



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Recebido em: 10/2020

Aceito em: 11/2020

Publicado em: 12/2020

A relação do microbioma intestinal e o sistema imune no desenvolvimento da doença de Crohn

The relationship of the intestinal microbiome and the immune system in the development of Crohn's disease

La relación del microbioma intestinal y el sistema inmunológico en el desarrollo de la enfermedad de Crohn

Pedro Antonio Rodrigues Dias^{1*}, Nestor Augusto Avelino Leite², Ana Luiza Cardoso Guimarães³, Andressa Cintra Ferreira⁴, Brenda Gomes Vieira¹, Gabriel Fumian Milward de Azevedo⁵, Herbert Gonçalves da Silva⁶, Letícia Moraes Campos⁷, Thamires Furtunato de Souza Laignier⁸, Yves Henrique Faria Dias⁹.

Resumo: Este artigo buscou discutir como o desequilíbrio entre microbioma intestinal e sistema imunológico contribuem para o desenvolvimento da doença de Crohn (DC). O trabalho trata-se de uma revisão de literatura com enfoque na DC, que faz parte do conjunto de doenças inflamatórias intestinais (DIIs). Sua fisiopatologia ainda não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que inclui fatores genéticos, ambientais e relacionados ao organismo do hospedeiro, como os estudados pelo presente artigo: sistema imune e disposição do microbioma. Um dos papéis do sistema imunológico é a tolerância com a microbiota comensal, que por sua vez recobre a camada epitelial e modula o sistema imune. Uma vez que a integridade do epitélio dos portadores de DC é afetada, a mudança na permeabilidade permitirá a entrada exacerbada de antígenos nas células, o que resulta em uma intensa resposta do sistema imunológico e um desequilíbrio na camada de muco, relacionada a tolerância para comensais do microbioma. Todavia o tratamento da DC, pautado na restauração do microbioma e consequente diminuição inflamatória, reitera sua significativa relação com o sistema imune.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Sistema imune, Microbioma gastrointestinal.

Abstract: This article aims to discuss how the imbalance between intestinal microbiome and the immune system contributes to the development of Crohn's disease (CD). The work is a literature review focusing on CD, which is part of the set of inflammatory bowel diseases (IBDs). Its pathophysiology is not yet fully understood, but it is known that it includes genetic, environmental and factors related to the host organism,

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga – MG. *E-mail: pedrorr.dias99@gmail.com

² Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos de Goytacazes – RJ.

³ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

⁴ Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba – MG.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto – MG.

⁶ Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena – MG.

⁷ Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Maringá – PR.

⁸ Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus – BA.

⁹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF), Juiz de Fora – MG.

such as those studied by this article: immune system and microbiome disposition. One of the roles of the immune system is tolerance towards the commensal microbiota, which in turn covers the epithelial layer and modulates the immune system. Once the integrity of the epithelium of patients with CD is affected, the change in permeability will allow the exacerbated entry of antigens into cells, which results in an intense immune system response and an imbalance in the mucus layer, related to tolerance for diners of the microbiome. However, the treatment of CD, based on the restoration of the microbiome and consequent inflammatory decrease, reiterates its significant relationship with the immune system.

Keywords: Crohn disease, Immune system, Gastrointestinal microbiome.

Resumen: Este artículo buscó discutir cómo el desequilibrio entre el microbioma intestinal y el sistema inmunológico contribuye al desarrollo de la enfermedad de Crohn (EC). El trabajo es una revisión de la literatura centrada en la EC, que forma parte del conjunto de enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Su fisiopatología aún no se comprende del todo, pero se sabe que incluye factores genéticos, ambientales y relacionados con el organismo huésped, como los estudiados en este artículo: sistema inmunológico y disposición del microbioma. Una de las funciones del sistema inmunológico es la tolerancia hacia la microbiota comensal, que a su vez recubre la capa epitelial y modula el sistema inmunológico. Una vez afectada la integridad del epitelio de los pacientes con EC, el cambio de permeabilidad permitirá la entrada exacerbada de antígenos en las células, lo que se traduce en una intensa respuesta del sistema inmunológico y un desequilibrio en la capa de moco, relacionado con la tolerancia de los comensales. del microbioma. Sin embargo, el tratamiento de la EC, basado en la restauración del microbioma y la consecuente disminución inflamatoria, reitera su importante relación con el sistema inmunológico.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Sistema inmunológico, Microbioma gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

