

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O Microbioma, a Doença Inflamatória Intestinal e a Alimentação

Adriana Alvaredo Pinto

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Ribeiro,
Professora Associada

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O Microbioma, a Doença Inflamatória Intestinal e a Alimentação

Adriana Alvaredo Pinto

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Ribeiro,
Professora Associada

2023

Resumo

O microbioma intestinal, dotado de uma complexa diversidade de microrganismos, desempenha um papel essencial na manutenção da saúde do hospedeiro. A complexa interação entre o microbioma, fatores genéticos, fatores ambientais e o sistema imunitário, revela-se determinante no desenvolvimento e progressão da Doença Inflamatória Intestinal, uma condição inflamatória crônica e recidivante do trato gastrointestinal, caracterizada por períodos de exacerbação e remissão, cuja incidência tem aumentado nos últimos anos. A doença associa-se à presença de inflamação progressiva, o que aumenta a probabilidade de complicações extraintestinais, comprometendo a qualidade de vida do doente. A atividade e gravidade da doença obrigam ao desenvolvimento de estratégias capazes de restaurar a homeostasia intestinal, permitindo uma melhor gestão da mesma. Esta doença não apresenta cura conhecida, logo a indução e remissão clínica com melhoria da taxa de cicatrização da mucosa, refletem o objetivo primordial das abordagens terapêuticas já desenvolvidas. Além das abordagens terapêuticas farmacológicas atualmente disponíveis, estratégias com base na microbiota intestinal, como a utilização de probióticos, prebióticos, simbióticos, assim como a realização de transplante de microbiota fecal, revelam igualmente a capacidade de indução e manutenção da remissão da Doença Inflamatória Intestinal, com restauro da composição e diversidade da microbiota intestinal. Todavia, torna-se necessária a realização de mais estudos nesta área, com o objetivo de aprofundar conhecimentos relativos a aspetos fundamentais específicos, nomeadamente ao nível da eficácia e segurança destas abordagens.

A microbiota intestinal de um indivíduo saudável mantém-se relativamente estável ao longo da vida, no entanto, determinados fatores podem influenciar o seu equilíbrio. A alimentação influencia a microbiota intestinal, refletindo a importância da correta escolha do regime dietético mais adequado para o doente. O conceito de nutrição de precisão revela uma abordagem promissora, uma vez que permite um acompanhamento personalizado baseado na microbiota intestinal do doente, adaptando a dieta às suas necessidades, com decréscimo de recaídas nutricionais e melhoria do estilo de vida. Atualmente, permanece a necessidade de aprofundar, de forma robusta e rigorosa, os conhecimentos acerca da nutrição personalizada, centrados na variabilidade interindividual característica da doença.

Palavras-chave: Microbioma Intestinal, Disbiose, Doença Inflamatória Intestinal, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn.

Abstract

The gut microbiome, endowed with a complex diversity of micro-organisms plays an essential role in maintaining its host's health. The complex interaction between the microbiome, genetic factors, environmental factors and the immune system is critical in the development and progression of Inflammatory Bowel Disease, a chronic and relapsing inflammatory condition of the gastrointestinal tract, characterised by periods of exacerbation and remission, which has increased in recent years. The disease is associated with the presence of progressive inflammation, which increases the likelihood of extraintestinal complications, therefore, wavering the patient's quality of life. The activity and severity of the disease require the development of strategies capable of restoring intestinal homeostasis, allowing for better management of the disease. This disease has no known cure, therefore, clinical induction and remission with an improvement of the mucosal healing rate, reflect the primary objective of the therapeutic approaches developed. Alongside currently available pharmacological therapeutic approaches, gut microbiota-based strategies, such as gut microbiota, the use of probiotics, prebiotics, symbiotics, as well as transplantation of faecal microbiota, also validate the ability to induce and maintain the remission from Inflammatory Bowel Disease, with the restoration of the composition and diversity of the intestinal microbiota. However, it is necessary to carry out further studies in this area to deepen knowledge regarding specific key aspects, namely regarding the efficacy and safety of these approaches.

The gut microbiota of a healthy individual remains relatively stable throughout life, however, certain factors can influence its balance. Diet influences the intestinal microbiota, reflecting the importance of correctly choosing the dietary regime that is most appropriate for the patient. The concept of "precision nutrition" shows a promising approach as it enables personalised monitoring based on the patient's intestinal microbiota, adapting the diet to the patient's needs, having a decrease in nutritional relapses and improving lifestyle. Currently, the need remains to deepen, in a robust and rigorous way, the knowledge on personalised nutrition, focusing on the inter individual variability characteristic of the disease.

Keywords: Gut Microbiome, Dysbiosis, Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease.

Agradecimentos

Começar por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por tão bem me acolher nestes últimos cinco anos e por me preparar para encarar o futuro com resiliência e confiança. Despeço-me na certeza de que foi uma viagem muito especial.

Agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Maria Henriques Ribeiro, pelo aconselhamento e a disponibilidade que demonstrou no desenvolvimento desta monografia.

Um agradecimento especial à minha família. À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, pelo amor incondicional que me transmitem todos os dias. Por todas as vezes que festejaram comigo as minhas conquistas, mas, principalmente, por nunca me terem deixado desabar. Por me permitirem voar e sonhar, mas também por serem o meu porto de abrigo para regressar sempre que preciso. Agradeço por todo o apoio e por tudo aquilo que me permitem ser.

Às minhas amigas de Vila Real. Pela vossa presença e alegria constantes. Caminhamos juntas, para sempre.

Aos amigos de Lisboa. Este caminho foi mais fácil e mais feliz com vocês. Por todas os momentos e gargalhadas que partilhamos. Levar-vos-ei para sempre no coração.

A Vós, as minhas estrelinhas. Agradeço o amparo ao longo de todo o meu percurso. A Vossa força será sempre o meu guia.

Abreviaturas

AHR – Recetor Aril Hidrocarboneto

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AMPs – Peptídeos Antimicrobianos

ATG16L1 – Proteína 16 *like* 1 relacionada com a autofagia

BHE – Barreira hematoencefálica

CARD9 – Proteína 9 de domínio de recrutamento de caspase

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

FODMAPs - Oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis

FOS - Fruto-oligossacarídeos

GALT – Tecido linfóide associado ao intestino

GOS – Galacto-oligossacarídeos

GPCR – Recetores acoplados à Proteína G

GWAS - Estudos de associação genómica

HDAC – Histona desacetilase

HZ – Herpes Zoster

IgA – Imunoglobulina A

IL – Interleucina

INF- γ – Interferão gamma

IOIBD – Organização Internacional para o Estudo da Doença Inflamatória Intestinal

JAK - *Janus Associated kinase*

LPS - Lipopolissacarídeo

MDP – Muramil dipeptídeo

MEI – Manifestações Extraintestinais

NEE – Nutrição Entérica Exclusiva

NF- κ B - Fator nuclear κ B

NOD2 - *Nucleotide-binding oligomerization domain 2*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SCFAs – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

SDC - Dieta de hidratos de carbonos específicos

TGI – Trato Gastrointestinal

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UCEIS - *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*

Th - Célula T efetora

Treg – Célula T reguladora

Índice

1. Introdução e Objetivos	8
2. Materiais e Métodos	9
3. Microbioma Intestinal	10
3.1 Composição e Diversidade da microbiota intestinal	10
3.2 Fatores que influenciam a microbiota intestinal	11
4. Função da Microbiota Intestinal	14
4.1 Metabolismo e nutrição do hospedeiro	14
4.2 Imunidade do hospedeiro	16
4.3 Estrutura e Integridade da barreira intestinal	17
5. Doença Inflamatória Intestinal	18
5.1 Doença de Crohn	23
5.2 Colite Ulcerosa	24
5.3 Manifestações extraintestinais.....	25
5.4 Qualidade de Vida na DII.....	26
6. Terapêutica farmacológica na DII	27
7. Microbiota intestinal na DII	31
7.1 Disbiose na DII.....	31
8. Terapêutica dirigida à microbiota intestinal na DII	34
8.1 Probióticos.....	34
8.2 Prebióticos	36
8.3 Simbióticos.....	37
8.4 Transplante de Microbiota Fecal na DII	38
9. Alimentação	40
10. Conclusão e Perspetivas futuras	46
11. Referências Bibliográficas	48

Índice de Figuras

Figura 1 – Lúmen intestinal saudável e em condições de disbiose. Fatores desencadeadores de disbiose. Adaptado de (63).....	19
Figura 2 – Composição da microbiota intestinal saudável e na DII. Adaptado de (113).	32

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Principais alterações provocadas por FODMAPs na composição da microbiota intestinal. Adaptado de (157).	43
Tabela 2 – Fontes alimentares a incluir e a evitar nos diferentes tipos de regimes dietéticos. Adaptado de (11).....	44

1. Introdução e Objetivos

O microbioma intestinal, referente a toda a diversidade de microrganismos presentes ao longo do trato gastrointestinal (TGI), detém um papel fundamental na manutenção da saúde do indivíduo ao estar envolvido em diversas vias metabólicas e reguladoras do organismo, nomeadamente na modulação do sistema imunitário, na proteção do hospedeiro contra agentes patogénicos, no metabolismo e absorção de nutrientes, na síntese de vitaminas e na regulação da função e morfologia das células do epitélio intestinal (1,2). Aquando da ocorrência de perturbações na composição e diversidade da microbiota intestinal, desencadeiam-se processos inflamatórios com perturbação do sistema imunitário do hospedeiro e consequente desenvolvimento de doenças (2,3).

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) trata-se de uma doença inflamatória crónica e recidivante do TGI, caracterizada por períodos de exacerbação e remissão, cuja incidência tem sofrido um considerável aumento nos últimos anos (4). A colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC) são as duas vertentes clínicas principais da DII, diferenciando-se pela sintomatologia que apresentam e pela localização da inflamação intestinal. Embora a etiologia e os mecanismos envolvidos continuem por esclarecer, a interligação entre fatores genéticos, fatores ambientais e a microbiota intestinal do hospedeiro, parecem estar envolvidos e particularmente relacionados com a fisiopatologia da DII (5,6). Assim, torna-se necessária a modulação da microbiota intestinal de forma a alcançar um equilíbrio da mesma, restaurando a sua diversidade e funcionalidade (7).

A terapêutica farmacológica na DII tem sofrido avanços significativos, demonstrando elevada eficácia e permitindo uma mudança de paradigma na gestão e prognóstico da doença. Contudo, a presença de efeitos adversos, o perfil de segurança associado a determinadas abordagens terapêuticas, assim como a falta de respostas por parte dos doentes, refletem algumas das limitações associadas a estas opções terapêuticas (8,9). Por sua vez, os probióticos, os prebióticos, os simbióticos, assim como o transplante de microbiota fecal (TMF), revelam-se abordagens de tratamento com base na microbiota intestinal, capazes de restaurar a composição e diversidade da mesma, prevenindo o aparecimento de processos inflamatórios (9,10). Todavia, e apesar da sua eficácia já observada, são ainda necessários estudos sistemáticos para averiguar diversos aspetos inerentes a estas opções de tratamento, nomeadamente os mecanismos de ação através dos quais estas estratégias melhoram a saúde intestinal, de forma a sustentar a sua utilização adequada e segura (2).

A dieta revela-se um fator importante no dia a dia dos doentes com DII, demonstrando um considerável impacto na qualidade de vida de quem padece desta doença. Estudos realizados com o intuito de avaliar a influência das intervenções nutricionais nos doentes, postularam o papel das mesmas na melhoria da sintomatologia e dos processos inflamatórios associados à doença (11,12). Apesar da necessidade de aprofundar a investigação neste âmbito, o conceito de nutrição de precisão reflete uma abordagem promissora para os doentes com DII, uma vez que permite adaptar regimes dietéticos consoante as necessidades e características individuais, permitindo um acompanhamento personalizado, baseado na microbiota intestinal do doente, assim como nas suas preferências pessoais (12).

Definiu-se como objetivo da presente monografia a realização de uma revisão bibliográfica relativa à caracterização do microbioma intestinal, enfatizando o seu papel relevante na manutenção da saúde do indivíduo; são, igualmente, abordados os diversos fatores que contribuem para a disbiose e a sua interferência na patogénese da DII. Neste trabalho são descritas as potenciais abordagens terapêuticas responsáveis pela modulação da microbiota intestinal, com conseqüente homeostasia intestinal e melhoria da qualidade de vida do doente. É dada relevância à alimentação como um parâmetro determinante para o equilíbrio da microbiota intestinal e como esta reflete uma fração integrante do tratamento da DII.

2. Materiais e Métodos

A presente monografia, realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, teve como base a pesquisa, análise e interpretação de informação científica fidedigna presente na literatura disponível. Na realização desta revisão bibliográfica, as plataformas de pesquisa mais utilizadas foram o *Pubmed*, *Google Scholar*, *Nature* e *ScienceDirect*; foi igualmente consultada a base de dados Infomed para a análise do Resumo das Características do Medicamento (RCM) quando necessário.

Os artigos científicos analisados e incluídos nesta monografia, a maioria escritos na língua inglesa, apresentam datas de publicação entre 2014 e 2023, tendo sido dada primazia às publicações mais atuais, sempre que possível; no final da realização da monografia, foram incluídas 165 referências bibliográficas. A pesquisa foi realizada entre janeiro e junho de 2023.

Os principais termos utilizados no decorrer da pesquisa, quer na língua portuguesa quer na língua inglesa, individualmente ou em combinação, foram: microbioma intestinal, disbiose,

doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa, doença de Crohn, probióticos, prebióticos, simbióticos, transplante de microbiota fecal, alimentação e nutrientes.

As referências bibliográficas foram elaboradas e organizadas de acordo com a norma de referência Vancouver, com o auxílio do programa informático *Mendeley*.

3. Microbioma Intestinal

O revestimento interno do intestino é composto por um complexo ecossistema de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, sendo que uma desregulação desta diversidade pode revelar-se preocupante. Assim, o microbioma intestinal desempenha funções essenciais na modulação da saúde humana, influenciando o aparecimento de doenças crônicas de diferentes tipologias, como doença inflamatória intestinal (DII), diabetes tipo 2 e cancro colorretal (13,14).

Embora os termos microbioma e microbiota estejam irremediavelmente associados, torna-se relevante definir cada um deles, uma vez que existem determinadas diferenças entre ambos. A microbiota descreve o conjunto complexo e diversificado de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus que se encontram em determinado ambiente. Microbioma, por sua vez, refere-se não só aos diversos tipos de microrganismos que habitam em certo ambiente, mas também aos elementos estruturais a estes associados, aos metabolitos e às respetivas condições ambientais (14,15,16).

3.1 Composição e Diversidade da microbiota intestinal

A composição e diversidade da microbiota varia localmente, sendo a microbiota intestinal aquela que apresenta a maior quantidade de microrganismos, de 500 a 1000 espécies diferentes de bactérias, fungos e vírus (15,17). A microbiota intestinal apresenta uma quantidade genética cerca de cem vezes superior comparativamente ao genoma humano, o que revela a sua importância na manutenção da saúde do indivíduo (18,19). Os níveis de oxigénio na maior parte das zonas do interior do intestino são reduzidos, uma característica que propicia a expansão de bactérias anaeróbias, constituindo cerca de 99% do total de bactérias da microbiota intestinal (20,21,22).

Há seis filos principais que dominam a microbiota intestinal: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia. Dos filos mencionados, Bacteroidetes e Firmicutes, representam 90% da totalidade populacional da microbiota intestinal (15,20). Em relação ao filo Bacteroidetes, os géneros *Bacteroides* e *Prevotella* são os

que predominam, enquanto no filo Firmicutes, a maioria inclui-se nos géneros *Clostridium*, *Eubacterium* e *Ruminococcus*. Actinobacteria é, em proporção, menos abundante quando comparado com os filos anteriores, onde se inclui maioritariamente o género *Bifidobacterium* (21,22).

