, P.V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. Vol. 15. 2009. p.81-85.
- 59-Malik, T.; Mannon, P. Inflammatory bowel diseases: emerging therapies and promising molecular targets. *Front Biosci*. Vol. 4. 2012. p. 1172-89.
- 60-Martinez-Medina, M.; Garcia-Gil, L.J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Vol. 5. Num. 3. 2014. p.213-227.
- 61-Matsuoka, K.; Kanai, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. Vol. 37. Num. 1. 2015. p.47-55.
- 62-Miyoshi, J.; Chang, E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res*. Vol. 179. 2017. p.38-48.
- 63-Nagpal, R.; Yadav, H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann Nutr Metab*. Vol. 71. Supp. 1. 2017. p.11-6.
- 64-Nakamoto, N.; Schnabl B. Does the Intestinal Microbiota Explain Differences in the Epidemiology of Liver Disease between East and West? *Inflamm Intest Dis*. Vol. 1. Num. 1. 2016. p.3-8.

- 65-Nishino, K.; Nishida, A.; Inoue, R.; Kawada, Y.; Ohno, M.; Sakai, S.; Inatomi, O.; Bamba, S.; Sugimoto, M.; Kawahara, M.; Naito, Y.; Andoh, A. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* Vol. 53. Num. 1. 2018.p. 95-106.
- 66-Oliva, S.; Di Nardo, G.; Ferrari, F.; Mallardo, S.; Rossi, P.; Patrizi, G.; Cucchiara, S.; Stronati, L. Randomised clinical trial: The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 35. 2012. p. 327p.334.
- 67-Palmela, C.; Chevarin, C.; Xu, Z.; Torres, J.; Sevrin, G.; Hirten, R.; Barnich, N.;Ng, S.C.; Colombel, J.F. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut.* Vol. 67. 2018. p. 574-587.
- 68-Palmer, D.J.; Metcalfe, J.; Prescott, S.L. Preventing disease in the 21st century: the importance of maternal and early infant diet and nutrition. *J Allergy Clin Immunol* Vol. 130. Num. 3. 2012. p.733-734.
- 69-Pascal, V.; Pozuelo, M.; Borruel, N.; Casellas, F.; Campos, D.; Santiago, A.; Martinez, X.; Varela, E.; Sarrabayrouse, G.; Machiels, K.; Vermeire, S.; Sokol, H.; Guarner, F.; Manichanh, C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* Vol. 66. Num. 5. 2017. p.813-22.
- 70-Pilarczyk-Zurek, M.; Chmielarczyk, A.; Gosiewski, T.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Zwolinska-Wcislo, M.; Mach, T.; Heczko, P.B.; Strus, M. Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* Vol. 13. 2013. p.61.
- 71-Prorok-Hamon, M.; Friswell, M.K.; Alswied, A.;Roberts, C.L.; Song, F.; Flanagan, P.K.; Knight, P.; Codling, C.; Marchesi, J.R.; Winstanley, C.; Hall, N.; Rhodes, J.M.; Campbell, B.J. Colonic mucosaassociated diffusely adherent *afaC+Escherichia coli* expressing *lpfA* and *pkc* are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut.* Vol. 63. Num. 5. 2014. p.761-70.
- 72-Qin, J.; Li, R.; Raes, J.; Arumugam, M.; Burgdorf, K.S.; Manichanh, C.; Nielsen, T.; Pons, N.; Florence Levenez, F.; Yamada, T.; Mende, D.R.; Li,J.; Xu, J.; Li, S.; Li, D.; Cao, J.; Wang, B.; Liang, H.; Zheng, H.; Xie, Y.; Tap, J.; Lepage, P.; Bertalan, M.; Batto, J-M.; Hansen, T.; LePaslier, D.; Linneberg, A.; Nielsen, H.B.; Pelletier, E.; Renault, P.; Sicheritz-Ponten, T.; Turner, K.; Zhu, H.; Yu, C.; LiS.; Jian, M.; Zhou, Y.; Li, Y.; Zhang, X.; Li, S.; Qin, N.; Yang, H.; Wang, J.; Brunak, S.; Dore, J.; Guarner, F.; Kristiansen, K.; Pedersen, O.; Parkhill, J.; Weissenbach, J. C.; Consortium, M.; Bork, P.; Ehrlich, D.; Wang, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* Vol. 464.2010. p.59-65.
- 73-Quigley, E.M. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol.* Vol.11. 2011. p.593-603.
- 74-Reis, S.A.; Conceicao, L.L.; Siqueira, N.P.; Rosa, D.D.; Silva, L.L.; Peluzio, M.D. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr. Res.* Vol. 37. 2017. p. 1-19.
- 75-Reuter, B.K.; Pizarro, T.T. Mechanisms of tight junction dysregulation in the SAMP1/YitFc model of Crohn's disease-like ileitis. *Ann N Y Acad Sci.* Vol. 1165. 2009. p.301-7.
- 76-Round, J.L.; Mazmanian, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* Vol. 9. Num. 5. 2009. p.313-23.
- 77-Sánchez, B.; Gueimonde, M.; Peña, A.S.; Bernardo, D. Intestinal microbiota as modulators of the immune system. *J Immunol Res.* Vol. 2015. 2015.p.1-14.
- 78-Sanders, M.E. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis.* Vol. 46. Suppl. 2. 2008. p.58-61.
- 79-Sartor, R.B.; Wu, G.D. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* Vol. 152. 2016. p.327-339.
- 80-Schaubeck, M.; Clavel, T.; Calasan, J.; Lagkouvardos, I.; Haange, S.B.; Jehmlich, N.; Basic, M.; Dupont, A.; Hornef, M.; Von Bergen, M.; Bleich, A.; Haller, D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn' s disease-like ileitis independent of failure in