O microbioma humano relaciona-se ao conjunto de mais de 100 trilhões de bactérias, fungos e vírus que compõem o ecossistema corporal, estabelecendo relações comensais com as células das superfícies corporais e, principalmente, do trato gastrointestinal (TGI) (SOMMER F e BACKHED F, 2013; TREMAROLI V e BACKHED F, 2012). Segundo Oyri SF, et al. (2015) a colonização do microbioma se inicia no parto, no contato com a flora vaginal da mãe, e prossegue mediante o crescimento da criança e sua exposição ao ambiente. Os microorganismos diferem quantitativamente e qualitativamente no decorrer do TGI, com uma densidade menor no estômago e maior no intestino grosso, devido às características químicas e o tempo de trânsito do quimo (CARRIERE J, et al., 2014; GERRITSEN J, et al., 2011).

De acordo com Dore J, et al. (2013), as principais funções do microbioma intestinal incluem o desenvolvimento do sistema imunológico, regulação de patógenos, digestão, metabolismo, sinalização nervosa e síntese de vitaminas. Com relação à modulação da resposta imune, o microbioma atua na maturação do tecido linfóide intestinal, levando à formação de centros germinativos formados por células B secretoras de imunoglobulina A (IgA) (SOMMER F e BACKHED F, 2013).

Além disso, também há evidências da sua participação na produção de citocinas pró-inflamatórias e subsequente geração de células T, células apresentadoras de antígenos (APC) e células dendríticas (HAASE S, et al., 2018). Acredita-se que o desequilíbrio desse ambiente tenha íntima associação com o desenvolvimento de patologias como as doenças inflamatórias intestinais (DIIs), asma, neoplasias, aterosclerose e obesidade (LEI YM, et al., 2015; WILLIAMS MR e GALLO RL, 2015; BONAMICHI-SANTOS R, et al., 2015; GARRET WS, 2015; LAU E, et al., 2015; CHISTIYAKOV DA, et al., 2015).

Nesse contexto, as doenças inflamatórias intestinais representam um estado constante de inflamação do TGI, prejudicando as funções deste sistema e a qualidade de vida dos pacientes. Segundo Pizzorno JE e Murray MT (2020), a colite ulcerativa e a doença de Crohn (DC) representam 80-90% das DIIs, sendo que a diferença entre elas está relacionada com a porção do TGI acometida, visto que a DC pode ocasionar a

formação de granulomas em qualquer segmento da mucosa e a colite ulcerativa se restringe a porção colônica. Ambas possuem um diagnóstico complexo, pois causam manifestações clínicas inespecíficas e apresentam etiologia e patogênese pouco definidas (PAPACOSTA NG, et al., 2017). Estudos recentes têm apontado a relação do microbioma intestinal com a resposta imune e o desenvolvimento de doenças como as DIIs (SURANA NK e KASPER DL, 2014). Observam-se diferenças significativas na microbiota de indivíduos portadores de DIIs, elucidando o efeito da disbiose e da resposta imune desregulada (KHOR B, et al., 2011).

Uma das DIIs de grande importância é a DC. Essa condição idiopática pode afetar qualquer parte do TGI, acometendo com maior frequência o íleo terminal, cólon e região perianal. As lesões são descontínuas e atingem todas as camadas da parede, da mucosa à serosa, e estão associadas a uma inflamação granulomatosa transmural, cujos granulomas são do tipo epitelióides sem necrose caseosa. Também ocorre espessamento e rigidez da parede intestinal e a cicatrização decorrente das lesões inflamatórias pode levar ao estreitamento do lúmen, além de possibilitar a adesão das alças intestinais (MAK WY, et al., 2019; MARANHÃO DDA, et al., 2015).