A composição da microbiota intestinal varia, em termos taxonómicos e funcionais, consoante as zonas anatómicas do trato gastrointestinal (TGI), pelas características fisiológicas que cada uma apresenta, o valor de pH correspondente, o nível de oxigénio, o substrato disponível e a presença de secreções nessas zonas. No estômago, na presença de ácido gástrico, ou seja, perante um ambiente ácido, a sobrevivência de microrganismos é dificultada (19,22,23). No intestino delgado surge maior dificuldade para a colonização dos microrganismos, tendo em conta a elevada concentração de ácido biliar que se acumula neste local. O intestino grosso é a zona com maior quantidade em número e diversidade de microbiota intestinal, com predomínio de bactérias anaeróbias. Assim, ao longo do TGI, verifica-se, em termos quantitativos, um aumento da microbiota intestinal, enquanto a nível qualitativo ocorre uma diminuição de microrganismos, associado a um progressivo decréscimo de bactérias aeróbias em prol de anaeróbias (23). A microbiota intestinal não só varia ao longo do TGI, mas também entre o lúmen e a superfície da mucosa, sendo notória a diferença entre ambos. No lúmen intestinal predominam os géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, e *Ruminococcus*, enquanto na superfície da mucosa dominam o *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Akkermansia* (24).

O conhecimento atual da composição e diversidade da microbiota intestinal, assim como do seu papel chave na saúde humana, deve-se à combinação de diferentes métodos de investigação. O método mais utilizado, por se tratar de um método não invasivo e de fácil aplicabilidade, engloba a análise de ácidos nucleicos diretamente extraídos de amostras fecais humanas, permitindo a classificação taxonómica e/ou a quantificação dos microrganismos densamente presentes nas fezes, representativos da microbiota intestinal (18,23).

3.2 Fatores que influenciam a microbiota intestinal

A microbiota de um indivíduo saudável mantém-se relativamente estável ao longo da sua vida, no entanto, existem fatores, intrínsecos e extrínsecos, que influenciam a sua dinâmica (23).

O tipo de dieta revela-se um parâmetro essencial na caracterização da microbiota intestinal, relativamente à sua composição e diversidade. Este papel chave é notório logo após o nascimento, uma vez que, quer o leite materno quer o leite de fórmula, afetam precocemente o

desenvolvimento da microbiota intestinal do lactente. Em situações de amamentação materna, a microbiota intestinal do lactente é, maioritariamente, constituída pelas espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (20,25). Por outro lado, estudos realizados demonstram que a microbiota intestinal dos recém-nascidos que na sua alimentação utilizam leite de fórmula, é constituída essencialmente por *Escherichia coli*, *Bacteroides* e *Clostridium difficile*, associadas a um aumento da incidência de perturbações intestinais; comparativamente a este, o leite materno demonstra um maior benefício no desenvolvimento da microbiota intestinal do lactente (23,24).

Ao longo da infância o desenvolvimento da microbiota intestinal mantém-se ativo, o que impõe a dieta como o seu principal fator organizacional e estrutural, responsável, igualmente, pela sua importante diversidade (17). Vários estudos têm vindo a ser realizados com o objetivo de compreender a interligação entre os hábitos dietéticos e a microbiota intestinal; o tipo de dieta apresenta a capacidade de modular e alterar tanto a composição como a diversidade da microbiota, uma vez que cada nutriente a influencia de forma específica (17,26,27).

Relativamente à composição da microbiota intestinal, foram também encontradas diferenças consoante a idade do hospedeiro. O começo da colonização intestinal de microrganismos ocorre ainda no útero por influência da microbiota do líquido amniótico e da placenta. Com o nascimento, a microbiota intestinal é novamente influenciada pelo tipo de parto; no parto por via vaginal, a microbiota é constituída, essencialmente, por *Lactobacillus* e *Prevotella*, provenientes da microbiota vaginal materna, por outro lado, em situação de parto via cesariana, *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* são as espécies que predominam (18,25).

Quando o indivíduo atinge o primeiro ano de vida, a sua microbiota intestinal apresenta uma quantidade considerável de *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides* e *Clostridium botulinum*. A microbiota vai sofrendo um processo de evolução com aumento da sua diversidade até o hospedeiro atingir os três anos de idade, altura em que esta estabiliza e se assemelha à microbiota intestinal de um adulto (23,25).

No idoso, alterações nos sistemas digestivo e imunitário, uma anómala absorção de nutrientes e mudanças dos hábitos alimentares, apresentam um impacto considerável na função e diversidade da microbiota intestinal. Assim, em indivíduos com mais de 70 anos, é característico observar-se uma diminuição de bactérias anaeróbias, como o género *Bifidobacterium*; esta diminuição pode revelar-se uma das causas para a desnutrição no idoso, uma vez que este género está envolvido na estimulação do sistema imunitário e em determinadas vias metabólicas do hospedeiro. Associados ao processo natural de envelhecimento, surgem vários fatores que influenciam a alimentação do idoso e,

consequentemente, a composição da microbiota intestinal, nomeadamente a perda natural de dentição, diminuição da produção salivar, alteração do apetite, entre outros (17,23).

A microbiota intestinal pode também sofrer uma desregulação devido à toma de antibióticos. A alteração que se observa depende de diferentes variáveis, como a classe do antibiótico, a sua dose, o período de exposição ao mesmo, o mecanismo de ação correspondente e o fim a que se destina; no caso dos antibióticos de largo espectro, estes provocam uma diminuição em número e diversidade da microbiota intestinal. Há também casos de antibióticos capazes de provocar alterações relativamente prolongadas sem que haja a possibilidade de recuperar algumas espécies que se encontravam anteriormente presentes. A Claritromicina, um dos antibióticos utilizados na erradicação da *Helicobacter pylori*, é responsável pela diminuição de Actinobacteria. A *Ruminococcus* sofre também um decréscimo aquando da toma de Ciprofloxacina, um antibiótico de largo espectro pertencente à família das fluoroquinolonas; a Vancomicina, uma das opções terapêuticas utilizadas no tratamento da infeção por *Clostridium difficile*, perturba, igualmente, a microbiota intestinal. De notar que as alterações provocadas pelo uso de antibióticos, bem como o tempo que a microbiota intestinal necessita para atingir novamente o equilíbrio, dependem de indivíduo para indivíduo, consoante a composição da microbiota que apresentavam anteriormente (20,23,25).

De acordo com a atividade e aptidão físicas, observam-se diferenças na composição e diversidade da microbiota intestinal, refletindo a importância da realização frequente de exercício; todavia, quando em excesso, pode revelar-se prejudicial. Em indivíduos atletas, está comumente presente uma elevada quantidade de Firmicutes e uma reduzida concentração de Bacteroidetes. Estudos realizados relataram a diminuição de Proteobacteria, associada a um aumento de Verrucomicrobia, com a realização de exercício físico (28,29).

A gravidez é também um fator responsável por desencadear alterações na microbiota intestinal, diferindo consoante o trimestre correspondente. Durante esta fase os hidratos de carbono não são convenientemente digeridos, deslocando-se intactos para a zona do intestino grosso, onde acabam por sofrer fermentação. No primeiro trimestre de gravidez, a microbiota intestinal permanece idêntica relativamente à fase de não gravidez, contudo, esta vai sofrendo progressivas alterações do primeiro ao terceiro trimestre, altura em que se torna essencialmente constituída pelo filo Proteobacteria. As alterações que ocorrem na microbiota intestinal da grávida são mais proeminentes na fase final da gestação (30).

4. Função da Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é responsável por um amplo espectro de atividades metabólicas relevantes para o normal funcionamento do organismo, justificando a sua importância. Na relação simbiótica que mantém com o hospedeiro, a microbiota intestinal desempenha um papel essencial na defesa do organismo contra agentes patogênicos, inibindo a sua colonização e, conseqüentemente, o seu desenvolvimento, mantendo um ambiente estável e equilibrado, através da modificação dos valores de pH, consumo dos nutrientes disponíveis, entre outros; mantém a integridade da barreira epitelial intestinal, ao prevenir a invasão de microrganismos prejudiciais para o hospedeiro. As bactérias intestinais auxiliam na regulação da digestão, na remoção de compostos tóxicos, na síntese e absorção de nutrientes e metabolitos, como ácidos biliares, vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs). Além disto, a microbiota intestinal está envolvida nos processos de regulação e estimulação do sistema imunitário do hospedeiro (23,29,31).

Assim, se eventualmente a constituição e diversidade da microbiota intestinal forem perturbadas, há aumento do risco de desenvolver doenças de diferentes tipologias, como obesidade e síndrome metabólica, doença coronária, síndrome do intestino irritável, DII, asma, entre outras (32).

4.1 Metabolismo e nutrição do hospedeiro

A microbiota intestinal é constituída por trilhões de microrganismos que desempenham funções essenciais na manutenção das funções vitais do hospedeiro, uma vez que estão envolvidos na regulação de diversas vias metabólicas, nomeadamente na fermentação e digestão de biomoléculas, degradação de agentes xenobióticos e biotransformação de metais pesados (32). A microbiota intestinal sintetiza uma série de metabolitos a partir de compostos endógenos ou pela fermentação de compostos não digeridos provenientes da dieta em condições anaeróbias. Assim, é possível identificar, como metabolitos da microbiota intestinal, os SCFAs, os ácidos biliares secundários, as vitaminas, as poliaminas, as metilaminas, os polifenóis, entre outros. Os metabolitos derivados da microbiota intestinal revelam-se elementos essenciais com funções significativas na fisiopatologia de determinadas doenças metabólicas, demonstrando-se relevantes como potenciais biomarcadores no diagnóstico atempado das mesmas (33,34).

Os SCFAs, ácidos gordos saturados com uma cadeia de um a seis átomos de carbono, revelam-se os principais produtos do processo de fermentação anaeróbica de fibras dietéticas não digeridas, de péptidos e proteínas no intestino grosso, destacando-se o acetato (C2), o

propionato (C3) e o butirato (C4), presentes numa razão molar aproximada de 3:1:1, respetivamente, representando mais de 95% da totalidade de SCFAs. A sua produção diária depende de determinados fatores, como o conteúdo de fibra contido na dieta, a composição da respetiva microbiota intestinal, o trânsito intestinal, o genótipo do hospedeiro e o local onde ocorre o processo de fermentação. De notar que os SCFAs podem igualmente ser produzidos pelo metabolismo de aminoácidos, contudo, apenas 1% da microbiota intestinal utiliza esta via metabólica (35,36,37).

Os SCFAs representam um papel fundamental na manutenção das condições ideais da mucosa do cólon atuando ao nível da produção de muco, com o objetivo de restaurar e proteger a integridade da mucosa intestinal com controlo da inflamação, associando-se à redução do risco de desenvolvimento de cancro colorretal. Apresentam-se como a principal fonte de energia para as células do cólon e com a capacidade de estimular e ativar as células imunitárias (35,38). Os SCFAs atuam com base em dois mecanismos de sinalização principais: pela ativação de recetores acoplados à proteína G (GPCRs) ou pela inibição da histona desacetilase (HDAC) (36,37).

Na DII, está associada uma diminuição das espécies responsáveis pela produção de SCFAs ao nível da microbiota intestinal, nomeadamente *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia hominis*, produtoras de butirato, assim como uma menor concentração de SCFAs em amostras fecais. Conclui-se que os SCFAs protegem contra o desenvolvimento de processos inflamatórios intestinais ao regularem a resposta imunitária e permitirem a manutenção da integridade da barreira epitelial do intestino (36).

O triptofano, um importante aminoácido, pode originar diferentes metabolitos, quer na microbiota intestinal quer ao nível das células teciduais. Este aminoácido é obtido consoante os hábitos dietéticos do hospedeiro, estando presente em determinados alimentos, nomeadamente nos ovos, no peixe, na carne e no queijo. Certas bactérias, como *Clostridium sporogenes* e *Lactobacillus*, aquando do consumo destes alimentos, catabolizam o triptofano numa série de derivados do indole, capazes de ativar ou inibir os recetores aril hidrocarboneto (AhR). Estes recetores desempenham um papel crucial na resposta imunitária intestinal, permitindo a manutenção da homeostasia intestinal, ao regular a funcionalidade epitelial e ao impedir a invasão por agentes patogénicos e metabolitos exógenos ao organismo do hospedeiro (33,39,40). Os metabolitos da microbiota intestinal não são formados apenas consoante o tipo de dieta do hospedeiro, isto é, podem também ser produzidos a partir de substratos provenientes do lúmen intestinal através do metabolismo do mesmo (41,42).

Os ácidos biliares primários, nomeadamente o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico, metabolitos do colesterol, são sintetizados *de novo* ao nível dos hepatócitos e, antes da sua libertação para a bÍlis, são conjugados com a glicina ou a taurina no fÍgado com o objetivo de diminuir a sua toxicidade e ao mesmo tempo aumentar a sua solubilidade. A reduzida percentagem de ácidos biliares que não são reabsorvidos e novamente transportados para o fÍgado, dá entrada no cólon onde sofre transformação em ácidos biliares secundários (42,43). Estes revelam-se citotóxicos e com a capacidade de regular a diversidade da microbiota intestinal, assim como determinados processos fisiológicos do hospedeiro. Na superfície mucosa está presente principalmente a imunoglobulina A (IgA), capaz de potenciar a atividade dos ácidos biliares, o que possibilita que ambos inibam a adesão e conseqüente crescimento bacteriano (43).

A microbiota intestinal exerce também um papel significativo na síntese de vitaminas hidrossolúveis, como a tiamina (B1), a riboflavina (B2), a niacina (B3), o ácido pantoténico (B5), a biotina (B7), o ácido fólico (B9) e a cobalamina (B12), assim como na síntese de vitaminas lipossolúveis, como é exemplo a vitamina K. Além disso, revela funções na absorção de determinados nutrientes essenciais, como o magnésio, o ferro e o cálcio (17,20).

4.2 Imunidade do hospedeiro

O sistema imunitário é responsável pela proteção do hospedeiro. Os SCFAs contribuem diretamente para esta proteção ao interagir com determinados fatores, nomeadamente na regulação de células imunitárias, particularmente células T reguladoras (Treg), neutrófilos e macrófagos; estando igualmente envolvidos na regulação de citocinas, com aumento das anti-inflamatórias, como TGF- β e IL-10 e inibição da produção das pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-12, IL-17a, IFN- γ , e TNF- α (44,45,46).

Cada indivíduo apresenta uma microbiota intestinal específica, cujo equilíbrio confere efeitos benéficos para a sua saúde. Estudos realizados em ratinhos *germ-free* permitiram concluir que estes apresentavam um desenvolvimento anormal do seu sistema imunitário, com tecido linfóide associado ao intestino (GALT) imaturo, reduzida quantidade de linfócitos intestinais, assim como uma diminuição de Peptídeos Antimicrobianos (AMPs) e de IgA. Contudo, a reconstituição da sua microbiota intestinal revela-se suficiente para reverter esta situação anómala do sistema imunitário (47,48). Assim, estes estudos permitiram demonstrar a importância do equilíbrio da microbiota intestinal para diversos mecanismos fisiológicos, nomeadamente no normal desenvolvimento do sistema imunitário, com conseqüente

capacidade de resistir à infecção provocada por agentes patogénicos, na absorção de nutrientes e na manutenção da homeostasia e integridade da barreira intestinal (49).

