

O papel da Microbiota Intestinal na etiologia da Doença de Crohn: uma revisão integrativa

The role of the Intestinal Microbiota in the etiology of Crohn's Disease: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv7n7-112

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 06/07/2021

Lorena Ferreira da Silva

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Espírito Santo

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Bairro Martinelli - Colatina, Espírito Santo,
29703-858

E-mail: fsilvaloris@gmail.com

Matheus Alves Pacheco

Médico com Especialização em Atenção Básica em Saúde pela Universidade Federal de
Santa Catarina.

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/nº, Trindade,
Florianópolis - SC, CEP: 88040-900.

E-mail: matheusapd@gmail.com

Paola Veloso Pagung

Discente do curso de Medicina, pela Universidade Federal de Viçosa

Instituição: Universidade Federal de Viçosa

Endereço: Avenida Peter Henry Rolfs, s/n, Campus Universitário - Viçosa, Minas
Gerais, 36570-900

E-mail: pagungpaola@gmail.com

Letícia Freitas de Castro Silva

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Av. Prof. Mário Werneck, 1685 - Buritis - Belo Horizonte - MG, CEP:
30575-180

E-mail: leticiafreitascsilva@gmail.com

Elisa Pinheiro Weber

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Av. Prof. Mário Werneck, 1685 - Buritis - Belo Horizonte - MG, CEP:
30575-180

E-mail: elisapweber@gmail.com

Mariana Ramos Peixoto Melo

Discente do curso de Medicina, pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275 - Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-11
E-mail: marianaramospm@gmail.com

Maíra Mainart Menezes

Discente do curso de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário 1081, Angola- Betim, MG, 32604115
E-mail: mairamainartt@gmail.com

Fanny Ramos Dutra

Médica, pela Faculdade Ceres - FACERES
Instituição: Faculdade Ceres - FACERES
Endereço: Av. Anísio Haddad, 6751, Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305
E-mail: fannyramosdutra@hotmail.com

Sara Oliveira Reis

Discente do curso de Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Endereço: SIGA Área Especial N° 2- Setor Leste-Gama-DF – CEP: 72460-000
E-mail:oliveirareissara@gmail.com

Eduarda Paula Markus Xavier

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075
E-mail: eduardamarkus@gmail.com

Eduardo Horta Seabra Lana

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte
Endereço: Av. Prof. Mário Werneck, 1685 - Buritis - Belo Horizonte - MG, CEP: 30575-180
E-mail: eduardohorta1995@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Crohn (DC), uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) cuja patogênese é caracterizada por um desequilíbrio imunológico, é associada a fatores genéticos, ambientais e à microflora intestinal (MI). Isto posto, o presente artigo objetiva elucidar a relação entre MI e etiologia da DC. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma Revisão Integrativa, com análise de 22 estudos publicados entre 2016 e 2020, disponíveis no portal da PubMed. **RESULTADOS:** A busca foi constituída por 4.782 artigos, com seleção de 22 estudos. A população amostral variou de 19 a 895 participantes. Observou-se que uma DII pode ser precedida por disbiose da MI, corroborando uma reação inflamatória local. Assim, determinou-se excesso de *Enterococcus* e *Escherichia*,

associado a diminuição de *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Rominococcus* e *Dialister*. Ademais, dieta rica em sacarídeos, uso de antibióticos na infância e industrialização elevaram a incidência em ambientes urbanos. DISCUSSÃO: Na DC, a interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e disbiose intestinal, resulta em comprometimento da barreira epitelial e consequente resposta imune anormal. CONCLUSÃO: Conclui-se que há uma forte relação entre disbiose intestinal e DC. Contudo, apesar das pesquisas pré-existentes, os fatores etiopatogênicos da DC não são bem elucidados. Portanto, ressalta-se a necessidade de estudos mais aprofundados acerca da temática proposta.