As manifestações da DC incluem sintomas gastrointestinais vagos, tais como diarreia (70-90%), dor abdominal (45-66%) e perda de peso (65%-70%), podendo variar conforme a localização afetada. Em pacientes com acometimento do reto é comum a presença de sangramento, enquanto pacientes com lesões no íleo tendem a apresentar sintomas obstrutivos, como náusea, vômito e plenitude. Alguns dos sintomas sistêmicos presentes são febre, mal-estar e taquicardia. Em 30% dos casos têm-se manifestações extraintestinais, sendo as mais comuns aquelas que atingem articulações (artrite periférica, espondilite anquilosante), pele (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), olhos (uveíte, episclerite) e o sistema hepatobiliar (colangite esclerosante primária) e as principais complicações envolvem as estenoses intestinais, formação de fístulas e abscessos, além do risco aumentado de câncer colorretal (MAK WY, et al., 2019).

O diagnóstico é realizado pela associação entre os dados clínicos, radiológicos e pelos achados histológicos em biópsias, mas não há nenhuma característica isolada que defina o diagnóstico de DC. O tratamento visa melhorar a qualidade de vida do paciente e evitar as complicações da doença. Seu manejo depende da localização e extensão do TGI afetado, da atividade inflamatória e das complicações vigentes, de modo que se torna fundamental a compreensão da sua fisiopatologia (MAK WY, et al., 2019; MARANHÃO DDA, et al., 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho visa identificar através de uma revisão da literatura, como o desequilíbrio entre o microbioma intestinal e o sistema imunológico contribuem para a ocorrência da doença de Crohn.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia

A microbiota intestinal estabelece uma relação de mutualismo com o hospedeiro, uma vez que o TGI acaba exercendo uma função de habitat para estes microorganismos (LI E, et al., 2019). Tal relação mutualística é, de certa forma, favorecida por determinados elementos que são característicos dos hospedeiros, como a grande disponibilidade de nutrientes e a temperatura corporal ótima (CARRIERE J, et al., 2014).

Desse modo, entende-se que os microorganismos comensais cumpram um papel auxiliar nos processos de quebra de nutrientes e de síntese de vitaminas que são essenciais para o pleno funcionamento do organismo hospedeiro e para sua integridade física - o que, por consequência, remonta a um importante fortalecimento da barreira imunológica que compõe o hospedeiro (POTT J e HORNEF M, 2012).

Segundo Pott J e Hornef M (2012), a microbiota intestinal é caracterizada por uma parede bacteriana composta, de modo geral, tanto por microorganismos comensais quanto por agentes patogênicos. Entretanto, dentre os microorganismos comensais, que são tolerados, os patogênicos são reconhecidos e combatidos pelo sistema imunológico estabelecido os microorganismos comensais, por sua vez, são capazes de modular a imunidade em nível de mucosa intestinal, afetando as respostas imunológicas sistêmicas pela modificação

na expansão extraintestinal das células T - o que leva ao controle do processo inflamatório (POTT J e HORNEF M, 2012).

A partir dessa visão, considera-se que a fisiopatologia da DC não é completamente compreendida, porém é sabido que suas causas perpassam por fatores genéticos, ambientais e outras questões relacionadas ao organismo hospedeiro (FLYNN S e EISENSTEIN S, 2019). Inicialmente, é importante ressaltar que a resposta imune adaptativa do paciente que sofre com a DC fica implicada, uma vez que as respostas mediadas pelas células T são amplificadas nesta doença, desencadeando um quadro inflamatório por conta da atividade aumentada das células de defesa T-helper 1 e 17 - o que promove a liberação das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-17, interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), perpetuando o ciclo de inflamação (RAMOS GP e PAPADAKIS KA, 2019; FLYNN S e EISENSTEIN S, 2019).