A DII caracteriza-se por um estado de disbiose da microbiota intestinal, isto é, esta sofre um desequilíbrio na sua diversidade, com redução do número de espécies bacterianas com efeitos benéficos para o hospedeiro, comparativamente a indivíduos saudáveis. A título de exemplo, o número de bactérias responsáveis pela produção de SCFAs sofre um decréscimo em casos de DII, apresentando um elevado impacto na saúde do hospedeiro. *Bacteroides fragilis*, bactéria que induz o crescimento das células Treg e a expressão de citocinas anti-inflamatórias, encontra-se igualmente em quantidade reduzida em indivíduos com a doença. Verifica-se, igualmente, um aumento significativo de determinados microrganismos, como o filo Proteobacteria, associado a um estado pró-inflamatório. A microbiota intestinal, na DII, encontra-se enriquecida por *E.coli*, agente infeccioso capaz de invadir as células epiteliais intestinais, de se replicar em macrófagos e induzir granulomas. Relativamente aos vírus, numa situação de disbiose, determinados vírus eucarióticos desencadeiam processos inflamatórios intestinais contribuindo para a fisiopatologia da DII (50).

4.3 Estrutura e Integridade da barreira intestinal

A barreira intestinal é um sistema complexo, constituindo uma barreira física e funcional, onde o epitélio e as células imunes inatas que a caracterizam contribuem significativamente para manter a sua integridade, impossibilitando a passagem de agentes patogénicos do lúmen para o restante organismo do hospedeiro. Esta revela um papel essencial na manutenção da homeostasia, sendo a sua desregulação um fator desencadeador de patologias, uma vez que poderá ocorrer a infiltração de bactérias com consequente resposta imunitária anormal, sendo este processo um dos eventos primários implícitos na fisiopatologia da DII (15,51).

O hospedeiro e a respetiva microbiota intestinal cooperam com o objetivo de estabelecer uma relação de benefício mútuo, sendo esta interação fundamental para o normal funcionamento da barreira microbiana intestinal. A microbiota intestinal, em condições normais, é responsável pela manutenção da função da barreira da mucosa intestinal, uma vez que esta última apenas desempenha corretamente as suas funções se as restantes camadas da barreira intestinal mantiverem a sua integridade; quando ocorre desequilíbrio da microbiota intestinal, há o comprometimento da funcionalidade da barreira intestinal, com aumento da permeabilidade e invasão por agentes patogénicos oportunistas com consequente desenvolvimento de reações inflamatórias (46,52).

O epitélio intestinal, o fator chave da barreira intestinal, é constituído por uma única camada de células, onde se incluem os enterócitos, as células Paneth, e as células Goblet. Os enterócitos encontram-se interligados entre si através de proteínas *tight junctions*, proteínas complexas e dinâmicas, responsáveis pela manutenção estrutural e funcional das células do epitélio intestinal (37).

Os SCFAs, com particular destaque para o butirato, demonstram ser elementos essenciais na manutenção da integridade da barreira intestinal, com regulação da camada mucosa, modulação da produção de citocinas anti e pró-inflamatórias e reforço das *tight junctions*, justificando o papel dos SCFAs na contribuição para a homeostasia intestinal (53,54).

5. Doença Inflamatória Intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma condição inflamatória crónica e recidivante do TGI, caracterizada por episódios alternados de exacerbação e remissão. A DII engloba duas vertentes principais: a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC). O termo DII inespecífica é característica de indivíduos que não são diagnosticados nem com CU nem DC (8). Os dois tipos principais, de etiologia incerta, apresentam sintomas que variam desde diarreia, dor abdominal, perda de peso, desenvolvimento de úlceras, presença de sangue nas fezes, entre outros (55).

Tanto a CU como a DC estão associadas a morbilidade e mortalidade significativas, o que resulta num considerável encargo e desafio para os serviços de saúde (56). A DII caracteriza-se por uma inflamação progressiva, o que leva a que determinados indivíduos que dela padecem desenvolvam complicações extraintestinais, muitas das vezes com necessidade de recorrer a internamento ou a intervenções cirúrgicas, o que implica uma notória redução da qualidade de vida do doente (57).

Apesar dos estudos que têm vindo a ser realizados e após várias teorias, a etiologia da doença permanece incerta, no entanto, atualmente, esta doença é considerada multifatorial, ou seja, resulta de uma complexa interação entre fatores ambientais, fatores genéticos e a microbiota intestinal, gerando-se uma resposta imunitária anormal, com compromisso das funcionalidades ao nível da barreira epitelial e dano tecidual, perpetuando-se um estado de inflamação intestinal. Relativamente à epidemiologia, apesar da DII poder surgir em qualquer idade, o seu diagnóstico é cada vez mais frequente em adolescentes e jovens adultos, podendo afetar tanto homens como

mulheres; os diagnósticos realizados em idade pediátrica têm vindo a aumentar, o que revela uma tendência crescente para a prematuridade do diagnóstico (58).

A DII afeta, maioritariamente, indivíduos de países desenvolvidos, embora, atualmente, se verifique um crescimento da incidência da doença nos países em desenvolvimento. Nos dias de hoje, mais de um milhão de indivíduos nos Estados Unidos da América e 2,5 milhões na Europa sofrem de DII, com uma prevalência de 0,5% na população em geral a nível ocidental. A maior prevalência da doença é registada na Europa, com 505 casos de CU por 100 000 habitantes na Noruega e 322 casos de DC por 100 000 habitantes na Alemanha (59,60).

Tanto a incidência como a prevalência da DII têm vindo a aumentar nos últimos anos, variando consoante o local e etnia, sendo, normalmente, mais comum em caucasianos na América do Norte e no Norte da Europa. Contudo, estudos recentes revelam um crescimento da prevalência no continente asiático, assim como na América do Sul, Europa Oriental e África, apontando para o aumento da industrialização nestas zonas como uma possível justificação para a subida de casos de DII que se tem vindo a verificar (61,62).

Tal como ilustra a Figura 1, a adoção de um estilo de vida saudável determina o estado de saúde do indivíduo. Quando este estilo é alterado, diversos fatores ambientais, como os hábitos tabágicos, tipo de dieta, sedentarismo, stress, intervenções cirúrgicas, antibioterapia, entre outros, demonstram um papel crucial no desencadear de inflamação intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis, ou seja, colocam em risco o equilíbrio do organismo (56).

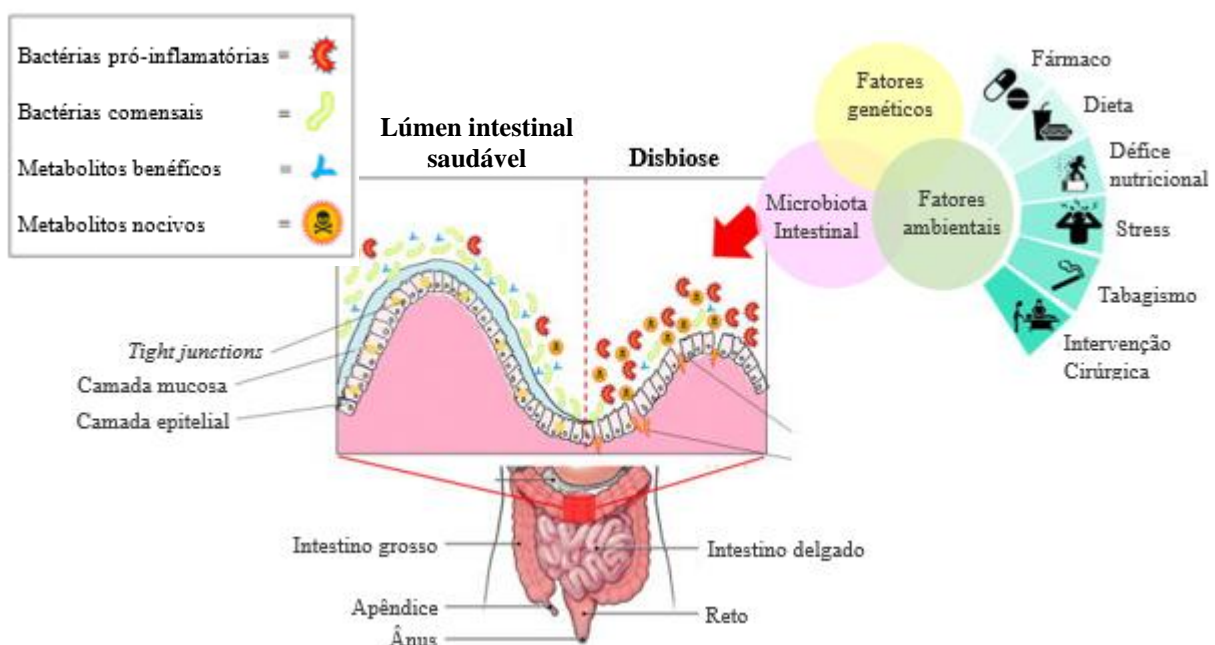


Figura 1 – Lúmen intestinal saudável e em condições de disbiose. Fatores desencadeadores de disbiose. Adaptado de (63).

Um dos fatores ambientais mais relevantes e abordados em diversos estudos é o tabagismo, apresentando bastante relevância como fator de risco importante na DII. Este é considerado um fator prejudicial para a DC, no entanto, revela funções protetoras em casos de CU, verificando-se, para fumadores, um aumento de duas vezes o risco de DC e um risco duas vezes inferior para a CU. Além do risco no desenvolvimento de inflamação intestinal, os hábitos tabágicos afetam a resposta à terapêutica, causando alterações ao nível da progressão da doença, estando os doentes suscetíveis à realização de terapêutica imunossupressora ou mesmo a intervenção cirúrgica. Em situações em que a DC está já diagnosticada, fumadores apresentam um risco acrescido de necessidade de procedimento cirúrgico e aumento de recaídas. Paradoxalmente, contrariando o que se verifica na DC, indivíduos fumadores com CU apresentam sintomatologia de menor gravidade, menor necessidade de recorrer à corticoterapia ou de realizar colectomia, ou seja, nos casos de CU, a suspensão dos hábitos tabágicos está associada a recidivas da doença durante os primeiros meses após a cessação tabágica (64). Apesar do desenvolvimento de estudos relativos à influência do tabagismo na DII, o mecanismo de ação do fumo de tabaco ainda não se encontra completamente esclarecido (65).

Foi, igualmente, demonstrado o risco de desenvolver DII devido à realização de procedimentos cirúrgicos, nomeadamente, apendicectomia. Tal como acontece no caso do tabaco, a apendicectomia apresenta resultados antagónicos nas duas vertentes principais da doença. Na CU, esta revela uma redução de cerca de 69% do risco de desenvolver a doença; de forma contrária, há um aumento do risco de desenvolvimento de DC após a realização desta intervenção cirúrgica (65).

O consumo de fármacos, como antibióticos, contraceptivos orais, estatinas ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), também se associa ao aumento de risco de desenvolvimento de DII. No caso dos antibióticos, estes parecem contribuir para uma situação de desequilíbrio da microbiota intestinal e para uma desregulação da resposta imunitária dose-dependente, principalmente quando o seu consumo é realizado nos primeiros meses de vida, uma vez que a toma de antibióticos na infância parece estar associada a casos de diagnóstico precoce de DII (59,64,66,67). Por sua vez, a toma de estatinas, independentemente do regime terapêutico, revela uma diminuição do risco de DII, isto é, apresenta funções protetoras no desenvolvimento da inflamação, mais significativas na DC (68).

O stress revela um efeito nefasto nos sistemas imunitário e nervoso do doente, responsável pela alteração de determinados mediadores inflamatórios e neurotransmissores, promovendo a progressão e severidade de diversas doenças, nomeadamente a DII, sendo esta considerada uma

doença psicossomática, devido à conclusão da existência de interligação entre a DII e o diagnóstico de patologias do foro psiquiátrico. Eventualmente, poderá ser a situação de desequilíbrio da microbiota intestinal a gerar crises de ansiedade e depressão, o que comprova essa associação entre as duas variáveis. O stress é um fator capaz de promover a alteração de diversos parâmetros, como a permeabilidade da mucosa, o fluxo de sangue e a morfologia do cólon, sendo as consequências variáveis de indivíduo para indivíduo (69). Outros fatores têm sido considerados como possíveis agentes etiológicos da DII, onde se inclui a hipótese da higiene e o tipo de dieta de cada indivíduo. Relativamente aos hábitos dietéticos, através de estudos realizados, constata-se a existência de uma associação entre a dieta ocidental e a prevalência da DII (70).

Além dos fatores supramencionados, a carência de vitamina D traduz-se também num fator de risco para o desenvolvimento de DII, assim como para o aumento da severidade da sintomatologia associada à doença. A vitamina D representa um elemento importante em diversos processos fisiológicos, como a promoção da integridade da barreira epitelial intestinal e abolição de certos genes pró-inflamatórios (71,72).

A correta interpretação da interação gerada entre o hospedeiro e os diversos fatores que o envolvem, permite caracterizar de forma mais completa a DII, revelando-se, desta forma, enriquecedora para promover a identificação de potenciais alvos terapêuticos (73).

Em relação aos fatores genéticos, como possíveis agentes etiológicos da DII, são realizados cada vez mais estudos relacionados com os mesmos e, por esse motivo, o conhecimento genético acerca da doença aumentou significativamente nas duas últimas décadas, baseado no aumento da prevalência da DII. Estudos realizados em gémeos monozigóticos revelaram impacto significativo, uma vez que comprovaram a existência de predisposição genética na DII. O fator de hereditariedade da DII parece ser mais forte na DC em comparação com a CU, apresentando uma taxa de concordância em gémeos monozigóticos de 30% a 58% na DC. Estudos realizados com doentes que sofreram DII precoce, que apresentam antecedentes familiares da doença, assim como sintomatologia grave, permitiram a deteção de variantes genéticas raras capazes de interferir em vias responsáveis pela inflamação intestinal (56).

Diferentes fatores genéticos predis põem à DII através de mecanismos inflamatórios distintos. Estudos de associação genómica de larga escala (GWAS), uma abordagem de identificação de genes de suscetibilidade em doenças poligénicas, identificaram diversos *loci* responsáveis por provocar suscetibilidade à DII e influenciar o grau de severidade e extensão da mesma. Atualmente, foram já identificados mais de 230 *loci* associados a essa suscetibilidade para a

DII, sendo que 30 desses locais revelam-se específicos para DC. A compreensão das vias que estas variantes genéticas medeiam torna-se crucial para a compreensão da fisiopatologia da doença (60).

O gene NOD2, *nucleotide-binding oligomerization domain 2*, o primeiro a ser identificado, trata-se de um recetor citosólico que identifica produtos bacterianos, como o Muramyl Dipeptídeo (MDP), derivado do peptidoglicano bacteriano presente na parede celular de bactérias Gram negativas e Gram positivas, fundamental na defesa do hospedeiro contra agentes patogénicos e processos inflamatórios. Este gene é responsável pela manutenção da homeostasia intestinal através da regulação do sistema imunitário inato e adaptativo, sendo a proteína codificada por este gene responsável pela função adequada das células Paneth, secretoras de citocinas essenciais. Este gene produz sinais que resultam na ativação de vias de sinalização, como a do NF- κ B, com consequente indução de citocinas inflamatórias (60,74).

Perante uma quantidade elevada de mutações de NOD2, ocorre perda de função; o doente apresenta um risco 1,96 vezes superior de necessidade de recorrer a procedimentos cirúrgicos em casos de DC, estando associado a casos de início precoce da doença e história familiar da mesma, salientando que é detetada uma mutação genética de NOD2 em 50% dos casos. Estudos realizados sugerem que quanto mais elevado o número de mutações associadas a este gene, maior a taxa de desenvolvimento de sintomas específicos da DII (60,74).