Palavras-chave: Disbiose, Doença de Crohn, Microbiota intestinal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Crohn's Disease (CD), an Inflammatory Bowel Disease (IBD) whose pathogenesis is characterized by an immunological imbalance, is associated with genetic, environmental and intestinal microflora (IM) factors. That said, this article aims to elucidate the relationship between IM and CD etiology. **METHODOLOGY:** This is an integrative review, analyzing 22 studies published between 2016 and 2020, available on the PubMed portal. **RESULTS:** The search was found for 4,782 articles, with a selection of 22 studies. A sample population ranged from 19 to 895 participants. It was observed that an IBD can be preceded by IM dysbiosis, corroborating a local inflammatory reaction. Thus, an excess of *Enterococcus* and *Escherichia* was determined, associated with a decrease in *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Rominococcus* and *Dialister*. Furthermore, a diet rich in saccharides, use of antibiotics in childhood and industrialization increased the incidence in urban environments. **DISCUSSION:** In CD, the interaction between genetic susceptibility, environmental factors and intestinal dysbiosis results in impairment of the epithelial barrier and consequent abnormal immune response. **CONCLUSION:** It is concluded, despite pre-existing research, the etiopathogenic factors of CD are not well elucidated. Therefore, the need for more in-depth studies on the proposed theme is highlighted.

Keywords: Crohn Disease, Dysbiosis, Gastrointestinal Microbiote.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) com composições sistêmicas e imunomediadas, sendo caracterizada por um quadro de inflamação crônica que tem como foco principal o trato gastrointestinal. O início da patologia ocorre, principalmente, da segunda à quarta década de vida, com um pico menor dos 50 aos 60 anos de idade, podendo, durante o seu curso, alternar entre períodos de atividade e remissão. Ademais, observa-se um aumento constante de pacientes acometidos por tal enfermidade mundialmente, com destaque para países desenvolvidos e áreas urbanas.¹ Dessa forma, o aumento na incidência das doenças inflamatórias intestinais enfatizam a importância dos estudos acerca da sua etiologia, ainda pouco conhecida.^{1,2,3}

Embora os determinantes responsáveis pelo desenvolvimento de DIIs ainda não estejam claros, sugere-se associação à fatores genéticos, ambientais, imunológicos e à microflora intestinal.^{1,3} Nesse contexto, a ligeira urbanização experimentada pelo mundo, bem como a mudança do estilo de vida que a acompanha, têm sido associadas à crescente incidência de variadas doenças, entre elas a DII, a obesidade e a diabetes mellitus. Apesar dos efeitos da urbanização sobre a saúde já terem sido bem documentados, ainda são poucos os estudos que trazem seu impacto sobre a microbiota intestinal (MI) humana. Hoje, já existem evidências de padrões díspares da composição da MI entre indivíduos de áreas rurais e urbanas.⁴

Estudos apontam que um desequilíbrio do sistema imunológico e a produção de citocinas pró-inflamatórias podem causar o início ou a propagação da patogênese da DC. A disbiose, uma perturbação do equilíbrio da MI, resulta, em última análise, em uma alteração das funções associadas à MI, incluindo alterações do processo bioquímico, como o equilíbrio imunológico, o que evidencia uma relação entre disbiose, etiologia e curso da doença.⁶

Ressalta-se ainda que equilíbrio existente na MI humana, composta por mais de cem trilhões de microrganismos, pode ser alterado por fatores como medicamentos antimicrobianos, vacinação e dieta.^{2,3} A disfunção provocada por esse desequilíbrio promove uma alteração na composição da microbiota, levando a perturbação da homeostase intestinal e imunológica, quadro que tem sido estreitamente associado à patogênese da DC.³ Além disso, fatores de risco para o desenvolvimento de DII, como amamentação, tabagismo, higiene, infecções e antibióticos também causam modificações na composição da MI, o que sugere ainda mais sua influência na fisiopatologia da DII.⁵

