

Relação entre a microbiota intestinal e a colite ulcerativa: terapêutica nutricional através da utilização dos probióticos

Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: nutritional therapy through the use of probiotics

Rodrigo Batista dos Santos

Mestrando em Ciência e Tecnologia Farmacêutica – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

*Acadêmico do curso de Nutrição – Centro Universitário Anhanguera – Niterói – RJ.
Farmacêutico Bioquímico com especialização em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica.*

DOI: 10.47573/aya.5379.2.78.17

RESUMO

Colite Ulcerativa é um subtipo de doença inflamatória intestinal que é definida como uma inflamação imunomediada crônica, originada no reto e que se estende proximalmente de uma forma contínua para o cólon, também é caracterizada pela diversidade reduzida da microbiota intestinal que apresenta uma diminuição na espessura da camada de muco, resultando em uma quebra de barreira, potencializando um processo inflamatório, por consequência estabelece uma complexa sintomatologia, envolvendo, diarreia sanguinolenta, dor abdominal, fadiga, perda de peso, entre outros. Levando em consideração o comprometimento e a relevância do papel da microbiota intestinal, frente ao processo inflamatório, procuramos investigar o entendimento da relação entre a microbiota intestinal e a colite ulcerativa, evidenciando o efeito terapêutico dos probióticos. Desse modo trata-se de uma revisão bibliográfica dos artigos publicados nos últimos cinco anos. Então os resultados foram analisados de acordo com atividade de cada cepa, apresentando seus principais mecanismos envolvidos na modulação intestinal, compreendendo a atividade de maneira individualizada o papel de cada probiótico no contexto da colite ulcerativa. Considera-se que a terapia nutricional através da utilização dos probióticos, passa a ser uma estratégia em busca do restabelecimento da homeostasia da microbiota intestinal, como um fator protetor, apresentando atividade imunomoduladora, alcançando uma resposta antiinflamatória. Sendo assim as principais diretrizes estabelecem um consenso que a utilização da cepa VSL#3, favorece uma melhora no perfil dos sinais e sintomas clínicos e na manutenção da remissão da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao indivíduo portador da colite ulcerativa.

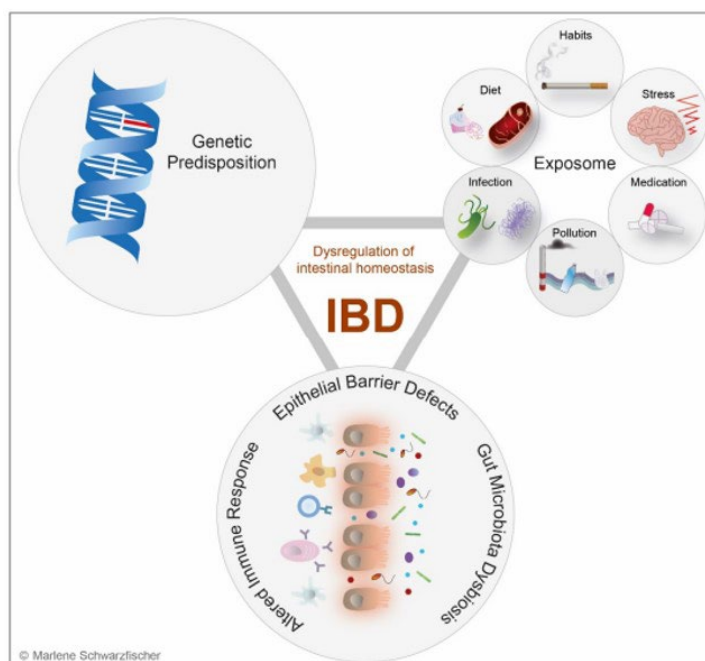
Palavras-chave: colite ulcerativa. microbiota intestinal. probiótico. inflamação.

INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é caracterizada por uma condição inflamatória crônica que acomete o trato gastrointestinal e geralmente refere-se à doença de Crohn e à retocolite ulcerativa (NAKASE, *et al.*, 2021; NISHIDA, *et al.*, 2021), ambas de origem orgânica (AZIZ; SIMRÉN, 2021) e/ou funcional (GILL, *et al.*, 2021), cujo desenvolvimento envolvem os aspectos ambientais e dietéticos (HART, *et al.*, 2021); genéticos (UHLIG, *et al.*, 2021); fisiológicos (CAMBA-GOMEZ; GUALILLO; CONDE-ARANDA, 2021); imunológicos (SAEZ, *et al.*, 2021); psicossociais (TEMPCHIN; STORCH; REIGADA, 2021); microbiológicos (LEE, *et al.*, 2021).