Num estudo realizado num modelo de ratinho com o gene NOD2, com o objetivo de avaliar o impacto deste gene na desregulação da microbiota intestinal, foi demonstrado um crescimento acentuado de uma bactéria patogénica, a *Helicobacter hepaticus*. Através de ratinhos NOD2-deficientes, avaliou-se o impacto deste gene na diversidade e regulação da microbiota intestinal, demonstrando-se que a sua ausência genética gera um processo de disbiose, um fator desencadeador de DII. Devido à sua ativação com o MDP, NOD2 é um importante indutor de autofagia, responsável pela expressão do gene ATG16L1, essencial na formação de autofagossoma. Este revela um grande interesse no estudo da etiologia da DII, uma vez que é responsável pelo processo de autofagia, atuando na manutenção da homeostasia da microbiota intestinal. A mutação deste gene associa-se a um maior risco de desenvolver DC devido à inibição da formação de autofagossoma e erradicação de bactérias intracelulares; a deficiência em ATG16L1 foi associada a uma diminuição de células de Paneth (4,75). NOD2 e ATG16L1, assim como outros genes de suscetibilidade para a DII, apresentam funções determinantes na resposta imunitária, com influência na composição e diversidade da microbiota intestinal (76).

O gene IL23R está, igualmente, associado à DII, sugerindo uma relevância significativa na fisiopatologia da DC. A citocina IL-23 tem um papel essencial no controlo da resposta imunitária, induzindo a ativação das células T CD4⁺ e Th17 durante situações de desenvolvimento inflamatório, estimulando a libertação de IL-17, TNF- α e IL-6, mediadores envolvidos na via inflamatória (77).

As alterações genéticas que têm vindo a ser identificadas como possíveis agentes etiológicos, capazes de aumentar o risco de DII, revelam a importância das interações genéticas na compreensão da patogénese da DII, assim como processos de autofagia e fagocitose envolvidos (78).

5.1 Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crónica idiopática que pode causar danos em toda a extensão do TGI, da boca até ao ânus, sendo o íleo e o cólon as regiões mais comumente afetadas. Esta inflamação caracteriza-se pela presença de zonas afetadas intercaladas com zonas intactas, ou seja, não é necessariamente um estado inflamatório contínuo. Trata-se de uma inflamação recorrente, assimétrica e transmural, normalmente com uma fase aguda de sintomatologia variável, como perda de peso, deficiente absorção de nutrientes, febre, dor abdominal e diarreia, que pode ou não ser sanguinolenta, seguida de um período de remissão, no qual os doentes aparentam um normal estado de saúde, com cicatrização da mucosa e sem sintomas significativos, que pode permanecer durante meses ou anos (79). Os sintomas associados à DC podem surgir lentamente sem sinais alarmantes, podem ser inespecíficos e dependem da localização em que ocorre o processo inflamatório, variando assim a sua gravidade (80).

A avaliação clínica, imagiológica, endoscópica e histopatológica, permite estabelecer o diagnóstico e extensão da doença, sendo útil a avaliação de determinados parâmetros laboratoriais para a caracterização da mesma, como PCR, marcadores serológicos e análise das fezes (81). A endoscopia permite a visualização direta e a identificação da inflamação provocada pela DC, possibilita a monitorização minuciosa da eficácia da terapêutica instituída, a prevenção de complicações associadas à doença, como cancro colorretal, assim como, quando possível e necessário, a realização de biópsia para posterior análise. Estes exames são igualmente necessários para a identificação de possíveis manifestações extraintestinais, associadas normalmente a exacerbações da doença (79). Manifestações perianais são muito comuns em até um terço dos doentes com DC, caracterizando-se pelo aparecimento de fístulas,

fissuras e abscessos; estas complicações relacionam-se com uma forma mais agressiva da doença (82). Além das já mencionadas, na DC podem surgir manifestações orais que se podem revelar lesões específicas ou lesões não específicas, normalmente associadas à inflamação crónica ou decorrentes da terapêutica instituída (83).

Atualmente, ainda não existe um tratamento curativo, o tratamento da DC consiste na melhoria da qualidade de vida do doente, ou seja, na indução e manutenção da remissão da doença, isto é, manter o doente com o mínimo de sintomas possível. A localização da inflamação no TGI e a presença de complicações extraintestinais, são alguns dos aspetos que determinam o tipo de tratamento que deve ser instituído ao doente. Em casos de maior gravidade ou na ausência de eficácia ou intolerância à terapêutica convencional, é necessário recorrer a procedimento cirúrgico (80).

5.2 Colite Ulcerosa

A Colite Ulcerosa (CU) trata-se de uma condição inflamatória crónica restrita da mucosa do cólon e/ou reto, que pode ser diagnosticada em qualquer idade e género, sendo mais comum em casos de historial familiar da doença, uma vez que quem apresenta um familiar de primeiro grau que padeça da mesma, tem o quadruplo da probabilidade de vir a desenvolver CU, assim como gémeos monozigóticos apresentam um risco de 16% para a doença (84).

A sintomatologia comumente associada à CU envolve diarreia, fezes sanguinolentas, dor abdominal e tenesmo, sendo que estes variam consoante a localização da inflamação e a sua gravidade, verificando-se, normalmente, uma evolução gradual destes sintomas; em situações de inflamação grave, pode surgir febre, perda de peso e fadiga. Tal como acontece na DC, a CU caracteriza-se por períodos de agudização da doença intercalados por fases de remissão, no entanto, uma percentagem de doentes apresenta sintomas crónicos contínuos, causando elevada relevância individual, com impacto na qualidade de vida do doente. Para a gestão da doença são utilizados certos métodos de diagnóstico que, em conjunto, permitem despistar outras possíveis patologias que partilham alguns dos sintomas, sendo necessário o conhecimento do historial familiar e clínico do doente, exames endoscópicos e histopatológicos, análises laboratoriais e, eventualmente, exames de imagiologia, de forma a obter um diagnóstico preciso, iniciando a terapêutica mais eficaz e segura com o objetivo de devolver qualidade de vida ao doente, ao manter o período de remissão da doença o mais duradouro possível (85,86).

De acordo com índices de atividade clínica, como os critérios *Truelove* e *Witts*, a CU pode ser classificada como doença ligeira, moderada ou grave. Para a determinação da severidade da

doença é tido em conta o número de dejeções sanguinolentas por dia, número de batimentos cardíacos por minuto (bpm), temperatura corporal, níveis de hemoglobina sérica e o valor da velocidade de sedimentação eritrocitária. A doença grave caracteriza-se por 6 ou mais dejeções sanguinolentas diárias, associadas a taquicardia (>90bpm), febre (>37,8°), anemia (valor de hemoglobina <10,5 g/dL) e a uma velocidade de sedimentação superior a 30 mm/h. Existem outros índices utilizados para averiguar a atividade da CU a partir dos resultados de exames endoscópicos, como o *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) e o *Mayo Score*, sendo este último o mais utilizado clinicamente devido à sua fácil aplicabilidade (87).

A CU está associada a possíveis complicações, como megacólon tóxico, em que o grau de inflamação associado poderá originar danos neuromusculares na zona do cólon, com dilatação e consequente perfuração do mesmo (88). Os doentes com CU apresentam maior risco de desenvolvimento de cancro colorretal, uma vez que são vários os fatores de risco relacionados com esta patologia, no entanto, os que se salientam são a extensão e duração da doença (87,88). Além disso, outras complicações extraintestinais estão associadas à CU, como anemia, artropatia e manifestações cutâneas e oculares (87).

5.3 Manifestações extraintestinais

A sintomatologia frequente da DII envolve, maioritariamente, o TGI, no entanto, em certas situações, são observadas manifestações extraintestinais (MEI), ou seja, outras zonas do organismo são igualmente afetadas pela doença, contribuindo de forma significativa para os aumentos de morbilidade e mortalidade, sendo que, no caso da DC, há maior probabilidade de desenvolver MEI comparativamente à CU, impactando fortemente na qualidade de vida do doente (80,89).

As MEI podem surgir antes do diagnóstico de DII, no entanto, estas manifestam-se, habitualmente, após estabelecimento do mesmo, constatando-se também este facto na população pediátrica. Podem-se agrupar e classificar consoante o local onde provocam os danos, sendo alguns sistemas mais afetados, como o musculoesquelético, o dermatológico e o hepatobiliar. A interação de fatores genéticos e ambientais parece estar no centro da patogénese das MEI, onde o sistema imunitário desempenha funções essenciais na determinação do começo e manutenção de um processo inflamatório. Normalmente, as MEI estão interligadas, isto é, podem ocorrer em simultâneo, sugerindo a partilha de mecanismos fisiopatológicos. As MEI reativas partilham mecanismos fisiopatológicos sem exibirem as mesmas particularidades histológicas, enquanto as manifestações associadas estão articuladas aos genes do antigénio

leucocitário humano, ocorrendo frequentemente em casos de DII, mesmo antes de qualquer outra manifestação da doença (80,89).

As MEI revelam-se extremamente desafiantes, o que obriga à cooperação entre os diversos profissionais de saúde. É de extrema importância a existência de uma complexa e cuidada avaliação do doente, isto é, além da DII, é relevante o conhecimento das MEI que poderão estar associadas à sintomatologia característica da doença, tornando-se necessário a compreensão de diversos aspetos inerentes às mesmas, como a etiologia, a forma de apresentação, a fisiopatologia, o tratamento mais adequado, entre outros (90).

5.4 Qualidade de Vida na DII

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), qualidade de vida pode definir-se como a “perceção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. O termo qualidade de vida compreende diversos domínios que, em comunhão, envolvem toda a condição Humana, revelando-se o alicerce e o sentido da vida. As vertentes implícitas e de elevada importância da qualidade de vida englobam, numa dimensão relacionada com a saúde, a saúde física, funcional e mental assim como o autocuidado e bem-estar geral, mas também, de uma forma mais subjetiva, o prazer de partilhar o dia a dia com a família e amigos, ou seja, envolve diferentes domínios essenciais que se interligam: o físico, o social, o psicológico e o espiritual. Atualmente, o objetivo dos sistemas de saúde é a prevenção de situações que possam levar à decadência destes aspetos, não se focando apenas no diagnóstico clínico objetivo do doente. A avaliação da qualidade de vida na saúde deve ser realizada recorrentemente, de forma a detetar, o mais precoce possível, o impacto de determinadas doenças crónicas que se têm vindo a revelar cada vez mais desafiantes (91).

A DII afeta de forma significativa o quotidiano dos doentes que dela padecem, apresentando uma elevada carga psicológica e alta taxa de morbilidade. As recaídas desta doença caracterizam-se por sintomas intensos e incapacitantes sendo que, durante a fase de remissão, mesmo que atenuados, é comum os sintomas intestinais característicos da doença permanecerem, tendo um efeito particularmente negativo na vida dos doentes (91).

A DII, tendo em conta as suas fases de exacerbação e remissão, é uma doença na qual o foco é essencialmente o tratamento da sintomatologia, ou seja, trata-se de uma terapêutica objetiva, desvalorizando a perceção, medos e inseguranças do doente. O impacto negativo da DII é preocupante, uma vez que esta é maioritariamente diagnosticada em idade jovem,

comprometendo áreas importantes, como a educação e a vida social, necessárias para o bem-estar do indivíduo (92).

Estudos realizados em casos de doença crônica permitiram determinar a associação entre o stress, ansiedade e outros distúrbios psicológicos com a agudização dos sintomas e aumento da prevalência de estados de recidiva da doença, o que realça, uma vez mais, a importância do cuidado e manutenção de um estado de espírito equilibrado. Um estudo coorte realizado com 1212 indivíduos franceses diagnosticados com DII, demonstrou que 53,3% dos doentes alega apresentar uma reduzida qualidade de vida relacionada com a saúde, assim como uma drástica redução de produtividade e incapacidade para realização do trabalho habitual, 49,4% apresenta depressão, sendo que um terço da totalidade de doentes revela sofrer de ansiedade. Torna-se urgente o acompanhamento do doente com DII, com disponibilização de serviços de qualidade, que permitam uma relação de confiança entre o doente e o profissional de saúde, com acompanhamento rigoroso, prevenindo complicações associadas à doença, revelando-se pertinente o acompanhamento otimizado ao nível da saúde mental (92). Assim, este fator deve ser tido em conta aquando do diagnóstico de DII, mas também na decisão de qual a terapêutica a ser instituída, ajustando o tratamento às diversas variáveis que o podem condicionar, alcançando assim o objetivo primordial, indução e manutenção da remissão da doença e, conseqüentemente, bem-estar geral do doente (93).

6. Terapêutica farmacológica na DII

A etiologia da DII permanece incerta, contudo, estudos já realizados postulam, como hipótese etiológica, a existência de uma interação entre diferentes variáveis, nomeadamente, os fatores genéticos, fatores ambientais, a microbiota intestinal e a resposta desregulada do sistema imunitário (94). Devido à cronicidade da DII, a gestão da mesma deve ser permanente, o que requer um acompanhamento especializado com plano de tratamento adequado, balanceando a eficácia do mesmo com a qualidade de vida do doente (95).

A DII, até aos dias de hoje, não apresenta cura conhecida e, por isso, a indução e manutenção da remissão clínica da doença aliada a uma melhoria da taxa de cicatrização da mucosa, refletem o objetivo terapêutico primordial, sendo este o critério fundamental aquando da avaliação da terapêutica farmacológica a instituir ao doente (96). Assim, o processo de escolha da abordagem terapêutica a adotar depende de importantes critérios, nomeadamente da atividade e extensão da doença; do local da inflamação; da presença de manifestações extraintestinais; do modo de administração do fármaco; da resposta obtida na realização de estratégias terapêuticas

anteriores, se for o caso; da relação benefício/risco do fármaco; assim como do estado geral de saúde do doente (97).

O tratamento farmacológico da DII realiza-se por etapas; a terapêutica de primeira linha engloba os aminossalicilatos, como a sulfassalazina e a messalazina; os corticosteroides, como a budesonida e a prednisolona; e os imunomoduladores como as tiopurinas, nomeadamente a azatioprina e a 6-mercaptopurina, e o metotrexato; sendo considerada a abordagem terapêutica convencional (98). Os antibióticos são também prescritos recorrentemente na DII, uma vez que revelam um papel relevante no tratamento de complicações que possam surgir decorrentes da DC, em casos de infeção aguda ou antes da realização de intervenção cirúrgica na CU (8).

Quer na CU quer na DC, em casos de doença ligeira a moderada, são utilizados os aminossalicilatos para controlo dos sintomas, uma vez que estudos realizados sugerem a sua segurança e eficácia nesta fase da doença (97,99). Estes fármacos podem ser administrados por via oral ou retal com o objetivo de reduzir a inflamação intestinal. Demonstram uma série de funções anti-inflamatórias e imunomoduladoras, permitindo a manutenção de remissão da DII (8).

Os corticosteroides são utilizados em situações de doença moderada a grave, com propriedades anti-inflamatórias e podem ser administrados por via oral, retal ou intravenosa. São responsáveis pela significativa redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, revelando-se bastante eficazes no tratamento a curto prazo da DII. Apesar da sua eficácia, os corticosteroides não devem ser utilizados por períodos prolongados, uma vez que estão associados ao aparecimento de efeitos adversos a curto e longo prazo, como cefaleias, hipertensão, acne, osteoporose, perturbações do foro psicológico, entre outros (8,100). Os corticosteroides, assim como os aminossalicilatos, revelam-se opções seguras para utilização durante a gravidez (101).

Relativamente aos imunomoduladores, estes são utilizados na manutenção da remissão clínica em casos de doentes que não obtêm resultados favoráveis com os aminossalicilatos e que se revelam refratários à terapêutica com corticosteroides; estes podem ser utilizados tanto em monoterapia como em combinação com outros fármacos (100,101). As tiopurinas controlam os processos inflamatórios intestinais ao inibir a proliferação e ativação dos linfócitos T, o que confere, nomeadamente à azatioprina, a capacidade de reduzir a taxa de hospitalização associada à DII, assim como a necessidade de intervenção cirúrgica, tanto na DC como na CU. No entanto, as tiopurinas apresentam graves efeitos adversos que obrigam os doentes a interromper o tratamento, pouco tempo após o início da terapêutica (94). O metotrexato é

utilizado, normalmente, quando os doentes não obtêm resposta à terapêutica com as tiopurinas ou quando demonstram intolerância às mesmas. Na DC, o metotrexato revela elevada eficácia na remissão clínica da doença, no entanto, na CU, esta evidência não está comprovada. Este associa-se a teratogenicidade, assim como ao aparecimento de efeitos adversos, como fadiga, náuseas, vômitos e diarreia (94,100,102).