Frente ao exposto e buscando oferecer um maior entendimento acerca da Doença de Crohn, o presente artigo tem como objetivo elucidar a relação entre a MI e a etiologia dessa afecção inflamatória.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com exposição de evidências. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica com busca ativa de artigos disponíveis no portal eletrônico da PubMed. Durante a pesquisa, aplicaram-se os descritores encontrados no Medical Subject Headings (MeSH) combinados com o operador booleano “AND”, resultando nos seguintes termos: “Gastrointestinal Microbiote AND Crohn Disease”, “Dysbiosis AND Crohn Disease” e “Microbiote AND Inflammatory Bowel

Disease”. Outrossim, utilizou-se o filtro de busca adaptado somente para materiais publicados nos últimos 5 anos.

Como critérios de inclusão, admitiram-se artigos publicados nos idiomas português e inglês, sendo selecionados apenas estudos de maiores relevâncias, sem o estabelecimento de uma metodologia estrita. Foram excluídos os artigos duplicados e os que não contemplavam a temática proposta neste trabalho. Após a leitura integral dos estudos em questão, realizou-se a análise crítica dos resultados e retirada das informações pertinentes. Em seguida, deu-se início à produção literária.

3 RESULTADOS

O universo da busca foi constituído por 4.782 artigos científicos publicados no portal eletrônico da PubMed, com posterior seleção e análise de 22 estudos em sua totalidade. No que diz respeito ao delineamento de pesquisa, integrou-se ao presente trabalho sete estudos de coorte, oito ensaios clínicos randomizados e um estudo observacional. Outrossim, seis revisões bibliográficas foram necessárias para suplementação de conteúdos adicionais relacionados à temática proposta. Quanto ao período de publicação, os anos variaram entre 2016 e 2020, ocorrendo maior número de artigos em 2017 e 2019, com 6 estudos publicados em cada ano.

A população amostral variou de 19 a 895 participantes, não havendo restrições acerca do sexo dos pacientes dos grupos controle e intervenção. A faixa etária dos participantes foi principalmente dividida entre estudos que abrangeram apenas a infância e a adolescência e pesquisas com grupos de pacientes entre 18 e 70 anos. Os estudos utilizaram parâmetros como grau de atividade da doença, tempo de diagnóstico, marcadores inflamatórios, comparecimento a consultas de rotina e presença de doença complicada. O quadro a seguir (Quadro 1) caracteriza os estudos selecionados durante a pesquisa.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos selecionados

Procedência	Título	Autores	Periódico (ano, v., n°, p.)	Considerações/Temática
PubMed	Treatment-Specific Composition of the Gut Microbiota Is Associated With Disease Remission in a Pediatric Crohn's Disease Cohort	Sprockett D, <i>et al.</i>	Inflamm Bowel Dis. 2019;25(12):1927-1938.	O estudo avaliou a microbiota intestinal como preditora da DC e da resposta em pacientes pediátricos com DC submetidos a terapia antibiótica. A remissão da DC associada a antibióticos é possível, embora grandes amostras sejam necessárias.
PubMed	Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery	Mondot S, Lepage P, Seksik P, <i>et al.</i>	Gut. 2016;65(6):954-962	O estudo avaliou a eficácia da cepa <i>Lactobacillus johnsoni</i> para redução de recorrência 6 meses após a cirurgia. No estado de remissão houve aumento de <i>Bacteroides</i> , <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> e <i>Dialister</i> .
PubMed	Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial.	Yılmaz I, Dolar ME, Özpınar H.	Turk J Gastroenterol. 2019; 30(3):242–253	Os pacientes com DC apresentaram diferenças significativas após o uso do kefir. O consumo de kefir pode modular a microbiota intestinal e melhorar a qualidade de vida do paciente em curto prazo.
PubMed	Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease	Franzosa EA, <i>et al.</i>	Nature microbiology, 2019; 4(2):293-305	O estudo avaliou a microbiota e os metabólitos intestinais em DIIs. Os pacientes com DII apresentaram menor variedade microbiota e presença de certos metabólitos e de calprotectina fecal de forma excessiva.
PubMed	Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies	Lichtenstein L, Avni-biron I, Ben-bassat O.	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2016; 30(1):81-88	Os probióticos investigados conferem poucos benefícios na remissão da DC. Com exceção da <i>S. boulardii</i> em algumas populações, o