antimicrobial defence. *Gut*. Vol 65. 2016. p.225-237.

81-Scott, K.P.; Antoine, J.M.; Midtvedt, T.; Van Hemert, S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microbiol Ecol Health Dis*. Vol. 26. 2015. p.26.

82-Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. Vol. 14. Num. 8. 2016. p.1002533

83-Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. Vol. 164. Num. 3. 2016a. p.337-40.

84-Shaw, K.A.; Bertha, M.; Hofmekler, T.; Chopra, P.; Vatanen, T.; Srivatsa, A.; Prince, J.; Kumar, A.; Sauer, C.; Zwick, M.E.; Satten, G.A.; Kostic, A.D.; Mulle, J.G.; Xavier, R.J.; Kugathasan, S. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med*. Vol. 8. Num. 1. 2016. p. 75.

85-Shreiner, A.B.; Kao, J.Y.; Young, V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. Vol. 31. Num. 1. 2015. p.69.

86-Sobieszczanska, B.A.; Duda-Madej, A.B.; Turniak, M.B.; Franciczek, R.; Kasprzykowska, U.; Duda, A.K.; Rzeszutko, M.; Iwańczak B. Invasive properties, adhesion patterns and phylogroup profiles among *Escherichia coli* strains isolated from children with inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med*. Vol. 21. 2012. p.591-9.

87-Sokol, H.; Seksik, P.; Furet, J.P.; Firmesse, O.; Nion-Larmurier, I.; Beaugerie, L.; Cosnes, J.; Corthier, G.; Marteau, P.; Doré, J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. Vol. 15. 2009. p.1183-9.

88-Tannock, G.W. The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. *Int J Inflamm*. Vol. 2010. 2010. p.1-9.

89-Thaiss, C.A.; Zmora, N.; Levy, M.; Elinav, E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. Vol.535. 2016. p.65-74.

90-Theriot, C.M.; Young, V.B. Interactions between the gastrointestinal microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol*. Vol. 69. 2015. p.445-61.

91-Tuohy, K.; Del Rio, D. eds. Diet-microbe interactions in the gut. Effects on human health and disease. Elsevier Science Publishing Co. Inc. San Diego. CA. EUA. 2014. p.1-15.

92-Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Hamady, M.; Fraser-Liggett, C.M.; Knight, R.; Gordon, J.I. The human microbiome project. *Nature*. Vol. 449. Num. 7164. 2007. p.804.10.

93-Walker, A.W.; Sanderson, J.D.; Churcher, C.; Parkes, G.C.; Hudspith, B.N.; Rayment, N.; Brostoff, J.; Parkhill, J.; Dougan, G.; Petrovska, L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. Vol. 11. Num. 7. 2011.

94-Willing, B.P.; Dicksved, J.; Halfvarson, J.; Andersson, A.F.; Lucio, M.; Zheng, Z.; Järnerot, G.; Tysk, C.; Jansson, J.K.; Engstrand, L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. Vol. 139. 2010. p.1844-1854.

95-Yu, L.C.; Wang, J.T.; Wei, S.C.; Ni, Y.H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Vol. 3. Num. 1. 2012. p.27-34.

96-Yu, L.C.; Wei, S.C.; Ni, Y.N. Interplay between the gut microbiota and epithelial innate signaling in colitis-associated colon carcinogenesis. *Cancer Res Frontiers*. Vol. 3. Num. 1. 2017. p.1-28.

97-Zuo, T.; Kamm, M.A.; Colombel, J.F.; Ng, S.C. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 15. Num. 7. 2018. p.440-452.

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

4-Nutricionista, Mestre e Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo-USP, Docente do Curso de Nutrição da UFPI-CMPP-Piauí, Brasil.

E-mail dos autores:

reginalunna@hotmail.com

murilomouralima@gmail.com

jparente@ufpi.edu.br

nadirn@uol.com.br

Autor para Correspondência:

Regina Márcia Soares Cavalcante

Campus Senador Helvídio Nunes de Barros.

Rua Cícero Duarte, nº 905.

Bairro Junco, Picos-PI, Brasil.

CEP: 64.607-670.

Recebido para publicação em 09/11/2019

Aceito em 06/06/2020