Todavia, percentagem significa de doentes não obtêm resultados a partir desta abordagem terapêutica de primeira linha ou deixa de os apresentar pouco tempo depois de iniciar o tratamento, surgindo assim a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas que possam preencher estas lacunas (103).

Os fármacos biológicos foram aprovados para o tratamento da DII moderada a grave e incluem, essencialmente, inibidores de citocinas pró-inflamatórias, fundamentais no mecanismo fisiopatológico da DII, assim como antagonistas da integrina. Estes representam uma nova classe terapêutica direcionada para a neutralização de elementos presentes no organismo envolvidos em processos inflamatórios (94,98). Assim, pelo TNF- α revelar um papel ativo na DII, nos últimos anos foram desenvolvidos anticorpos monoclonais anti-TNF- α , como o Infliximab, o Adalimumab, o Golimumab específico para a CU e o Certolizumab pegol específico para a DC, capazes de controlar eficazmente o processo inflamatório intestinal com melhoria da sintomatologia clínica associada à doença, capacidade de cicatrização da mucosa, com considerável eficácia associada a um bom perfil de segurança, aumento da qualidade de vida do doente e indução de remissão clínica em cerca de 50% dos doentes (8,104,105). Contudo, e embora a terapêutica anti-TNF- α tenha revelado importantes avanços no controlo e remissão da DII, cerca de 30% dos doentes a realizar o tratamento não apresentam resposta inicial à terapêutica e cerca de 40% dos que obtêm resposta inicial acabam por sofrer recaída durante o tratamento de manutenção (100,105,106).

A IL-12 e a IL-23, citocinas pró-inflamatórias envolvidas na indução e manutenção da inflamação intestinal, estão igualmente presentes na fisiopatologia da DII. O anticorpo monoclonal Ustekinumab, apresenta como alvo a subunidade p40 da IL-12 e IL-23, tendo sido aprovado em casos de doença moderada a grave em doentes que deixaram de responder ou demonstraram intolerância à terapêutica convencional ou a outro biológico. O Ustekinumab apresenta eficácia na remissão clínica de ambas as vertentes principais da DII, ao demonstrar a sua capacidade de indução e manutenção da remissão clínica (8,94). O Risankizumab é também um anticorpo monoclonal e apresenta como alvo a subunidade p19 da IL-23; estudos realizados postulam a sua eficácia na remissão endoscópica em casos de DC ativa (8).

Com a necessidade de desenvolver novos biológicos, pela inexistência de resposta à terapêutica anti-TNF- α numa fração considerável de doentes, presença de contraindicações ou efeitos adversos, surge a terapêutica anti-integrinas (8,104). O processo inflamatório na DII caracteriza-se pela invasão e infiltração de leucócitos na mucosa intestinal e, portanto, a terapêutica anti-integrinas permite o bloqueio deste processo, uma vez que atua inibindo a ação das integrinas, isto é, bloqueia a migração leucocitária da circulação para os locais lesados, impedindo o progresso dos processos inflamatórios intestinais. Assim, esta terapêutica revela eficácia na indução e manutenção da remissão da DII moderada a grave (94). O Vedolizumab, um anticorpo IgG específico já aprovado como agente biológico antagonista das integrinas, demonstra um adequado perfil de segurança, devido ao seu efeito imunossupressor seletivo a nível intestinal, tanto na DC como na CU, em adultos com doença ativa, moderada a grave. Este inibe a passagem dos linfócitos para a mucosa intestinal sem interferir com a barreira hematoencefálica (BHE) (8,102). Em situações de DII refratária, a associação do Vedolizumab com inibidores do TNF- α , reflete uma opção terapêutica combinada eficaz (94).

Assim, e relativamente aos agentes biológicos, nos dois tipos principais de DII, o Infliximab demonstrou maior eficácia na indução e manutenção da remissão da doença, seguindo-se o Vedolizumab na CU e o Ustekinumab na DC, estes dois últimos foram associados a um diminuído risco de desenvolver infeções graves em casos de DII (107).

Os agentes biológicos revolucionaram tanto o processo de tratamento na DII, como os resultados obtidos. Contudo, devido a diversos fatores inerentes a esta terapêutica, como os efeitos adversos, a ausência de respostas primária e secundária por parte dos doentes, a tolerabilidade e o perfil de segurança do fármaco, impôs-se a necessidade de investigação contínua neste âmbito, com o objetivo primordial de obter fármacos com a máxima eficácia e seguros para o doente (108).

As *Janus Associated kinase* (JAKs) representam uma família de enzimas com funções na transmissão de sinais de diversas citocinas. Os inibidores seletivos das JAKs revelam-se fármacos imunomoduladores capazes de bloquear a sinalização de citocinas pró-inflamatórias; esta inibição permite a regulação da resposta imunitária, essencial para impedir a progressão inflamatória intestinal (94,108,109). O Tofacitinib, de administração oral, demonstra a sua eficácia no tratamento da CU ativa, moderada a grave, associado a um início de ação bastante rápido e a um tempo de semi-vida reduzido; todavia, e de acordo com dados mais recentes, o Tofacitinib apresenta igualmente eficácia em casos de CU aguda, grave ou refratária à terapêutica convencional ou à terapêutica com agentes biológicos (8,94). O Filgotinib e o

Upadacitinib, inibidores orais seletivos para JAK1, continuam a ser alvo de ensaios clínicos com o objetivo de avaliar diferentes parâmetros essenciais para a sua utilização na DII moderada a grave, como a determinação da sua segurança e eficácia na indução e manutenção da remissão da doença (108,109,110).

Os inibidores da JAK associam-se a efeitos adversos, como doenças cardiovasculares, tromboembolismo venoso e infeções graves, nomeadamente o aumento do risco de infeção pelo vírus Herpes Zoster (HZ) (108,109).

7. Microbiota intestinal na DII

O microbioma intestinal, um ecossistema complexo, é fundamental na regulação fisiológica do hospedeiro, com funções essenciais na manutenção da saúde do indivíduo, atuando como uma importante conexão física, química e imunológica entre o meio ambiente e o hospedeiro (78,111). Contudo, quando ocorrem alterações na sua composição, estas revelam-se um ponto de partida para a patogénese de determinadas patologias, como é exemplo a DII (55).

7.1 Disbiose na DII

As mais recentes tendências epidemiológicas da DII sugerem a capacidade de certos fatores relacionados com o hospedeiro e o meio envolvente promoverem a inflamação intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis (56,112). O desequilíbrio da microbiota intestinal, associado à predisposição genética do hospedeiro e à intervenção de determinados fatores ambientais, apresenta assim um papel significativo na determinação do início e progressão da DII (19). Embora este facto já tenha sido proposto em diversos estudos, ainda não foi completamente esclarecido como é que este processo se desenvolve, existindo ainda algumas interrogações relativamente à disbiose, ou seja, se esta se trata da causa ou consequência da doença (78). A Figura 2 ilustra a principal característica da disbiose associada à doença: a perda da diversidade específica da microbiota intestinal saudável e a redução do número de bactérias anaeróbias obrigatórias, assim como alterações verificadas ao nível dos fungos e vírus (111).

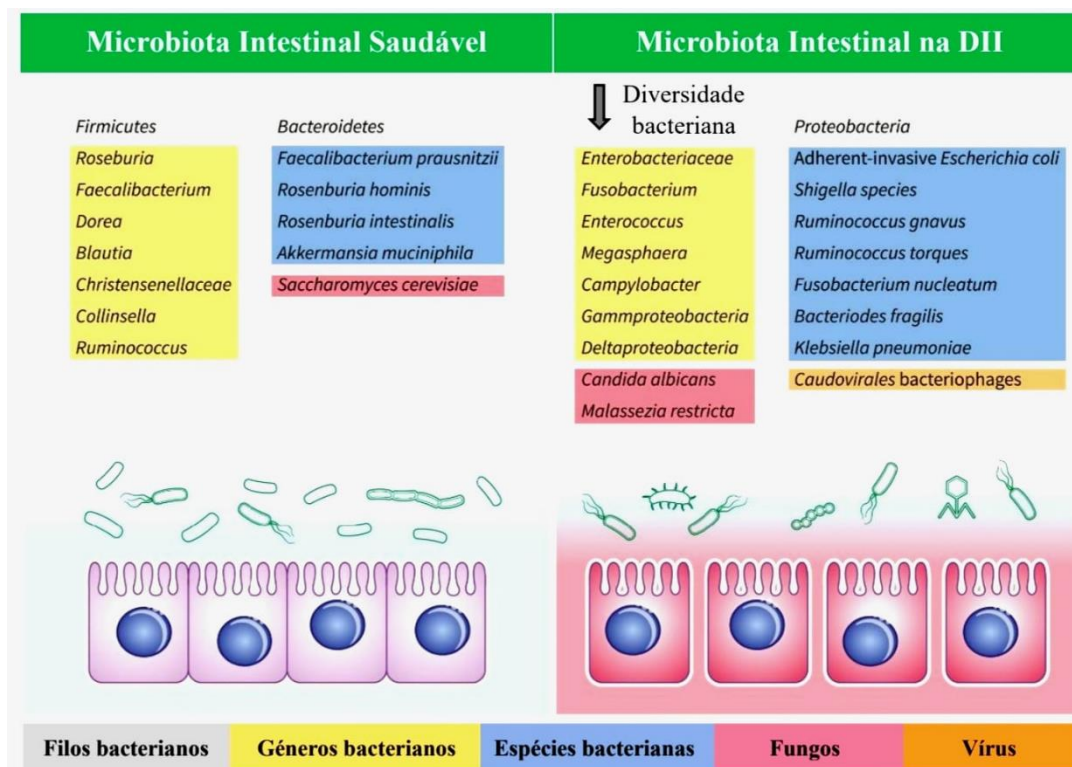


Figura 2 – Composição e diversidade da microbiota intestinal saudável e na DII. Adaptado de (113).

Há alterações na diversidade da microbiota intestinal comumente associadas à DII, nomeadamente a diminuição das espécies de bactérias pertencentes aos filos Bacteroidetes e Firmicutes, e o aumento das espécies incluídas no filo Proteobacteria, sendo estas alterações mais notórias na DC comparativamente à CU. Bacteroidetes e Firmicutes envolvem bactérias produtoras de substratos essenciais para as células do epitélio intestinal assim como de agentes com ação anti-inflamatória, tais como os SCFAs (114,115,116). Assim, indivíduos que padecem de DII apresentam um decréscimo na produção de butirato, uma vez que o número de espécies responsáveis pela sua produção, como é exemplo *Roseburia* e *Faecalibacterium*, encontra-se significativamente reduzido nestas situações (19,117).

Na DII, particularmente em casos de DC, *Faecalibacterium prausnitzii* encontra-se reduzida quer em amostras da mucosa quer em amostras fecais, o que reflete um estado de disbiose da microbiota intestinal, uma vez que esta é uma das espécies com maior predomínio no TGI de indivíduos saudáveis (113,118). Além das alterações supramencionadas, em casos de DII, a microbiota intestinal do doente sofre um considerável aumento de agentes patogénicos oportunistas, os quais se correlacionam com o grau de gravidade da doença, tais como as *Enterobacteriaceae*, capazes de aumentar a produção de lipopolissacarídeo (LPS) e induzir a

libertação de citocinas pró-inflamatórias (46). Estudos realizados permitem igualmente concluir que na DII, espécies de bactérias benéficas, como é o caso de *Clostridium* (clusters IV e XIVa) e *Eubacterium*, se encontram consideravelmente reduzidas (4,119). Indivíduos que padecem de DII e que na diversidade da sua microbiota intestinal se inclui *Clostridium difficile*, apresentam um estado de disbiose mais severo, uma vez que este agente patogénico interage com as bactérias comensais presentes na microbiota intestinal com indução de infeção intestinal e consequente agravamento da sintomatologia característica da doença (119).

Uma meta-análise realizada por Prosberg et al. (120) demonstrou que em situações de doença ativa, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *F. prausnitzii* e *Bifidobacterium* se encontravam diminuídas comparativamente a situações de doentes que se encontravam em estado de remissão da doença, sugerindo, novamente, que existe, de forma evidente, uma relação entre a disbiose da microbiota intestinal e a atividade da DII (118). É ainda possível constatar um aumento do número de bactérias mucolíticas e patogénicas capazes de degradar a superfície mucosa, oferecendo maior facilidade de penetração aos agentes patogénicos (119). *Fusobacterium nucleatum*, comumente detetada na microbiota intestinal de doentes com DII, associa-se ao decréscimo de diversidade microbiana nas fezes e está intimamente correlacionada com a atividade da doença, com desenvolvimento de processos inflamatórios com dano do epitélio intestinal (113).

Estudos realizados relacionados com a microbiota intestinal incidem maioritariamente na diversidade bacteriana, no entanto, a microbiota intestinal é constituída por microrganismos além das bactérias. Embora representem apenas 0,1% da comunidade microbiana intestinal, os fungos sofrem igualmente alterações na sua diversidade em casos de DII. Apesar da existência de estudos controversos e inconsistentes nesta área, estes demonstram, na sua maioria, um aumento significativo da quantidade de fungos na microbiota intestinal de indivíduos com a doença, principalmente de *Candida albicans*. Este acentuado crescimento promove o desenvolvimento de processos inflamatórios no intestino assim como a proliferação de determinados agentes patogénicos. Ainda relativamente aos fungos, na análise de amostras da mucosa em casos de DC, *Malassezia restricta*, um fungo residente da pele, apresenta-se também consideravelmente elevado (114,121,122). Ao nível dos vírus são também evidentes as alterações na sua diversidade na DII; o viroma intestinal sofre uma expansão de *Caudovirales*, quer na DC quer na CU, segundo análises realizadas em amostras fecais do doente (113).

8. Terapêutica dirigida à microbiota intestinal na DII

O crescente aumento da incidência da DII a nível mundial, associado à atividade e gravidade característica da doença, obriga ao desenvolvimento de novas abordagens de tratamento que permitam uma melhor gestão da doença e, conseqüentemente, maior qualidade de vida relacionada com a saúde (123). Assim, torna-se fulcral atuar na disbiose da microbiota intestinal, com o objetivo de restaurar a homeostasia intestinal, garantindo a sua manutenção (7,9). A utilização de abordagens com base na microbiota intestinal, como os probióticos, os prebióticos, os simbióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF), permitem restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, regular a expressão de citocinas envolvidas nos processos inflamatórios, assim como induzir períodos de remissão da DII (124).

8.1 Probióticos

Os probióticos, de acordo com a OMS, são “microrganismos vivos que, quando administrados na quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, sendo comumente associados ao tratamento adjuvante da DII, pelo facto de apresentarem resultados eficazes, assim como uma grande segurança associada à sua administração, sendo essencial a compreensão dos seus efeitos benéficos com base em estudos realizados e provas atualmente disponíveis (9,46). Os mecanismos exatos relacionados com os efeitos benéficos provocados pelos probióticos permanecem pouco claros, contudo, são relatados diferentes mecanismos de ação associados à terapêutica probiótica consoante a estirpe e a dose de probióticos administrados e a atividade da doença. Os probióticos estão envolvidos no restauro da diversidade da microbiota intestinal, na modulação quer da função da barreira intestinal quer do sistema imunitário do hospedeiro, na alteração do pH intestinal, no aumento da produção de muco e na reparação tecidual (9,63,123). Os probióticos, além de apresentarem a capacidade de modular o sistema imunitário, estão ainda envolvidos na produção de substâncias antimicrobianas e na indução da produção de β -defensinas a partir das células de Paneth (125,126).