				tratamento de longo prazo com probióticos não mostrou nenhum benefício para a remissão.
PubMed	Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition	Svolos V, <i>et al.</i>	Gastroenterology. 2019; 156(5):1354-1367	A dieta personalizada para pacientes com DC (CD-TREAT) induz efeitos semelhantes à nutrição enteral exclusiva (EEN) no microbioma humano. Os metabólitos, a composição do microbioma em amostras fecais e conteúdo luminal foram semelhantes entre as duas dietas.
PubMed	Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease	Kowalska-Duplaga, K <i>et al.</i>	Scientific reports. 2019; 9(1):1-11	Ainda não é possível determinar uma cepa única responsável por causar a inflamação na DC, porém a disbiose está presente. Encontrou-se um aumento de <i>Enterococcus</i> e uma redução de: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Adlercreutzia</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Ruminococcus</i> e <i>Veillonellaceae</i> .
PubMed	Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease	Nishino K, <i>et al.</i>	Journal of gastroenterology. 2018;53(1):95-106	O estudo evidenciou: (a) uniformidade interindividual da estrutura microbiana intestinal em diferentes locais anatômicos do cólon e íleo, (b) nenhuma diferença na estrutura microbiana entre mucosa inflamada e não inflamada, e (c) disbiose associada à mucosa mais evidente em pacientes com DC do que em pacientes com UC.
PubMed	Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and	Cox SR, <i>et al.</i>	Gastroenterology. 2020;158(1):176-188	A dieta de 4 semanas com baixo teor de FODMAPs é segura e eficaz para controlar os sintomas

	Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial			intestinais persistentes em pacientes com DII quiescente. No entanto, não houveram mudanças nos escores de gravidade ou impacto significativo nos marcadores inflamatórios.
PubMed	Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn's Disease [the RISE-UP study]	Von Martels JZH, <i>et al.</i>	Journal of Crohn's and Colitis, 2020; 14(5):595-607	Avaliou-se o efeito da riboflavina sobre a DC. Em uma suplementação pelo período de três semanas, foi possível observar a redução do estresse oxidativo sistêmico, dos efeitos anti-inflamatórios mistos e a redução dos sintomas clínicos na DC.
PubMed	Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study	Sokol H, <i>et al.</i>	Microbiome, 2020; 8(1):12	Avaliou-se o efeito do transplante da microbiota fecal em pacientes com Doença de Crohn. Neste estudo, o desfecho primário foi a implantação da microbiota doada na semana 6. O desfecho primário não foi alcançado para nenhum paciente. A maior colonização pela microbiota do doador foi associada à manutenção da remissão.
PubMed	Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass	He Z, <i>et al.</i>	Scientific reports, 2017; 7(1):4753	O estudo não mostrou desfechos negativos ligados ao transplante sequencial de microbiota fecal na DC complicada associada a massa inflamatória, e se mostrou promissor para remissão a longo prazo.

PubMed	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease	Bjarnason I, Sission G, Hayee B.	Springer Inflammopharmacology. 2019; 27(3): 465–473	O estudo avaliou os efeitos do uso do probiótico Symprove versus placebo em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa (RCU). Mais efeitos de remissão, como redução da calprotectina fecal, foram percebidos em relação à RCU, mas não à DC.
PubMed	Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy—A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease	Pigneur B, <i>et al.</i>	Journal of Crohn's and Colitis, 2019; 846–855	Constatou-se que tanto esteroides quanto nutrição enteral induziram a remissão clínica. Contudo, pacientes com remissão induzida por nutrição enteral mostraram uma taxa mais elevada de cicatrização da mucosa, sendo associado a uma mudança na composição da microbiota intestinal dessas crianças.
PubMed	Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease	Imhann F, Vila AV, Jan Bonder MB, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC <i>et al.</i>	Gut. 2017; 67 (1), 108-119	O estudo avaliou a existência de relação entre as variantes genéticas de susceptibilidade a DII do hospedeiro e a composição da microbiota intestinal em indivíduos saudáveis. Foi, então, observado que as variantes de risco genético associadas à DII podem influenciar a microbiota intestinal em indivíduos saudáveis e foram relatadas também associações microbianas com vários sub-fenótipos de DII.
PubMed	Remission in Crohn's disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production	Magro D, <i>et al.</i>	Nature Research, 2019; 9: 13263.	Observou-se que, durante a remissão da DC, os pacientes apresentaram quantidades aumentadas de mucinas neutras e ácidas, além de uma disbiose global. Em particular, identificou-se