Segundo Schawarzfischer e Rogler (2022), demonstram na Figura 1, a patogênese da DII como uma interação de fatores genéticos e ambientais, causando efeitos deletérios na barreira epitelial, por consequência disso, resulta no fenômeno caracterizado por disbiose microbiana, que por sua vez atua na regulação excessiva ou negativa da resposta imune, culminando na desregulação da homeostase e da resposta inflamatória intestinal.

Figura 1 – Doença Inflamatória Intestinal: uma doença multifatorial.



Fonte 1: Marlene Schwarzfischer e Gerhard Rogler (2022, p. 2).

Fatores ambientais podem influenciar o início e o curso do DII e são referidos coletivamente como o expossoma. Por exemplo, tabagismo, estresse, medicamentos, poluição do ar e da água, infecções e preferências alimentares foram demonstrados, para modular o risco de DII (SCHWARZFISCHER; ROGLER, 2022).

A Retocolite Ulcerativa (RU), ou simplesmente Colite Ulcerativa (CU), é um subtipo de doença inflamatória intestinal (DII), que é definida como uma inflamação imunomediada crônica, originada no reto, que se estende proximalmente de uma forma contínua para o cólon, também caracterizada pela diversidade reduzida da microbiota e diminuição na espessura da camada mucosa, resultando em uma quebra de barreira (UNGARO, *et al.*, 2017; KESHTELI; MADSEN; DIELEMAN, 2019; BUCHMAN, 2020; KOBAYASHI, *et al.*, 2020).

De acordo com Kotze, *et al.* (2020), observaram no Brasil que a incidência e prevalência de CU aumentaram a partir do ano 2000, e foram mais significativas em regiões com alto índice de desenvolvimento.

Segundo Kotze, *et al.* (2020), em um revisão sistemática recente relatou que a incidência de CU no Brasil variou de 0,74/100.000 em 1986-1990 a 6,76/100.000 em 1996-2000, e a prevalência de CU variou entre 0,99/100.000 no Brasil em 1986-1990 e 44,3/100.000 em Barbados, em 2004.

A fisiopatologia da CU é de caráter idiopático e existem algumas hipóteses que evidenciando a relação à exposição a fatores de risco ambientais, a respostas imunológicas inadequadas, a microrganismo comensais entéricos em indivíduos geneticamente susceptíveis (DU; HA, 2020; TAVAKOLI, *et al.*, 2021).

O diagnóstico da CU é baseado em sinais e sintomas clínicos incluindo dor abdominal, tenesmo, diarreia, hematoquezia, avaliação endoscópica, parâmetros histológicos e perda de peso (PABLA; SCHWARTZ, 2020). A ileocolonosopia com a biópsia é o padrão ouro no diag-

nóstico inicial (KAENKUMCHORN; WAHBEH, 2020).

Alguns microrganismos podem ocasionar um processo de colite infecciosa, mimetizando sinais e sintomas clínicos da CU, estão incluídos: *Campylobacter* (BERUMEN, *et al.*, 2021), *Clostridium difficile* (MA, *et al.*, 2020), *Entamoeba* (MARCHAT, *et al.*, 2020), *Escherichia coli* subtipo O157:H7 (BYRNE; ADAMS; JENKINS, 2020) e *Shigella* (GOUVEIA; LINS; SILVA, 2020), que devem ser levadas em consideração no momento do diagnóstico, entretanto caso o resultado seja positivo pode alterar a estratégia terapêutica, a fim de evitar a ressecção cirúrgica agressiva em prol da terapia antimicrobiana e não pode ser afastada a hipótese de uma CU, pois o indivíduo pode manifestar coinfeções (LIU; EISENSTEIN, 2021).

As principais diretrizes para tratamento da CU são indicadas como tratamento de manutenção de primeira linha em paciente com grau leve a moderado, utilizando assim, a classe dos aminossalicilatos (5-ASA) (MAGRO, *et al.*, 2020).

Segundo Ran, *et al.* (2021), são recomendadas para indução de remissão, mas não para a manutenção da mesma (forte recomendação; evidência de qualidade moderada) a utilização de medicamentos da classe de corticóides sistêmicos orais.

De acordo com Sands, *et al.* (2019) são propostas para utilização de medicamentos da CU, para indução de remissão em pacientes com grau moderado a gravemente ativo (forte recomendação; evidências de alta qualidade) a terapia com fator necrose tumoral (TNF) (adalimumabe, golimumabe ou infliximabe) e são também sugeridas, novas opções de tratamento: vedolizumabe e tofacitinibe (recomendação forte; evidências de qualidade moderada) (ZHOU, *et al.*, 2021).