Um outro aspecto intimamente relacionado ao sistema imune é a barreira intestinal, composta por células do epitélio intestinal (enterócitos, células de Paneth, células enteroendócrinas, células M e células caliciformes) e por células imunes (POTT J e HORNEF M, 2012). Em um estudo desenvolvido por Li E, et al. (2019), a disfunção dessa barreira por defeitos na expressão do gene NOD2 - determinante na formação das células de Paneth - demonstrou estar intimamente ligada ao desenvolvimento da DC. Isso acontece, pois, por estar envolvida nos processos de autofagia celular e eliminação de patógenos intracelulares, a degradação da via de expressão do NOD2 culminou em uma fragilização importante da barreira intestinal, facilitando a instalação da DC.

Em outra mão, Smith AM, et al. (2009) demonstraram, por meio de uma análise de macrófagos derivados de monócitos no sangue periférico, que em pacientes acometidos pela DC ocorre uma dramática diminuição na produção de outras citocinas e quimiocinas ligadas a processos inflamatórios - como por exemplo TNF, IL-4, IL-5, IL-13 e IL-15 - acometendo significativamente a atividade fagocítica dos macrófagos e, desta forma, prejudicando o funcionamento de outras células de defesa, como os neutrófilos, permitindo maior translocação bacteriana através do TGI.

Alterações da função intestinal

A perda da integridade do epitélio dos pacientes portadores da DC resulta na redução da função da barreira da mucosa intestinal que evolui para uma mudança da permeabilidade provocando a elevação da entrada de antígenos nas células trazendo uma resposta intensa do sistema imunológico que ocasiona uma condição crônica (MARANHÃO DDA, et al., 2015). Outrossim, estudos revelam que fatores genéticos podem estar envolvidos com a patogênese. Nesse viés, quando ocorre mutação no gene CARD15, o qual forma a proteína NOD-2, que está localizada no cromossomo 16 tem-se como consequência alterações da resposta do hospedeiro e das bactérias do intestino (KLOTZ C, et al., 2015).

O desequilíbrio do microbioma intestinal em pacientes com DC envolve a diminuição de espécies comensais pertencentes ao filo *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e o aumento do número de organismos patogênicos como a *Escherichia coli*, *Campylobacter* e *Mycobacterium*, propiciando uma manutenção da inflamação (KHANNA S e RAFFALS LE, 2017).

Além do mais, nota-se a presença de úlceras na mucosa e submucosa nas regiões do intestino dando um aspecto descontínuo, podendo acometer qualquer parte do trato digestório. Uma vez que essa patogenia permite que as regiões lesionadas fiquem edemaciadas e a parede espessa. Consequentemente, ocorre à estenose do intestino devido à cicatrização das áreas afetadas que podem promover a aderência das alças intestinais. Ademais, as ulcerações aftosas distribuídas sobre as Placas de Peyer do intestino delgado e ao longo dos acúmulos de linfócitos no cólon progridem para úlceras longitudinais ou transversais e fissuras (MARANHÃO DDA, et al., 2015). É importante ressaltar que dependendo do estágio da úlcera pode ter aparecimentos de fístulas interligando regiões próximas da lesão. (MAK WY, et al., 2019).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem ser variadas, levando em conta a localização, comportamento da doença e gravidade da inflamação. Além das manifestações gastrointestinais, também ocorrem manifestações extra intestinais. Cerca de até 50% dos pacientes manifestam sintomas oculares, na pele ou nas articulações.

Diante disso, a qualidade de vida dos pacientes de DC é afetada e com morbidade pronunciada (SCHMITT H, et al., 2019).

Os sintomas gastrointestinais mais comuns são frequentemente cólicas abdominais, diarreia persistente, urgência fecal grave, fadiga, anemia e perda de peso. Ademais a inflamação intestinal, leva a quadros de formação de abscessos, estenoses, fístulas e aumento da incidência de neoplasias associadas à colite (SCHMITT H, et al., 2019).