				redução na classe <i>Deltaproteobacteria</i> .
--	--	--	--	---

4 DISCUSSÃO

É consenso que, entre a grande maioria dos estudos analisados, uma doença inflamatória intestinal pode ser precedida por um estado de disbiose da microbiota intestinal.⁵ Nesse sentido, dois dos estudos selecionados correlacionaram tal desbalanço a um excesso de bactérias dos gêneros *Enterococcus* e *Escherichia*, associado a uma diminuição de bactérias dos gêneros *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Ruminococcus* e *Dialister*.^{7,8} As duas últimas, juntamente com o *Enterococcus*, foram associadas a um estado de maior recorrência de lesões por Mondot et al.⁹ (2016), que avaliou a introdução da cepa *Lactobacillus johnsonii* na regulação da disbiose por meio de um ensaio clínico randomizado. Por outro lado, pacientes com maior índice de remissão apresentaram maiores quantidades de bactérias dos gêneros *Dorea*, *Ruminococcus* e *Dialister*, apontadas pelos estudos anteriores como menos frequente no que tange à epidemiologia em tal quadro inflamatório intestinal.

De acordo com Franzosa et al.¹⁰ (2018), o estado pró-inflamatório, associado à disbiose intestinal, configura-se também pelo aumento da calprotectina fecal, sendo essa alvo de intervenções dietéticas para sua regulação. Um estudo de coorte, avaliou o uso de probióticos para prevenção da recorrência clínica em pacientes com Doença de Crohn, e concluíram que poucos são seus benefícios para esse fim.¹¹ Contudo, um ensaio clínico randomizado, com população total de 81 pacientes, elucidou que o probiótico Symprove obteve melhora da calprotectina fecal, porém não dos índices de qualidade de vida, corroborando para o resultado previamente discutido.¹² Outra intervenção avaliada foi a administração de Kefir em 17 pacientes randomizados, comprovando uma melhora a curto prazo da qualidade de vida, com redução dos níveis de Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e Proteína C-reativa (PCR), marcadores inflamatórios.¹³

Franzosa et al.¹⁰ (2018) constatou ainda que pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa possuem diversidade da microbiota intestinal reduzida, o que promove uma menor variedade metabólica local. No entanto, a caracterização dos microrganismos presentes em meio intestinal não foi completamente elucidada, sendo esse desconhecimento prejudicial a uma intervenção efetiva nas patologias em questão. O artigo de Khanna e Raffals³ (2017) complementa ainda que, além do tratamento

convencional de medicamentos imunossupressores, há a grande possibilidade de restauração da microbiota intestinal.

O desequilíbrio bacteriológico induz o crescimento excessivo de patógenos no intestino, danificando a barreira da mucosa intestinal e, conseqüentemente, induz a uma reação inflamatória local. Somado a isso, ocorre a liberação de enterotoxinas que aumentam a permeabilidade do epitélio intestinal, o que proporciona a entrada de bactérias e de suas toxinas na lâmina própria intestinal, resultando na desregulação imunológica da mucosa.² De acordo com o estudo de coorte de Kowalska-Duplaga et al.⁷ (2019), o qual foi realizado com população amostral de 70 participantes, observou-se que existem situações que corroboram a diminuição do estado inflamatório, tais como: aumento na concentração de táxons livres no plasma; redução dos sintomas clínicos com a suplementação de riboflavina; e pela diminuição da PCR, da VHS, de plaquetas e de Interleucina (IL)-2.