As drogas empregadas para tratamento dos portadores da CU, devem ser observadas em seus eventos adversos: classe dos aminossalicilatos (mesalamina) (ADIGA; GOLDFARB, 2020); classe dos corticóides orais (YAO, *et al.*, 2020); classe dos anticorpos monoclonais anti-TNF (infliximabe) (SHIVAJI, *et al.*, 2019); classe anticorpo monoclonal de integrina anti- $\alpha 4\beta 7$ (tofacitinibe) (DHILLON, 2017).

Pacientes com colite ulcerativa de qualquer extensão além do reto, devem ser avaliados com colonoscopia e vigilância para identificar neoplasia a cada 1 a 3 anos, com base em fatores de risco (como grau de inflamação e duração da doença) e achados anteriores (recomendação condicional; evidência de qualidade muito baixa) (SANTI, *et al.*, 2021).

O biomarcador como a calprotectina fecal é considerado como um marcador não invasivo, para portadores com CU, a fim de avaliar a atividade da doença a resposta à terapia e a recidiva da mesma (D'AMICO, *et al.*, 2020; GLICK; CIFU; FELD, 2020).

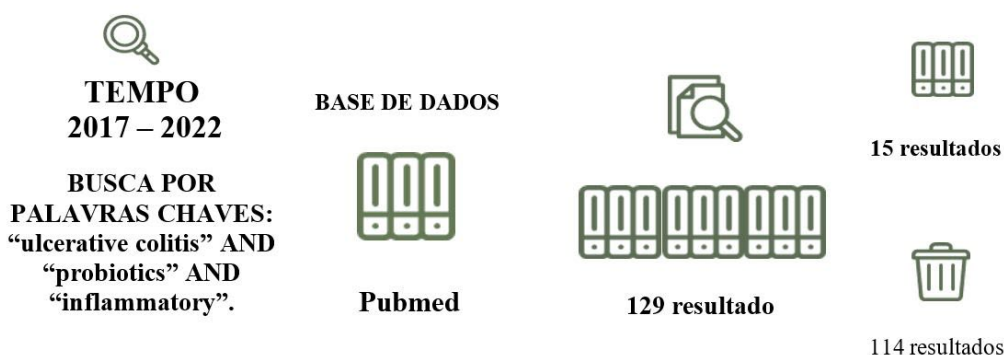
Outro biomarcador útil, oportuno e preciso, com intuito de avaliar a inflamação na CU (SORRENTINO; NGUYEN; LOVE, 2021) e no acompanhamento para a cicatrização da mucosa intestinal durante a terapia de aférese adsorviva de granulócitos e monócitos, é avaliar o nível de lactoferrina fecal (SAGAWA, *et al.*, 2016; ZHANG; LU; ZHANG, 2021).

As evoluções nas terapêuticas e nas modalidades de diagnósticos nos últimos anos, almejam alcançar melhores resultados no tratamento e monitorar o estágio da doença de modo mais criterioso (GONCZI; BESSISSOW; LAKATOS, 2019). Apesar dessas melhorias no atendimento ao paciente, uma parcela considerável de pacientes, são refratários ao tratamento tra-

dicional ou aqueles que desenvolvem displasia colorretal associada à colite ou câncer, ainda precisam de proctocolectomia restauradora (ROSA, *et al.*, 2020).

Portanto, há um comprometimento entre a microbiota intestinal em desequilíbrio frente ao processo inflamatório intestinal, causado pela Colite Ulcerativa? Desse modo, procuramos investigar o entendimento da relação entre a microbiota intestinal e a colite ulcerativa, evidenciando o efeito terapêutico dos probióticos. Sendo também estabelecidos os seus objetivos específicos que são descrever a relação da colite ulcerativa com a microbiota intestinal; demonstrar os efeitos imunomoduladores dos probióticos, utilizados no restabelecimento de uma microbiota intestinal saudável e apontar as principais cepas de microrganismos, relacionadas a recuperação da melhora dos parâmetros inflamatórios causado pela colite ulcerativa.

METODOLOGIA



ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS NA COLITE ULCERATIVA

A fisiopatologia da CU é multifatorial e não está completamente elucidada, no entanto, os estudos disponíveis atualmente permitem estabelecer um padrão de trabalho que consiste de diferentes fatores e estruturas aos quais participam para a fisiopatologia da doença (CAI; WANG; LI, 2021).

A CU é uma patologia de barreira intestinal causada inicialmente por uma disfunção do epitélio celular ou estrutural do epitélio intestinal (STOLFI, *et al.*, 2022). Alternativamente, a barreira pode ser rompida por fortes mediadores inflamatórios e pelas células da lâmina própria, que consequentemente resultam na ruptura da barreira, desencadeando uma cascata inflamatória levando então à cronicidade da doença (THOO; NOTI; KREBS, 2019).