Em relação às manifestações extra intestinais e sua ocorrência, estudos revelam que são mais comuns quando o colón está inflamado. As áreas mais afetadas são as articulações (artrite periférica, espondilite anquilosante e sacroileíte), pele (pioderma gangrenoso, eritema nodoso), olhos (uveíte, episclerite) e sistema hepato biliar (colangite esclerosante primária). Seguindo essa ordem de ocorrência mais comum. (MAK WY, et al., 2019).

Nos estudos de Mak WY, et al. (2019) foi relatado que pacientes com DC têm maior risco para desenvolvimento de cálculos renais (cálculos de urato em pacientes com ileostomia e proctocolectomia, e cálculos de oxalato em pacientes com ressecção ileocecal). Além de possuir risco aumentado da ocorrência de cálculos biliares em pacientes com DC, principalmente aqueles com doença ileal extensa ou ressecções extensas do intestino delgado. Durante a doença ativa, há mais risco de tromboembolismo, que está ligada a quadros de desidratação, imobilização e sepse. Por fim, a osteoporose / osteopenia é comum em pacientes com DC devido a vários fatores, como a atividade da doença subjacente, corticoterapia, ingestão nutricional e / ou absorção insuficiente de vitamina D e cálcio, baixo índice de massa corporal, tabagismo e sedentarismo.

Nos estudos de Nóbrega VG, et al. (2018), foram analisados 360 pacientes, e observaram que o tempo médio de início dos sintomas e o diagnóstico da Doença de Crohn foi de 28 (± 48) meses. Além disso, levando em conta a localização da doença, foi observado diferenças no tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, sendo, 37 meses para pacientes com localização no íleo e cólon, 26 meses para a localização no íleo e 18 meses para a localização no cólon.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da DC é realizado a partir de anamnese e exame físico completo, incluindo o toque retal que ao evidenciar endurecimento anal e a presença de fissuras e fístulas perianais, aumenta a probabilidade da doença. Contudo, a ausência de sinais e sintomas não descarta a hipótese diagnóstica. Durante a investigação laboratorial é indicado exames de sangue que inclua hemograma completo, função renal, testes de função hepática, albumina e marcadores inflamatórios. Anemia e trombocitose são achados comuns. Além disso, testes de fezes também é recomendado como rotina para auxiliar na exclusão de patógenos conhecidos. Somado a isso é indicado dosar os biomarcadores fecais, como calprotectina, lactoferrina e S100A1, facilmente detectáveis nas fezes, sugestivos de inflamação intestinal (MAK WY, et al., 2019).

Os testes genéticos e sorológicos não são úteis para o diagnóstico de rotina da DC, contudo podem auxiliar e serem utilizados como um adjunto. Exemplo disso é o teste sorológico, incluindo o anticorpo citoplasmático antineutrófilo e Anticorpo de *S. cerevisiae*, que apesar de apresentarem alta sensibilidade, tem baixo valor preditivo (MAK WY, et al., 2019). A ileocoloscopia é o procedimento de escolha para instituir o diagnóstico. As características endoscópicas características incluem úlceras aftosas com mucosa normal intermediária, lesões anais e / ou ulceração ileal (MAK WY, et al., 2019). De acordo com Gevers D, et al. (2014), assim como a biópsia ileal, a biópsia retal tem caráter discriminatório equivalente para classificar a doença, independentemente da sua localização. Dessa forma, é possível realizar uma amostragem pouco invasiva, sem o preparo prévio do intestino para a colonoscopia, além da utilidade e facilidade para o monitoramento do tratamento.

Pesquisas da microbiota intestinal em pacientes com doença de Crohn revelam um aumento dos microrganismos patogênicos, e uma diminuição das populações de filos comensais normais. Amostras microbianas intestinais realizadas anterior ao tratamento da DC de início recente apresentaram aumento de *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* e *Fusobacteriaceae*, e diminuição de *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* e *Clostridiales* (KHANNA S, et al., 2017).