Uma outra forma de diminuir a inflamação intestinal inclui mudanças nos metabólitos e na composição da microbiota. Tais achados foram semelhantes entre 2 dietas experimentais, constatando-se que a expressão mais baixa de IL-6 e de CXCL-1 podem trazer benefícios terapêuticos pela diminuição de calprotectina. Ensaio em pacientes com DC ativa: ao final das 8 semanas de tratamento, 80% (4 de 5) responderam clinicamente e 60% (3 de 5) entraram em remissão clínica. Nas semanas 4 e 8 de CD-TREAT, as concentrações de calprotectina fecal caíram em 53% e 55%, respectivamente.¹⁴

Um outro estudo que correlacionou a dieta com a inflamação intestinal indicou que a alimentação rica em oligossacarídeos, em dissacarídeos, em monossacarídeos e em pólipos (Fodmaps) podem ocasionar um quadro inflamatório. Uma dieta pobre em Fodmap reduz o substrato fermentável no cólon, que altera a composição da microbiota, reduzindo os grupos de *Bifidobacteria* e *Faecalibacterium prausnitzii*. A abundância de *Bifidobacterias* na microbiota intestinal é positivamente associada à expressão de células dendríticas na Doença de Crohn. Uma análise revelou que uma maior proporção dos pacientes relatou alívio adequado dos sintomas do intestino após a dieta baixa da FODMAP (14/27, 52%) do que a dieta de controle (4/25, 16%, $p = 0,007$).¹⁵

A partir da leitura criteriosa dos textos selecionados, foi possível observar que os estudos são concordantes no que se refere aos múltiplos fatores que podem levar ao desenvolvimento de Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). A Doença de Crohn (DC) é uma DII que pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal levando à

diversas complicações, entre elas estenoses e fístulas.³ Acredita-se que a DC resulte da interação entre a suscetibilidade genética, fatores ambientais e a microbiota intestinal, resultando, dessa forma, em uma resposta imune anormal da mucosa e no comprometimento da função da barreira epitelial.^{1,2,3,16}

A microbiota intestinal desempenha um papel importante na regulação fisiológica do hospedeiro. Diversos estudos que exploram o papel da microbiota intestinal em pacientes com DC demonstram um aumento nos microrganismos patogênicos, enquanto as populações de filos comensais normais se encontram reduzidas.^{1,3,7,8} Nesse sentido, acredita-se que a disbiose microbiana esteja intimamente associada ao desenvolvimento ou à exacerbação da DC, embora esse desbalanço apareça, também, como um resultado do mecanismo inflamatório gerado pela doença.³

De acordo com Nishino et al.¹⁶ (2018), a disbiose da DII pode ser caracterizada por uma redução na diversidade bacteriana com uma diminuição expressiva nos membros do filo *Firmicutes* e concomitante aumento do filo *Proteobacteria*. Como supracitado previamente, alguns dos artigos indicam que esse desbalanço esteja relacionado a um excesso de bactérias dos gêneros *Enterococcus* e *Escherichia*, associado a uma diminuição de bactérias dos gêneros *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Ruminococcus* e *Dialister*.^{7,8} Segundo Torres, Mehandru, Colombel e Peyrin-Biroulet¹ (2016), aproximadamente um terço dos pacientes com DC apresentam uma abundância do gênero *Escherichia coli*, sendo essas cepas capazes de atravessar a barreira da mucosa, aderindo e invadindo as células epiteliais intestinais, onde sobrevivem e se replicam dentro dos macrófagos, provocando a secreção de grandes quantidades de TNF- α . Em contrapartida, os gêneros *Dorea*, *Ruminococcus* e *Dialister* foram associados aos quadros de remissão da doença.^{7,8}