Para um determinado microrganismo ser considerado probiótico há critérios que devem ser cumpridos, como apresentar resistência às diversas secreções ácidas presentes ao longo do TGI, mantendo a sua integridade e viabilidade; não apresentar características tóxicas para o hospedeiro, apenas efeitos benéficos; capacidade de aderir às células do epitélio intestinal; assim como a capacidade de manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal e de produção de agentes antimicrobianos (127).

Os probióticos mais comumente utilizados englobam os géneros de leveduras *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* e *Saccharomyces*. *Streptococcus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli Nissle 1917* e *Clostridium spp.* são igualmente probióticos que é costume serem utilizados, tendo já sido avaliados quanto ao seu potencial terapêutico (63,123). Atualmente, têm sido realizados diversos estudos de investigação com o objetivo de incluir novas espécies e géneros bacterianos, como *F. prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides uniformis* e *B. fragilis*, estando descritos como a nova geração de probióticos, associados a uma maior complexidade; são igualmente incluídas espécies de leveduras, como é exemplo a *Saccharomyces boulardii*, como possíveis probióticos, com importantes propriedades anti-inflamatórias (124).

Diversos estudos realizados relataram que certos probióticos demonstram ser eficazes na indução da remissão da doença, particularmente em casos de CU na fase ativa, como é exemplo VSL#3, um *cocktail* probiótico. Este, como adjuvante da terapêutica farmacológica comumente instituída, permite uma melhor eficácia clínica em situações de CU, quer em adultos quer em crianças (128,129).

Os probióticos atuam, igualmente, nos processos de cicatrização da superfície mucosa, nomeadamente uma mistura probiótica que inclui *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *Enterococcus faecium*. Segundo estudos realizados a partir desta mistura concluiu-se que a taxa de cicatrização tecidual de células epiteliais aumenta significativamente quando, aos doentes que padecem de CU, é administrada previamente esta mistura probiótica (130).

Na DC, estudos realizados com o intuito de avaliar o efeito dos probióticos, permitiram demonstrar a eficácia destes na manutenção da remissão da doença. Fedorak et al. (131), através de um estudo realizado com VSL#3, em doentes submetidos a intervenção cirúrgica, demonstraram a eficácia deste agente na diminuição da recidiva da DC. Este estudo permitiu determinar que os efeitos benéficos dos probióticos são mais notórios quando administrados imediatamente após intervenção cirúrgica comparativamente a um início mais tardio, uma vez que quando a administração de VSL#3 se inicia imediatamente, obtém-se uma reduzida taxa de citocinas pró-inflamatórias assim como uma menor taxa de recidiva da doença (127).

Relativamente à qualidade de vida em doentes com DII, Puvvada et al. (132) avaliaram o impacto dos probióticos na mesma, sendo que, a partir da análise de três ensaios clínicos randomizados, puderam concluir que dos três realizados, dois demonstraram uma considerável melhoria da qualidade de vida, revelando-se um aspeto essencial para quem padece da doença (123).

Estudos clínicos relacionados com os probióticos continuam a apresentar limitações devido à variabilidade interindividual característica da DII e à reduzida duração de investigação. Ainda assim, outros fatores condicionam igualmente estes estudos, como a biodisponibilidade dos probióticos, a eficácia da estirpe utilizada, assim como outros pormenores intrínsecos aos mesmos, como a via de administração e a dose correspondente (125). Com isto, e apesar da sua boa tolerância e segurança, existem determinadas situações que exigem maior preocupação, nomeadamente a sua utilização em doentes imunodeprimidos em que a superfície da mucosa se apresenta naturalmente alterada (133).

8.2 Prebióticos

Os prebióticos caracterizam-se por ingredientes não digeríveis, presentes em diversos produtos de origem vegetal, com a capacidade de estimular seletivamente o crescimento, desenvolvimento e atividade das espécies bacterianas intestinais responsáveis por influenciar positivamente o hospedeiro. Contudo, os prebióticos podem igualmente ser produzidos de forma artificial, com introdução dos mesmos nos alimentos com o objetivo de aumentar o valor nutricional destes e, conseqüentemente, melhorar a saúde do hospedeiro. Inulina, galacto-oligossacarídeos (GOS), fruto-oligossacarídeos (FOS) e lactulose, são alguns dos prebióticos mais comuns (7,123).

Existem determinados critérios que devem ser tidos em conta para que determinado agente seja considerado prebiótico, nomeadamente a capacidade de não sofrer degradação ao longo do TGI, apresentar estabilidade ao longo do processo de transformação alimentar, ser fermentado seletivamente por agentes benéficos presentes na microbiota intestinal, estimular de forma seletiva o desenvolvimento e crescimento dos agentes bacterianos benéficos e oferecer benefícios para a saúde do hospedeiro. De notar que os resultados obtidos com os prebióticos dependem igualmente do perfil da microbiota intestinal individual (7,134).

Pelo facto de resistirem à acidez gástrica e não sofrerem degradação enzimática durante o seu percurso até ao intestino grosso, os prebióticos são fermentados seletivamente por bactérias aí presentes, com formação de SCFAs. Assim, é gerado um ambiente favorável a diversas estirpes de bactérias benéficas, como *F. prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Eubacterium spp.* e *Bifidobacterium spp.*, com inibição do desenvolvimento de agentes patogénicos e regeneração do epitélio intestinal (7,135).

Na DC, a administração de prebióticos, além de contribuir para o decréscimo da atividade da doença, permite igualmente a alteração da suscetibilidade à mesma (136).

A fibra de Psyllium, um potente prebiótico, revelou a sua eficácia no alívio dos sintomas na CU, demonstrando a capacidade de se igualar, em termos de eficácia, à terapêutica farmacológica padrão, devido a mecanismos associados ao aumento dos níveis de butirato. De igual modo, o alimento germinado de cevada, importante prebiótico associado à DII, demonstra o seu potencial na redução da gravidade clínica característica da CU ligeira a moderada aquando da sua utilização como adjuvante da terapêutica farmacológica padrão, comumente utilizada nestas situações (126).

Contudo, e apesar da importância dos prebióticos para a saúde do indivíduo, estudos realizados que permitem averiguar os seus efeitos benéficos continuam a apresentar uma série de limitações inerentes, comparativamente aos estudos relacionados com os probióticos, e, por isso, torna-se prudente continuar a realização de estudos neste âmbito de forma a elucidar de forma completa e segura os mecanismos fisiopatológicos, assim como os diversos efeitos que se associam aos prebióticos (127,136).

8.3 Simbióticos

Os simbióticos caracterizam-se por uma combinação de probióticos e prebióticos, selecionados especificamente com o objetivo de, em conjunto, exercerem um efeito de sinergia, maximizando as suas potencialidades (128,135). A utilização de simbióticos na DII revela-se bastante proveitosa para os doentes, uma vez que se aliam os benefícios quer dos probióticos quer dos prebióticos, permitindo a manutenção dos períodos de remissão da doença, a redução do seu índice de atividade assim como a prevenção da sua recorrência, refletindo importantes resultados clínicos para quem padece de DII (128,137). Os simbióticos, de forma seletiva, estimulam o crescimento e integridade de bactérias comensais presentes na microbiota intestinal, detendo igualmente o objetivo primordial de superar possíveis complicações que surjam no desenvolvimento destes agentes bacterianos (138).

Relativamente aos resultados obtidos pelos simbióticos na CU ativa, num estudo realizado em 18 doentes, a combinação de *Bifidobacterium longum* com uma mistura prebiótica de inulina e oligofrutose (*Synergy 1*), demonstrou um considerável decréscimo de certos marcadores inflamatórios quando administrada num período de um mês, duas vezes ao dia. Revelou ainda, através da análise de biópsia, regeneração de tecido epitelial assim como uma redução da taxa de inflamação observada a partir de exames endoscópicos. Um outro estudo permitiu igualmente aferir acerca dos resultados obtidos por uma mistura simbiótica, composta por *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* e *Lactobacillus*

sporogenes, associada à terapêutica farmacológica padrão na CU. Os doentes apresentaram um estado de melhoria clínica significativa assim como um período de remissão da doença aliado à falta de necessidade de proceder à toma de fármacos comumente utilizados na CU até 3 meses após o estudo ser interrompido (126).

Relativamente à DC, estão disponíveis escassos estudos relativos à utilização de simbióticos, no entanto, foi realizado um estudo que utilizou a mesma mistura simbiótica anteriormente referida para a CU, tendo sido demonstrada igualmente uma melhoria do estado de saúde do hospedeiro, fundamentada em observações histológicas após 3 e 6 meses do decurso do estudo, assim como uma relativa diminuição da expressão de marcadores inflamatórios (126,135).

Assim, os simbióticos apresentam vantagens para a saúde do hospedeiro e revelam uma abordagem promissora no tratamento e manutenção da DII, contudo, são necessários mais estudos para que se possa determinar com clareza e de forma sustentada a eficácia e a segurança dos mesmos, assim como o seu mecanismo de ação nas duas vertentes principais da DII (128,137).

8.4 Transplante de Microbiota Fecal na DII

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF), baseado na ação fundamental da microbiota intestinal na fisiopatologia da DII, apresenta como objetivo principal o restauro da homeostasia da microbiota intestinal (112,139). Refere-se à transferência de material fecal de um dador saudável para o TGI do recetor, com o intuito de aliviar a sintomatologia específica da DII (22,140). Segundo investigações microbianas realizados após este procedimento, são observadas alterações ao nível da composição e diversidade da microbiota intestinal, tornando-se rapidamente semelhante à do dador, mantendo-se presente estas modificações durante, pelo menos, seis meses (24).

Esta abordagem terapêutica revela-se bastante eficaz em casos de infeção por *Clostridium difficile*, ao restaurar a homeostasia microbiana intestinal assumindo uma taxa de sucesso superior a 90%, sendo esta a sua principal utilização na prática clínica atual (126,141). De notar, que antes de iniciar o TMF são analisados, de forma cuidadosa e pormenorizada, diversos critérios de seleção associados ao dador, com intuito de garantir que o processo é realizado de forma segura, sem risco de transmissão de doenças pelas fezes (24,139). As dificuldades inerentes à seleção de dadores compatíveis com todos os requisitos, aliadas a outros fatores irremediavelmente associados ao processo, representam consideráveis obstáculos para uma maior utilização desta abordagem terapêutica (124).

Geralmente, apenas uma reduzida percentagem de recetores desenvolve reações adversas ao TMF, estando a maioria delas relacionadas com o TGI, onde se inclui diarreia e dor abdominal; em situações menos frequentes, podem surgir reações adversas mais graves, como obstrução do intestino delgado ou pancreatite. De forma a evitar a ocorrência destas reações adversas, devem ser tidos em conta diversos fatores, como um rastreio aprofundado dos doentes, compreensão dos mecanismos associados ao TMF e parâmetros envolvidos na fisiopatologia da DII, preparação correta das fezes e escolha adequada da via de administração (22,124).

O TMF não se refere propriamente a uma abordagem terapêutica recente, no entanto, o seu interesse clínico tem evoluído consideravelmente nos últimos anos, com igual evolução dos mecanismos de ação inerentes a este processo assim como das respetivas indicações clínicas (139). Segundo estudos realizados em ratinhos por Zhang et al. (142), o TMF está associado, não apenas a uma significativa melhoria da atividade da CU, mas também ao aumento dos níveis de SCFAs (112). Paramsothy, et al. (143) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do TMF na CU envolvendo 555 doentes, onde 201 doentes atingiram a remissão da doença após efetuarem o transplante. Wang, Y. et al. (144) estimaram igualmente a eficácia do TMF em 16 doentes com CU ativa, tendo cerca de 87,5% da totalidade de inscitos obtido uma resposta clínica positiva após a realização do TMF (139). Xiang et al. (145), através de um estudo realizado em 174 doentes, avaliaram a eficácia do TMF na DC, verificando uma considerável melhoria da sintomatologia associada à doença. No mesmo estudo, cerca de 50% dos doentes a realizar tratamento farmacológico, atingiu a fase de remissão da doença sem necessidade de prosseguir a terapêutica (9). Diferentes autores propõem a eficácia do TMF na DII, todavia, revelam a necessidade de estudos adicionais, particularmente na DC (140,141).

Os resultados obtidos após a realização de TMF dependem de diversos fatores; na DC há uma maior probabilidade de obter resultados positivos quando a doença se encontra na sua fase inicial e quando o TMF é realizado conjuntamente com outras opções terapêuticas (135).

Atualmente, embora não estejam disponíveis estudos suficientes que sustentem de forma robusta a segurança e a eficácia do TMF, os casos de sucesso que surgiram com os estudos já realizados encorajam o seguimento de investigação nesta área (139). Assim, torna-se necessário prosseguir continuamente com estudos relativos a este procedimento, com o objetivo de esclarecer os mecanismos de ação inerentes ao TMF, assim como todos os fatores envolvidos no sucesso clínico deste processo (146).

9. Alimentação

A incidência da DII tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, sendo o estilo de vida dos doentes, onde se incluem os hábitos alimentares, um dos principais determinantes para esta variação. Segundo os dados atualmente disponíveis, a incidência sofreu um aumento significativo assim que a dieta ocidental se tornou popular, o que fundamenta e alicerça a importância da qualidade nutricional no desenvolvimento da DII. (19,147). O correto funcionamento e a normal diversidade da microbiota intestinal, assim como a normal fisiologia do intestino e a devida atividade do sistema imunitário, refletem a qualidade da dieta, uma vez que esta sofre facilmente modificações que podem determinar a prevalência da DII (147,148).

O tipo de dieta revela-se um fator fundamental para um normal estado de saúde do indivíduo, uma vez que os nutrientes fornecidos estão envolvidos em importantes processos, nomeadamente na modulação da abundância e diversidade da comunidade microbiana presente a nível intestinal (149). Com o conhecimento atual relativamente ao impacto que a dieta apresenta na modulação da DII, a Organização Internacional para o Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (IOIBD) avaliou diferentes elementos presentes na dieta, consoante a sua ação na DC e na CU. No caso da DC, e na ausência de um estado de doença grave, foi determinado que a ingestão frequente de frutas e vegetais era o mais recomendado, enquanto na CU, o consumo de fontes naturais de ácidos gordos ómega-3 era o mais indicado para a obtenção de resultados benéficos. Para ambas as vertentes principais da DII, foi recomendada uma redução do consumo de gorduras saturadas, aditivos alimentares, adoçantes artificiais e alimentos processados. Apesar destas recomendações, a IOIBD considera que é necessário o desenvolvimento de mais estudos para determinar os efeitos de certos elementos dietéticos em situações de DII (11).

Num estudo realizado em ratinhos com DII, aqueles que foram alimentados com base numa dieta rica em gordura e açúcares desenvolveram disbiose, associada à marcada presença de *E. coli*, rutura da camada mucosa, assim como um aumento da permeabilidade intestinal. Em humanos foram igualmente avaliados os efeitos do tipo de dieta na composição da microbiota intestinal e integridade da camada mucosa, tendo-se verificado efeitos idênticos (11). Foi ainda determinado que uma dieta rica em gordura reduz a abundância de agentes bacterianos responsáveis pela promoção de saúde intestinal, tais como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroidetes spp.*, *Lactobacillus spp.* e *Clostridiales spp.*, com aumento de bactérias capazes de perturbar a funcionalidade da barreira epitelial intestinal,

nomeadamente *Oscillibacter spp.* e *Desulfovibrio spp.*, com aumento da permeabilidade e consequente processo inflamatório (149).