Após realização da ileocolonosopia e confirmação histológica, é indicado continuar a abordagem investigativa da doença, a fim de avaliar a extensão, gravidade, localização e presença de complicações. Ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) têm alta sensibilidade para evidenciar complicações incluindo abscessos e fístulas. Pacientes que apresentam sintomas gastrointestinais é recomendado a realização da gastroduodenoscopia (MAK WY, et al., 2019).

O sistema imunológico da mucosa intestinal realiza duas funções importantes, que são a proteção do hospedeiro a patógenos entéricos e ser tolerante a microbiota comensal que recobre a camada epitelial. Alguns genes presentes no hospedeiro indicam maior suscetibilidade a doença inflamatória intestinal (por exemplo, NOD2, IL23R, ATG16L1, IBD5) o que gera perturbações na resposta imune e diminui a flexibilidade do sistema imune de realizar suas funções (KHANNA S, et al., 2017). Diante disso, é evidente que o mecanismo de ação dos tratamentos busque restaurar o microbioma. Dentre as condutas terapêuticas, visando esse objetivo, tem-se a administração de antibióticos, pró e pré-bióticos e o transplante de microbiota fecal (OYRI SF, et al., 2015).

Os antibióticos interferem na formação microbiana intestinal. Estudos anteriores já afirmaram esse proporcionar benefícios para pacientes com DC, sendo essa a terapia de escolha. No entanto, de acordo com novos estudos por Gevers D, et al. (2014) questiona-se a eficácia dessa prática, de modo que a rede microbiana se apresenta mais disbiótica quando exposta a antibióticos. A erradicação dos micróbios comensais desencadeia, conseqüentemente, uma proliferação de táxons não benéficos, o que exacerba a inflamação.

Os pré-bióticos compõe a dieta e desencadeiam o crescimento de micróbios protetores (comensais) chamados de probióticos, como Bifidobactérias e Lactobacilli, dentre os alimentos estão os compostos como farelo, inulina e fruto-oligossacarídeos (FOS). Em uma pesquisa que utilizou pré-bióticos na terapêutica da DC, os suplementos de FOS evidenciaram diminuir a atividade da doença. Porém, apesar desse benefício, este pareceu ser pouco relevante no tratamento da DC (OYRI SF, et al., 2015). O desfecho clínico com o uso de probióticos não apresenta modificações sustentáveis e substanciais do microbioma intestinal para levar a uma remissão clínica significativa da doença (KHANNA S, et al., 2017)

Uma atual opção terapêutica para a DC é o transplante de microbiota fecal (TMF), contudo, existem poucos estudos e limitação de dados relacionados a essa abordagem para afirmar sua potencial eficácia como tratamento. Os doadores devem ser hígidos e submetidos ao rastreamento doenças autoimunes, metabólicas e infecções a fim de limitar o risco ao receptor. As amostras de fezes ao serem coletadas são diluídas e filtradas e devem ser utilizadas dentro do período de 6 horas após a coleta (OYRI SF, et al., 2015)

Estudos atuais associam o sucesso no uso de TMF a pacientes com recorrência de infecção por *Clostridium difficile* onde a TMF apresenta elevado índice de cura, sendo superior a 90%. Esse resultado se deve ao fato do fator que desencadeia a infecção por *Clostridium difficile* ser pela exposição a antibióticos, e são existir um desencadeador subjacente. Ao contrário da doença de Crohn, que assim como outras doenças autoimunes, apresenta uma patogênese complexa e específica que envolve a genética do hospedeiro além da alteração do microbioma intestinal. O transplante na doença de Crohn tem o poder de corrigir a disbiose e restaurar um diálogo normal entre o sistema imunológico a microbiota do hospedeiro. Todavia, a predisposição genética continua existindo de modo que impede o sucesso desta terapêutica (KHANNA S, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Consoante a análise bibliográfica desse estudo, conclui-se que há relação significativa do desequilíbrio entre o microbioma intestinal e o sistema imunológico para a ocorrência da doença de Crohn. Respostas mediadas pelas células T, defeitos na expressão do gene NOD2, diminuição na produção de outras citocinas e quimiocinas ligadas a processos inflamatórios, redução da função da barreira da mucosa intestinal que causa resposta intensa do sistema imunológico demonstrou estar intimamente ligadas ao desenvolvimento da DC. Ademais, manifestações clínicas podem ser variadas, levando em conta a gravidade da inflamação. Dessa forma, restaurar o microbioma, através da administração de antibióticos, pró e pré-bióticos e o