A utilização de antibióticos e seus efeitos benéficos na DC ainda não são completamente compreendidos e dependem, em parte, da microbiota intestinal. O uso exclusivo de Metronidazol e o uso do Metronidazol associado à Azitromicina em pacientes pediátricos com DC, em diferentes regimes, são preditores da remissão da doença e levam a diferentes estruturas da composição da microbiota intestinal. Mais estudos de coorte são necessários para que se possa utilizar o perfil microbiano da flora intestinal como indicador de remissão da doença.¹⁷

Segundo Von Martels J Z H, et al.¹⁸ a suplementação de Riboflavina por três semanas resultou na diminuição do estresse oxidativo sistêmico e dos sintomas clínicos. Além disso, foram observados efeitos anti-inflamatórios mistos. Quanto aos estudos que

analisaram transplante de microbiota fecal (TMF), He Z, et al.¹⁹ demonstrou que TMF fresca pode induzir remissão e que múltiplos transplantes poderiam ser uma potencial estratégia para manter uma remissão a longo prazo. Já Sokol H, et al.²⁰ observou baixo índice de similaridade entre a microbiota doadora e receptora em alguns pacientes, sugerindo que um único TMF pode não ser suficiente para induzir mudanças significativas.

Em relação à susceptibilidade genética, cerca de 12% dos pacientes têm história familiar de DC. No genoma humano, estudos de associação identificaram mais de 200 alelos associados à DII, dos quais 37 são específicos para a DC.^{1,4} No entanto, segundo Torres, Mehandru, Colombel e Peyrin-Biroulet¹ (2016) somente 13,1% da herdabilidade da doença pode ser explicada pela variação genética, evidenciando, dessa forma, a importância da epigenética e dos fatores ambientais no desenvolvimento da doença. Khanna e Raffals³ (2017) destacam que embora os estudos em humanos apontem para a herdabilidade da composição da microbiota, os resultados ainda são inconsistentes, deixando espaço para estudos adicionais compreenderem até que ponto a genética do hospedeiro é importante.

No que se refere aos fatores ambientais, alguns deles parecem ser bem conhecidos no desenvolvimento da DC. Logo na primeira infância, a microbiota se modifica em resposta ao ambiente, incluindo influências dietéticas, exposição a antibióticos e doenças. De acordo com Zuo et al.⁴ (2018), essas alterações podem estar associadas à perda de espécies bacterianas específicas de nossa microbiota ancestral e, portanto, podem contribuir para o aumento da incidência de DII na atualidade.

Com o processo de industrialização e a adoção de um estilo de vida ocidental, foi possível observar um aumento da incidência de DII em ambientes urbanos.⁴ Nesse sentido, Cox et al.¹⁵ (2020) aponta que uma dieta rica em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e em polióis (Fodmaps), comuns no meio urbano, podem ocasionar um quadro inflamatório. Contudo, nos artigos analisados, ainda não existem evidências diretas sobre como a urbanização afeta a configuração do microbioma intestinal na DII.

Outros fatores como o tabagismo, por exemplo, estão associados a um aumento de duas vezes no risco para doença de Crohn. Ainda que inconsistente, fatores como viver em fazendas e zonas rurais, a amamentação e o contato infantil com animais foram curiosamente identificados como protetores para a DC.¹ Magro D., et al.²¹ (2019) avaliou em seus estudos que pacientes com DC em remissão ainda apresentavam disbiose intestinal, quando comparados ao grupo controle (residentes de um mesmo domicílio).

Observou-se ainda aumento na quantidade de *Proteobactérias* e de mucinas, além de diminuição da quantidade de *Verrucomicrobia*.