O elevado consumo de proteínas, onde se inclui a carne vermelha, o peixe, os ovos e o leite, revela-se um aspeto capaz de interferir com a incidência da DII. O tipo de proteína consumida determina o efeito provocado na diversidade da microbiota intestinal; estudos realizados revelam que a fermentação de proteínas de origem animal origina uma redução da quantidade de *Bifidobacterium*, assim como a diminuição de produção de SCFAs, o que potencia um maior risco de desenvolver DII (19,150). Por sua vez, a ingestão de proteína de origem vegetal provoca aumento de bactérias benéficas para a saúde do hospedeiro, aliado à diminuição de agentes bacterianos patogénicos, tais como *Bacteroides fragilis* e o *Clostridium perfringens* (150).

Nos diferentes tipos de dieta estão igualmente incluídos os hidratos de carbono, que se podem classificar como digeríveis, açúcares simples digeridos por enzimas presentes ao longo do TGI, como é o caso da glicose, frutose e galactose; ou como não digeríveis, como é exemplo a inulina, ou seja, aqueles que não são digeridos nem absorvidos e que necessitam de ser posteriormente fermentados ao nível do cólon (150,151). Os primeiros estão envolvidos na desregulação da diversidade da microbiota intestinal e, por isso, são considerados fatores de risco para a DII, enquanto os segundos são responsáveis pela promoção do desenvolvimento de bactérias benéficas para o organismo (152,153).

Na DII não é possível definir uma dieta ideal capaz de promover a remissão da doença, uma vez que, nestas situações, os doentes apresentam diferentes necessidades nutricionais e, dessa forma, necessitam de um rigoroso e contínuo acompanhamento (154).

Na impossibilidade de o doente realizar ingestão oral dos alimentos, ou quando esta se revela insuficiente, é necessário recorrer a abordagens terapêuticas específicas, como é exemplo a nutrição entérica exclusiva (NEE) (154). A NEE refere-se a uma abordagem terapêutica de primeira linha em crianças com DC leve a moderada, que apresenta como objetivo principal a remissão da doença. Caracteriza-se pela administração de uma fórmula nutricional completa ao doente, por via oral ou através de uma sonda nasogástrica. Estudos realizados permitem verificar a eficácia deste tipo de nutrição ao demonstrar que esta permite atingir remissão clínica em cerca de 80% dos doentes pediátricos com DC, assim como uma significativa taxa de cicatrização da mucosa (11,148,154,155).

O acompanhamento do doente é essencial para a determinação das suas necessidades nutricionais e prevenção de complicações futuras. Assim, a correta escolha dos elementos incluídos no plano dietético revela-se um fator essencial na prevenção ou controlo da atividade da DII (156).

A dieta ocidental, rica em gordura, açúcares refinados, carne vermelha e alimentos processados, pela adição de aditivos alimentares, como emulsionantes e edulcorantes, representa uma ameaça à diversidade e abundância características de uma microbiota intestinal saudável (156); a perturbação da microbiota intestinal promove o crescimento de bactérias patogénicas, nomeadamente *Clostridium spp.* e *Helicobacter spp.* (151).

Pelo contrário, a dieta Mediterrânica, onde se incluem as frutas, os legumes, as leguminosas, os frutos secos e o azeite, representa uma fonte de benefícios para a saúde do hospedeiro. Este tipo de dieta associa-se igualmente à presença de elementos com propriedades antioxidantes, o que determina o seu efeito anti-inflamatório (156). Os indivíduos que seguem este regime dietético apresentam uma menor suscetibilidade de desenvolver distúrbios nutricionais, muitas vezes associados à DII (157). A dieta Mediterrânica é considerada um modelo dietético exemplar que proporciona a manutenção da saúde do hospedeiro, uma vez que apresenta efeitos benéficos em diversas patologias (156). Associa-se a um reduzido risco de DC com início tardio e à melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde ao permitir a estabilização do processo inflamatório característico da DII (12,158).

Um melhor controlo dos sintomas associados à DII pode estar interligado com uma redução de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs). Os produtos ricos em FODMAPs são pouco absorvidos no intestino delgado e, posteriormente, são fermentados por bactérias ao nível do cólon, onde se associa a produção de gás, com consequente dor, desconforto e inchaço abdominal (154,156). Atualmente, estão disponíveis estudos que demonstram os resultados obtidos a partir de uma dieta pobre em FODMAPs em doentes com DC e CU. Prince et al. (159), num estudo realizado ao longo de 6 semanas, relataram a melhoria da sintomatologia associada à DII em cerca de 72% dos doentes com DC e 78% dos doentes com CU sem processos inflamatórios ativos, submetidos a este tipo de dieta (156). Bodini et al. (160) concluíram, num estudo realizado em 26 doentes expostos a esta dieta, a obtenção de melhoria da atividade da doença com consequente aumento da qualidade de vida comparativamente a doentes submetidos a dieta padrão (19). Contudo, este tipo de dieta requer bastante controlo, assim como conhecimento nutricional, uma vez que o consumo elevado de alimentos pobres em FODMAPs pode originar carências nutricionais nos doentes,

nomeadamente de cálcio, ferro e ácido fólico (156). Assim, os indivíduos submetidos a este tipo de dietas, devem ser continuamente acompanhados por profissionais de saúde especializados, dadas as possíveis complicações que podem surgir em casos de ingestão inadequada (161).

Tabela 1 – Principais alterações provocadas por FODMAPs na composição da microbiota intestinal. Adaptado de (157).

FODMAPs	Principais alterações na microbiota intestinal
Frutose	↑ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Anaerostipes</i> , ↓ <i>Barnesiella</i> , ↓ <i>Parabacteroides</i> , ↓ <i>Ruminococcus</i> , ↓ <i>Erysipelato clostridium</i>
Lactose	↑ <i>Bifidobacterium</i>
FOS	↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i> , ↑ <i>Faecalibacterium</i>
GOS	↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i>

A dieta de hidratos de carbono específicos (SCD) exclui os hidratos de carbono complexos, elementos de difícil digestão envolvidos no desequilíbrio da microbiota intestinal com promoção de inflamação da mucosa (19,156). Este tipo de dieta baseia-se na presença de monossacáridos, como frutas e legumes frescos, nozes e iogurtes sem lactose (161).

Foram já realizados diversos estudos que permitem demonstrar os efeitos da dieta SCD na indução e alcance da remissão da DII, assim como o seu impacto na diversidade da microbiota intestinal. Suskind et al. (156) determinaram a eficácia e os resultados obtidos a partir desta dieta através de uma avaliação subjetiva de 417 doentes com DII, com 33% dos doentes a atingir remissão clínica após 2 meses do início do estudo e 42% após a exposição durante um período de 6 a 12 meses (156). Um estudo realizado em 50 doentes com DII a realizar regime dietético com a dieta SCD, permitiu verificar remissão clínica em cerca de 66% dos doentes ao fim de 10 meses, com alguns deles a interromper a terapêutica farmacológica padrão, por já não ser considerada necessária. As alterações que são verificadas na microbiota intestinal após a ingestão da dieta SCD durante um determinado período podem explicar os resultados positivos observados nos estudos realizados (19).

Tabela 2 – Fontes alimentares a incluir e a evitar nos diferentes tipos de regimes dietéticos. Adaptado de (11).

Dieta	O que incluir	O que evitar
Nutrição Entérica Exclusiva (NEE)	Fórmula nutricional completa (variedade nutricional).	Outras fontes de nutrição.
Dieta SCD	Dieta rica em fruta, legumes frescos, carne, marisco, nozes e queijos “duros”.	Grãos, vegetais ricos em amido, maioria dos laticínios, alimentos processados, adoçantes artificiais, emulsionantes, cacau e açúcares, à exceção do mel.
Dieta baixa em FODMAPs	Carne de vaca, frango, ovos, peixe, frutas como banana, meloa, frutos vermelhos, uvas, laranja e ananás, legumes como batata, abóbora e cenoura, produtos lácteos com baixo teor em lactose e cereais sem glúten.	Frutas como maçã, pêsego, cerejas, manga, papaia, figos e melancia, couve feijão verde, cogumelos, cereais com trigo, a maioria das leguminosas ricas em GOS e laticínios.
Dieta Mediterrânica	Dieta rica em frutas, legumes, cereais integrais, leguminosas, marisco, frutos secos e azeite.	Consumo em excesso de carne vermelha, açúcar e laticínios.

A nutrigenómica descreve a interação que ocorre entre os nutrientes e os genes, ou seja, estuda os mecanismos através dos quais os nutrientes presentes nos alimentos incluídos na dieta interagem com o genoma (162). Apresenta como objetivo primordial o desenvolvimento do conceito de nutrição de precisão, ou seja, a criação de planos dietéticos elaborados consoante o genótipo individual (79).

Para impulsionar este conceito, a nutrigenética, responsável pelo estudo dos efeitos da variabilidade genética do indivíduo na resposta aos nutrientes, revela-se igualmente uma área essencial. Assim, estudos recentes relacionados com a nutrigenética demonstram quais as variantes genéticas associadas à suscetibilidade de desenvolver determinada patologia e quais as estratégias nutricionais que possibilitam a prevenção de possíveis distúrbios metabólicos (162,163).

A interação entre a nutrigenómica e a nutrigenética reflete um passo importante, inovador e eficaz na manutenção da saúde do indivíduo. A abordagem do regime dietético personalizado aliado ao conhecimento relativo das variantes genéticas do indivíduo, demonstra-se segura e promissora em casos de DII, uma vez que permite o estabelecimento de hábitos alimentares específicos para quem apresenta suscetibilidade para a doença. Esta abordagem permite que os doentes modifiquem e adaptem o seu regime dietético aliado a uma melhoria do seu estilo de vida, com o objetivo de atenuar a inflamação e os sintomas, assim como alcançar mais facilmente períodos duradouros de remissão da doença (164).

A nutrição personalizada, para que possa auxiliar o doente a alcançar um comportamento alimentar benéfico e específico para a sua condição, necessita de informações individuais, como a idade, os hábitos alimentares e os dados bioquímicos e antropométricos. Em casos de DII, associada a distúrbios nutricionais, a situação pode ser revertida através da modulação do regime dietético, sendo este um dos objetivos principais da nutrição de precisão, ou seja, a possibilidade de acompanhar o estado nutricional do doente e evitar recaídas nutricionais (165).

Atualmente, e apesar dos já constatados efeitos benéficos da nutrição personalizada no controlo dos processos inflamatórios e da sintomatologia associada à DII, são necessários mais estudos de investigação de forma a aumentar a robustez deste conceito. Estudos centrados na variabilidade interindividual e na identificação de características biológicas importantes na interação com os nutrientes, tornam-se fundamentais para que seja possível a criação de uma base de dados que possibilite o devido acompanhamento nutricional personalizado para cada doente e que permita que esta abordagem integre o dia a dia clínico e que renove a qualidade de vida aos doentes com DII (165).

10. Conclusão e Perspetivas futuras

A microbiota intestinal, pela sua composição e diversidade únicas, contribui ativamente para a homeostasia intestinal e para a manutenção da saúde do indivíduo. O estudo relativo à relação simbiótica entre a microbiota intestinal e o hospedeiro tem demonstrado avanços relevantes, com investigação constante nesta área. A microbiota intestinal, uma comunidade de microrganismos dinâmica e diversificada, é responsável por uma série de funções fundamentais para a manutenção da saúde do hospedeiro. O desequilíbrio da microbiota intestinal associa-se ao desenvolvimento de doenças de diversas tipologias, contudo, atualmente, continuam a ser realizados estudos com o intuito de averiguar se a disbiose se trata da causa ou se é uma consequência do desenvolvimento dessas patologias.

A disbiose, desequilíbrio da microbiota intestinal provocado pela interação entre fatores genéticos e fatores ambientais, como o stress, a dieta, o tabagismo, padrões de higiene ou toma inadequada de antibióticos, caracterizada por um aumento de agentes bacterianos patogénicos associada a uma diminuição de bactérias comensais, é considerada um importante elemento desencadeador de DII. Todavia, a fisiopatologia da DII permanece incerta, logo a contínua investigação nesta área revela-se fundamental, não só para aprofundar conhecimentos, nomeadamente se a disbiose se trata da causa ou se se revela uma consequência da doença, mas também para cimentar os já adquiridos.

A DII é uma doença inflamatória crónica do TGI, cuja incidência tem sofrido um aumento substancial nos últimos anos, o que acarreta um igual aumento da morbilidade e mortalidade associadas à mesma, apesar dos avanços terapêuticos observados. Além disso, há, irremediavelmente, uma drástica redução da qualidade de vida do doente, uma vez que a DII se associa a múltiplos períodos de recaídas e remissões ao longo da vida, sendo o seu início detetado em idade cada vez mais jovem, parâmetro que se revela bastante preocupante.

O estudo aprofundado da microbiota intestinal, bem como a identificação de biomarcadores com base na mesma, permite uma maior capacidade de diagnóstico e gestão da doença e a elaboração de regimes de tratamento personalizados e adequados para as necessidades de cada doente. O conhecimento cada vez mais alargado relativamente à microbiota intestinal permite a introdução e utilização de estratégias terapêuticas que se revelam essenciais na modulação e restauro da mesma. Apesar dos significativos avanços no desenvolvimento de terapêuticas farmacológicas eficazes com impacto positivo na saúde do doente, a falta de um ótimo perfil de segurança de algumas opções terapêuticas, da presença de reações adversas significativas ou

falta de resposta por parte dos doentes a certos fármacos utilizados, revela a necessidade de desenvolver opções que suprimam estas lacunas, de forma a possibilitar a obtenção de resultados positivos a longo prazo.

As abordagens de tratamento com base na microbiota intestinal, como os probióticos, prebióticos, simbióticos e TMF, refletem, segundo estudos já realizados, estratégias eficazes na indução e manutenção da remissão clínica da DII; contudo, não representam abordagens utilizadas comumente no dia a dia clínico no tratamento da DII. Os resultados obtidos até à data não permitem assegurar completamente o perfil de segurança e a eficácia destas opções de tratamento, sendo essencial a realização de ensaios rigorosos que garantam que estas estratégias são devidamente eficazes e seguras para o doente.

A dieta, quando adequada, revela-se um componente essencial quer no alívio da sintomatologia associada à DII quer na manutenção da remissão da doença, com consequente melhoria da qualidade de vida do doente. O conceito de nutrição personalizada trata-se de uma abordagem promissora para quem padece de DII, com o objetivo de controlar e aliviar os sintomas específicos da doença, tendo em conta determinados parâmetros metabólicos e fisiológicos do doente, bem como o seu estado nutricional e as suas preferências pessoais; todos estes critérios possibilitam uma maior adesão ao regime dietético a instituir, o que contribui consideravelmente para uma melhor gestão da doença. Através desta metodologia que se demonstra esperançosa para os doentes, torna-se possível prever a resposta do doente aquando da ingestão de determinados nutrientes e, assim, ajustar a dieta consoante as suas necessidades, ou seja, revela-se uma ferramenta extremamente útil tanto na profilaxia como no tratamento da DII.

11. Referências Bibliográficas

1. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. *Biomedicines*. 2023;11(2).
2. Nishida A, Nishino K, Ohno M, Sakai K, Owaki Y, Noda Y, et al. Update on gut microbiota in gastrointestinal diseases. *World J Clin Cases*. 2022;10(22):7653–64.
3. Banfi D, Moro E, Bosi A, Bistoletti M, Cerantola S, Crema F, et al. Impact of microbial metabolites on microbiota–gut–brain axis in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1–42.
4. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, Che T, Zhang C. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019;8(3):126.
5. Abdulla M, Mohammed N. A Review on Inflammatory Bowel Diseases: Recent Molecular Pathophysiology Advances. *Biologics*. 2022;16:129-140.
6. Li L, Liu T, Gu Y, Wang X, Xie R, Sun Y, Wang B, Cao H. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2022;13:974305.
7. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9).
8. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, et al. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13).
9. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021;10(11).
10. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(14):2078-2100.
11. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients*. 2023;15(3).