transplante de microbiota fecal, faz-se necessário para restaurar o equilíbrio com o sistema imunológico e diminuir a ocorrência da doença de Crohn.

REFERÊNCIAS

1. ALATAB S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 2020; 5: 17-31.
2. BONAMICHI-SANTOS R, et al. Microbiome and Asthma: O que os modelos experimentais já nos ensinaram? *J Immunol Res*, 2015; 614758.
3. CARRIERE J, et al. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 12102-12117.
4. CHISTIakov DA, et al. Papel da microbiota intestinal na modulação da resposta imune associada à aterosclerose. *Frente Microbiol*, 2015; 6: 671.
5. DORE J, et al. Hot topics in gut microbiota. *United Europeu Gastroenterology J*, 2013; 1: 311-318.
6. FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-1062.
7. GARRETT WS. Cancer and the microbiota. *Science*, 2015; 348: 80-86.
8. GERRITSEN J, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*, 2011; 6: 209-240.
9. HAASE S, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*, 2018; 154: 230-238.
10. KHOR B, et al. Genética e patogênese da doença inflamatória intestinal. *Natureza*, 2011; 474: 307–317.
11. LAU E, et al. Além da microbiota intestinal: compreensão da obesidade e diabetes tipo 2. *Hormones Atenas*, 2015; 14: 358-369.
12. LEI YM, et al. A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015; 39: 9-19.
13. LI E, et al. Influence of Crohn's disease related polymorphisms in innate immune function on ileal microbiome. *PLoS One*. 2019;14(2):e0213108.
14. MAK WY, et al. Crohn's disease. *Medicine*, 2019; 47:1-11.
15. MARANHÃO DDA, et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J. bras. med*, 2015; 103:1-7.
16. PIZZORNO JE, MURRAY MT. Inflammatory Bowel Disease (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis). *Natural Medicine*, 2020; 3: 1473-1487.
17. NOBREGA VG, et al. The onset of Clinical Manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arq. Gastroenterol*, 2018; 55(3): 290-295
18. OYRI SF, et al. Microbioma intestinal disbiótico: um elemento chave da doença de Crohn. *Imunologia Comparada, Microbiologia e Doenças Infecciosas*, 2015; 43: 36-49.
19. PAPACOSTA NG, et al. Doença de crohn. *Rev Patol Tocantins*, 2017; 4: 25-35.
20. POTTJ, HORNEF M. Innate immune signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease. *Embo Rep*. 2012;13(8):684-698.
21. RAMOS GP, PAPADAKIS KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-165.
22. SCHMITT H, et al. Resolution of Crohn's disease. *Semin Immunopathol*, 2019; 41, 737–746.
23. SHAN M, et al. O muco aumenta a homeostase intestinal e a tolerância oral ao fornecer sinais imunorreguladores. *Ciência*, 2013; 342, 447–453.
24. SMITH AM, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease [published correction appears. *J Exp Med*. 2009; 206(9):1883-1897.
25. SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 2013; 11: 227–238.
26. SURANA NK, KASPER DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest*, 2014; 124(10): 4197-4203.
27. TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012; 489: 242–249.
28. WILLIAMS MR, GALLO RL. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Curr Alergia Asma Rep*, 2015; 15: 65.
29. WU HJ. O papel da microbiota intestinal na homeostase imunológica e autoimunidade. *Gut Micróbios*, 2012; 3: 4-14.
30. ZALTMAN C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? *Cad Saúde Pública*, 2007; 23: 992-993.