O mecanismo de ação da nutrição enteral (NE) como tratamento na DC ainda não é totalmente compreendido. Porém, evidências atuais mostram que os efeitos da NE estão contribuindo diretamente para efeitos anti-inflamatórios, cicatrização da mucosa e a modulação da microbiota intestinal em pacientes pediátricos. Segundo Bénédictie Pigneur, et al.²² (2018) esteroides e NE induziram uma remissão clínica na população estudada. Contudo, os pacientes com remissão induzida por NE mostraram uma taxa mais alta de cicatrização da mucosa e isso foi associado a uma mudança na composição da microbiota intestinal nessas crianças.

5 CONCLUSÃO

Tendo por base o conteúdo exposto, infere-se que diversos estudos apontaram uma forte relação entre o desbalanço da microbiota intestinal e a ocorrência da DC. Sabe-se ainda que a doença não é derivada apenas de uma disbiose, e sim de um conjunto de fatores que envolvem exposição ambiental, predisposição genética e alteração da homeostasia dos microrganismos presentes em região enteral. Portanto, a redução da variabilidade de bactérias que compõem a microbiota intestinal, bem como a elevação daquelas que são patogênicas, corroboram uma alteração da função de barreira epitelial da mucosa do intestino, desencadeando um estado pró-inflamatório. Somado a isso, o tabagismo, a industrialização e a alimentação rica em Fodmaps são fatores ambientais apontados como possíveis desencadeadores de processo inflamatório no trato gastrointestinal. A relação entre predisposição genética e desenvolvimento de DC ainda não foi bem elucidada, sendo apontadas baixas taxas de herdabilidade, destacando assim a importância da epigenética. Contudo, cabe ressaltar a necessidade de estudos mais aprofundados que explorem de forma contundente a disbiose microbiana e DC, tendo em vista a elevada incidência no território brasileiro. Com isso, acredita-se que relações mais acirradas entre doenças inflamatórias do trato gastrointestinal e alteração da microbiota local poderão ser estabelecidas.

REFERÊNCIAS

- 1 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2016 Apr; 386(10080):1741-1755
- 2 Zhaohua S *et al.* Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017; 32(11):1804-1812
- 3 Sahil K, Laura ER. The microbiome in Crohn's disease: role in pathogenesis and role of microbiome replacement therapies. *Gastroenterology Clinics*. 2017; 46(3):481-492
- 4 Tao Z *et al.* Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 15(7):440-452
- 5 Imhann F, Vila AV, Jan Bonder MB, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC *et al.* Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017; 67 (1), 108-119
- 6 Khan, I.; Ullah, N.; Zha, L.; Bai, Y.; Khan, A.; Zhao, T.; *et al.* Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019; 8(3):126
- 7 Kowalska-Duplaga, K *et al.* Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Scientific reports*. 2019; 9(1):1-11
- 8 Rapozo DC, Bernardazzi C, De Souza HSF. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(12):2124
- 9 Mondot S, Lepage P, Seksik P, *et al.* Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery. *Gut*. 2016;65(6):954-962.
- 10 Franzosa EA, *et al.* Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature microbiology*, 2019; 4(2):293-305
- 11 Lichtenstein L, Avni-biron I, Ben-bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016; 30(1):81-88
- 12 Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Springer Inflammopharmacology*. 2019; 27(3): 465–473
- 13 Yılmaz I, Dolar ME, Özpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30(3):242–253
- 14 Svolos V, *et al.* Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1354-1367

- 15 Cox SR, *et al.* Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176-188
- 16 Nishino K, *et al.* Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(1):95-106
- 17 Sprockett D, *et al.* Treatment-Specific Composition of the Gut Microbiota Is Associated With Disease Remission in a Pediatric Crohn's Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1927-1938.
- 18 Von Martels JZH, *et al.* Riboflavin supplementation in patients with Crohn's disease (RISE-UP study). *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020; 14(5):595-607
- 19 He Z, *et al.* Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. *Scientific reports*, 2017; 7(1):4753
- 20 Sokol H, *et al.* Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*, 2020; 8(1):12
- 21 Magro D, *et al.* Remission in Crohn's disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production. *Nature Research*, 2019; 9: 13263.
- 22 Pigneur B, *et al.* Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy—A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019; 846–855