12. Cusimano FA, Damas OM. Diet as a treatment for inflammatory bowel disease: is it ready for prime time? *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(4):358–72.
13. Andoh A, Nishida A. Alteration of the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023;104(1):16–23.
14. Hills Jr. RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Kompass Nutr Diet.* 2022;11(7):1–16.
15. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
16. Guzzo GL, Andrews JM, Weyrich LS. The Neglected Gut Microbiome: Fungi, Protozoa, and Bacteriophages in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):1112–22.
17. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie van Leeuwenhoek, *Int J Gen Mol Microbiol* [Internet]. 2020;113(12):2019–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.
18. Bander Z Al, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):1–22.
19. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020;12(4):1–20.
20. Madhogaria B, Bhowmik P, Kundu A. Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infect Med* [Internet]. 2022;1(3):180–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.08.004>
21. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *Apmis.* 2022;130(12):690–705.
22. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(3):473–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
23. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1).

24. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8).
25. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019;(8):1–31.
26. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):17–9.
27. Alou MT, Lagier JC, Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Hum Microbiome J*. 2016;1:3–11.
28. Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A. The effects of lifestyle and diet on gut microbiota composition, inflammation and muscle performance in our aging society. *Nutrients*. 2021;13(6).
29. Li C, Liang Y, Qiao Y. Messengers From the Gut: Gut Microbiota-Derived Metabolites on Host Regulation. *Front Microbiol*. 2022;13.
30. Ziętek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-Chain Fatty Acids. Maternal Microbiota and Metabolism. *Nutrients*. 2021;13(4):1244.
31. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol* [Internet]. 2018;26(7):563–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>.
32. Ghosh S, Pramanik S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. *Arch Microbiol* [Internet]. 2021;203(9):5281–308. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02516-y>.
33. Dalal N, Jalandra R, Bayal N, Yadav AK, Harshulika, Sharma M, et al. Gut microbiota-derived metabolites in CRC progression and causation. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2021;147(11):3141–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03729-w>.
34. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174–82.
35. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25.

36. Cong J, Zhou P, Zhang R. Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*. 2022;14(9):1–15.
37. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
38. Zhao H, Wang D, Zhang Z, Xian J, Bai X. Effect of Gut Microbiota-Derived Metabolites on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Enemy or Friend? *Molecules*. 2022;27(15):1–17.
39. Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2020;95:165-218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2019.08.005>.
40. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1–23.
41. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020;11(3):709–23.
42. Zhang W, An Y, Qin X, Wu X, Wang X, Hou H, Song X, Liu T, Wang B, Huang X, Cao H. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Colorectal Cancer: The Bad and the Challenges. *Front Oncol*. 2021;11:739648.
43. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver–gut axis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–17.
44. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52-59.
45. Peng K, Xia S, Xiao S, Yu Q. Short-chain fatty acids affect the development of inflammatory bowel disease through intestinal barrier, immunology, and microbiota: A promising therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(9):1710–8.
46. Hu Y, Chen Z, Xu C, Kan S, Chen D. Disturbances of the Gut Microbiota and Microbiota-Derived Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022;14(23):1–16.

47. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* [Internet]. 2018;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
48. Jiao Y, Wu L, Huntington ND, Zhang X. Crosstalk Between Gut Microbiota and Innate Immunity and Its Implication in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:282.
49. Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, Falcone M. How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity, and mucosal immunity regulates brain autoimmunity. *Front Immunol*. 2019;10.
50. Aldars-garcía L, Marin AC, Chaparro M, Gisbert JP. The interplay between immune system and microbiota in inflammatory bowel disease: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1–15.
51. Deleu S, Machiels K, Raes J, Verbeke K, Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine*. 2021;66.
52. An J, Liu Y, Wang Y, Fan R, Hu X, Zhang F, Yang J, Chen J. The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. *Front Immunol*. 2022;13:871713.
53. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836.
54. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, Jiang X. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res*. [Internet]. 2021;165:105420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
55. Talapko J, Včev A, Meštrović T, Pustijanac E, Jukić M, Škrlec I. Homeostasis and Dysbiosis of the Intestinal Microbiota: Comparing Hallmarks of a Healthy State with Changes in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022;10(12).
56. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(1):155–65.
57. Liu Z, Zhang Y, Jin T, Yi C, Ocansey DKW, Mao F. The role of NOD2 in intestinal immune response and microbiota modulation: A therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(PB):109466.

58. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*. NLM (Medline). 2019;12(2):113–22.
59. Marabotto E, Kayali S, Buccilli S, Levo F, Bodini G, Giannini EG, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Epidemiology and Prevention: A Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):1–17.
60. Goethel A, Croitoru K, Philpott DJ. The interplay between microbes and the immune response in inflammatory bowel disease. *J Physiol*. 2018;596(17):3869–82.
61. Park SC, Jeon YT. Genetic studies of inflammatory bowel disease-focusing on Asian patients. *Cells*. 2019;8(5):1–22.
62. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)*. 2022;13(12).
63. Selvamani S, Mehta V, Ali El Enshasy H, Thevarajoo S, El Adawi H, Zeini I, et al. Efficacy of Probiotics-Based Interventions as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Saudi J Biol Sci [Internet]*. 2022;29(5):3546–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.044>.
64. Hua X, Lopes EW, Burke KE, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Lo CH, et al. Smoking Behaviour Changes After Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Risk of All-cause Mortality. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(7):1030–8.
65. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16–27.
66. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. Vol. 15, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group. 2018;15(7):440-452.
67. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1047–53.
68. Duque G, Portela F. Fisiopatologia da doença inflamatória do intestino: Dos genes ao microbioma. *Revista Portuguesa de Coloproctologia*. 2018;10–5.

69. Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(13).
70. Campmans-Kuijpers MJE, Dijkstra G. Food and food groups in inflammatory bowel disease (Ibd): The design of the groningen anti-inflammatory diet (graid). *Nutrients*. 2021;13(4)
71. Del Pinto R, Ferri C, Cominelli F. Vitamin D axis in inflammatory bowel diseases: Role, current uses and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
72. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month [Internet]*. 2018;64(2):20–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
73. Boix-Amorós A, Monaco H, Sambataro E, Clemente JC. Novel technologies to characterize and engineer the microbiome in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2022;14(1).
74. Sobczak M, Fabisiak A, Murawska N, Wesołowska E, Wierzbicka P, et al. Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep*. 2014;66(5):766-75.
75. Shao BZ, Yao Y, Zhai JS, Zhu JH, Li JP, Wu K. The Role of Autophagy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol*. 2021;12(February).
76. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2017;8:942.
77. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohn's Colitis*. 2022;16:3–19.
78. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
79. Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G, et al. Nutritional Treatment in Crohn's Disease. 2021;1–23.

80. Roda G, Ng SC, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
81. Costa TD, Fernandes A. *Revista de estomatologia*. 2022;1–51.
82. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051–62.
83. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661–9.
84. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(7):1357–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018>.
85. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>.
86. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
87. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):135-139.
88. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
89. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):307-317.
90. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–32.
91. Mattila K, Rankala R, Voutilainen M, Mustonen A. Inflammatory bowel disease: perceived impact on leisure-time activities. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2022;57(8):930–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2042593>

92. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):165-174.
93. Liu C, Zhang J, Chen M, An P, Xiang J, Yu R, et al. Gender Differences in Psychological Symptoms and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in China: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2023;12(5):1791.
94. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med*. 2021;8(December):1–24.
95. Mohan LJ, Daly JS, Ryan BM, Ramtoola Z. Oral infliximab nanomedicines for targeted treatment of inflammatory bowel diseases. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2023;183:106379. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106379>
96. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:1–12.
97. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4–22.
98. M'koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Med*. 2022;58(5):1–29.
99. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(2):179–89.
100. Park J, Cheon JH. Updates on conventional therapies for inflammatory bowel diseases: 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF- α . *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):895–905.
101. Mishra J, Stubbs M, Kuang L, Vara N, Kumar P, Kumar N. Inflammatory Bowel Disease Therapeutics: A Focus on Probiotic Engineering. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:9621668.
102. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018;209(7):318–23.

103. Kobayashi T, Hibi T. Improving IBD outcomes in the era of many treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(2):79–80.
104. Antunes JC, Seabra CL, Domingues JM, Teixeira MO, Nunes C, Costa-Lima SA, et al. Drug targeting of inflammatory bowel diseases by biomolecules. *Nanomaterials*. 2021;11(8):1–25.
105. Kaddoura R, Ghelani H, Alqutami F, Altaher H, Hachim M, Jan RK. Identification of Specific Biomarkers and Pathways in the Treatment Response of Infliximab for Inflammatory Bowel Disease: In-Silico Analysis. *Life*. 2023;13(3):680.
106. Goll R, Moe ØK, Johnsen KM, Meyer R, Friestad J, Gundersen MD, et al. Pharmacodynamic mechanisms behind a refractory state in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):1–9.
107. D’Amico F, Vieujean S, Caron B, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Risk-Benefit of IBD Drugs: A Physicians and Patients Survey. *J Clin Med*. 2023;12(9):1–11.
108. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, Borrueal N. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Front Med*. 2023;10:1–13.
109. Nakase H. Understanding the efficacy of individual Janus kinase inhibitors in the treatment of ulcerative colitis for future positioning in inflammatory bowel disease treatment. *Immunol Med* [Internet]. 2023;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/25785826.2023.2195522>
110. Atreya R, Neurath MF. Current and Future Targets for Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Visc Med*. 2017;33(1):82–8.
111. Bekkers M, Stojkovic B, Kaiko GE. Mining the microbiome and microbiota-derived molecules in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20).
112. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
113. Zheng J, Sun Q, Zhang J, Ng SC. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1091–102.
114. Aldars-García L, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2021;9(5):977.

115. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2022;28(30):4053–60.
116. Gubatan J, Boye TL, Temby M, Sojwal RS, Holman DR, Sinha SR, et al. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Role in Pathogenesis, Dietary Modulation, and Colitis-Associated Colon Cancer. *Microorganisms.* 2022;10(7).
117. Yu LCH. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. RSM Library Discovery Service. *J Biomed Sci.* 2018;25:79.
118. Alshehri D, Saadah O, Mosli M, Edris S, Alhindi R, Bahieldin A. Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosn J basic Med Sci.* 2021;21(3):270–83.
119. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome— Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology [Internet].* 2021;160(2):524–37. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>
120. Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(12):1407–15.
121. Guzzo GL, Mittinty MN, Llamas B, Andrews JM, Weyrich LS. Individuals with Inflammatory Bowel Disease Have an Altered Gut Microbiome Composition of Fungi and Protozoa. *Microorganisms.* 2022;10(10):1–18.
122. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017;152(2):327-339.e4.
123. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules.* 2021;11(12):1–24.
124. Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease - An Overview of Human Studies. *Front Pharmacol.* 2019;9:1571.

125. Toumi R, Samer A, Soufli I, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Role of probiotics and their metabolites in Inflammatory Bowel Diseases (IBDs). *Gastroenterol Insights*. 2021;12(1):56–66.
126. Hu KA, Gubatan J. Gut microbiome – based therapeutics in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Disc*. 2023;3:e182.
127. Pavel FM, Vesa CM, Gheorghe G, Diaconu CC, Stoicescu M, Munteanu MA, et al. Highlighting the relevance of gut microbiota manipulation in inflammatory bowel disease. *Diagnostics*. 2021;11(6):1–21.
128. Yu J, Cheon JH. Microbial Modulation in Inflammatory Bowel Diseases. *Immune Netw*. 2022;22(6):1–28.
129. Yang M, Gu Y, Li L, Liu T, Song X, Sun Y, et al. Bile acid–gut microbiota axis in inflammatory bowel disease: From bench to bedside. *Nutrients*. 2021;13(9).
130. Filidou E, Kolios G. Probiotics in intestinal mucosal healing: A new therapy or an old friend? *Pharmaceuticals*. 2021;14(11).
131. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic vsl#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2015;13(5):928-935.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.031>
132. Puvvada SR, Luvsannyam E, Patel D, Hassan Z, Hamid P. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: Are We Back to Square One? *Cureus*. 2020;12(9).
133. Abraham BP, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: When to use them? *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):62–9.
134. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):1–27.
135. Rashed R, Valcheva R, Dieleman LA. Manipulation of Gut Microbiota as a Key Target for Crohn's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:887044.
136. Jadhav P, Jiang Y, Jarr K, Layton C, Ashouri JF, Sinha SR. Efficacy of Dietary Supplements in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases.

- Nutrients [Internet]. 2020;12(7):2156. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12072156>.
137. Li M, Yang L, Mu C, Sun Y, Gu Y, Chen D, et al. Gut microbial metabolome in inflammatory bowel disease: From association to therapeutic perspectives. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:2402–14.
 138. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:757–788 Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06090-z>
 139. Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, Anderco P, Birsan S. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2023;11(4):1016.
 140. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G411-G419.
 141. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Assimakopoulos SF, Triantos C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog*. 2019;137:103774.
 142. Zhang W, Zou G, Li B, Du X, Sun Z, Sun Y, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) alleviates experimental colitis in mice by gut microbiota regulation. *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(8):1132–41.
 143. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1180-1199.
 144. Wang Y, Ren R, Sun G, Peng L, Tian Y, Yang Y. Pilot study of cytokine changes evaluation after fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;85:106661. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106661>
 145. Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn’s disease: a new target treatment? *Microb Biotechnol*. 2020;13(3):760–9.

146. Dixit K, Chaudhari D, Dhotre D, Shouche Y, Saroj S. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. *Life Sci* [Internet]. 2021;278:119622. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119622>
147. Comeche JM, Gutierrez-Hervás A, Tuells J, Altavilla C, Caballero P. Predefined diets in patients with inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(1):1–22.
148. Panufnik P, Więcek M, Kaniewska M, Lewandowski K, Szwarc P, Rydzewska G. Selected Aspects of Nutrition in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022;14(23):1–15.
149. Suriano F, Nyström EEL, Sergi D, Gustafsson JK. Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Front Immunol*. 2022;13:1–14.
150. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019;11(10):1–23
151. Jacob EM, Borah A, Pillai SC, Kumar DS. Inflammatory bowel disease: The emergence of new trends in lifestyle and nanomedicine as the modern tool for pharmacotherapy. *Nanomaterials*. 2020;10(12):1–32.
152. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders— A review. *Nutrients*. 2020;12(4):1–30.
153. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, et al. The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(2):60–75.
154. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini GE, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(4):1–14.
155. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1–14.
156. Godala M, Gaszyńska E, Zatorski H, Małecka-Wojcieszko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022;14(20):1–21.

157. Simões CD, Maganinho M, Sousa AS. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: updated overview on the current evidence. *Eur J Nutr.* 2022;61(3):1187–98.
158. Popa SL, Pop C, Dumitrascu DL. Diet advice for Crohn’s disease: Fodmap and beyond. *Nutrients.* 2020;12(12):1–11.
159. Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction (Low FODMAP Diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1129–36.
160. Bodini G, Zanella C, Crespi M, Lo Pumo S, Demarzo MG, Savarino E, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition* [Internet]. 2019;67–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.023>
161. Radziszewska M, Smarkusz-zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients.* 2022;14(12).
162. Kiani AK, Bonetti G, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(2):E125–41.
163. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and diet in the prevention of chronic diseases in future generations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7).
164. Laing BB, Lim AG, Ferguson LR. A personalised dietary approach—a way forward to manage nutrient deficiency, effects of the western diet, and food intolerances in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1–28.
165. Wellens J, Vissers E, Matthys C, Vermeire S, Sabino J. Personalized Dietary Regimens for Inflammatory Bowel Disease: Current Knowledge and Future Perspectives. *Pharmgenomics Pers Med.* 2023;16:15–27.