A manutenção da função de barreira deve ser o objetivo terapêutico primário, que provavelmente pode ser alcançado por meio de diferentes estratégias (ODENWALD; TURNER, 2017). Assim, os critérios terapêuticos podem atingir a camada de células epiteliais ou as células inflamatórias da lâmina própria e da função de barreira intestinal podendo ser restaurada por ambos os meios, resultando em remissão clínica da doença (KOBAYASHI, *et al.*, 2020).

A mucosa intestinal é exposta a uma infinidade de antígenos externos, como antígenos alimentares, patógenos alimentares e microrganismos comensais que habitam no lúmen intesti-

nal (VITETTA; VITETTA; HALL, 2018). As células epiteliais intestinais, constituem a camada mais externa da mucosa intestinal que são consideradas a primeira linha de defesa, formando uma parede protetora contra todos os componentes luminiais potencialmente patogênicos (ALI, TAN, KAIKO, 2020).

De fato, a ruptura da barreira epitelial e o aumento da permeabilidade epitelial intestinal podem levar ao desenvolvimento de várias das doenças tais como: obesidade (SEHGAL; KHANNA, 2021), depressão (MAKRIS, *et al.*, 2021), diabetes (YANG, *et al.*, 2021), distúrbios hepáticos (CHOPYK; GRAKOU, 2020), Alzheimer (GOYAL; ALI; SINGH, 2021), entre outras (CHEN; ZHOU; WANG, 2021), devido à infiltração de antígenos no lúmen intestinal (PANWAR; SHARMA; TRIPATHI, 2021).

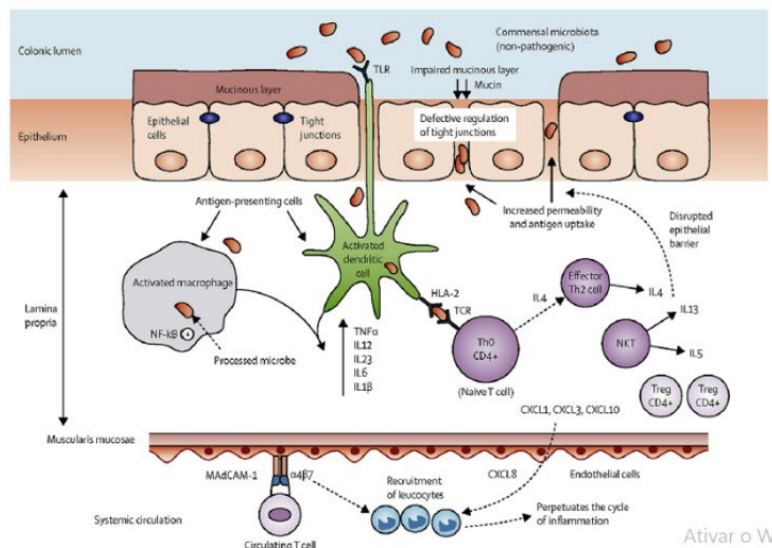
Além da função de barreira física, as células epiteliais intestinais também produzem moléculas antimicrobianas e outros mecanismos de defesa para manter sob controle as comunidades microbianas, para preservar sua integridade e prevenir a infiltração de antígenos luminiais mencionados (GOYAL, *et al.*, 2021). Assim, as células epiteliais intestinais desempenham um papel bidirecional, tanto respondendo a produtos, como metabólitos microbianos, bem como modulando as funções microbianas (GOTO, 2019).

A camada mais externa da mucosa conhecida como o epitélio é coberto por uma espessa camada de mucina, que fornece a primeira linha de defesa para o sistema imunológico intestinal, pois não apenas fornece uma separação física entre antígenos e células imunes intestinais, mas também possui propriedades antimicrobianas (PAONE; CANI, 2020).

Na CU, a síntese e a secreção de mucina ficam prejudicadas (MARTINI, *et al.*, 2017). Essa lesão do epitélio leva ao aumento da permeabilidade da mucosa aos patógenos luminiais, resultando em aumento da captação desses antígenos e aumento do potencial de estimulação do sistema imunológico do intestino (FARRE, *et al.*, 2020). Como a CU tende a ser limitada apenas à mucosa do cólon e camadas submucosas, as células epiteliais do cólon (colonócitos) estão fortemente implicadas na patogênese da doença (ZHANG, *et al.*, 2017). Acredita-se que os colonócitos na CU possuem expressão prejudicada do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPARs), um receptor que regula negativamente a inflamação (DU; HA, 2020).

Segundo Du e Ha (2020), apresentam a fisiopatologia da Colite Ulcerativa, como mostra a Figura 2.

Figura 2 - Fisiopatologia da CU



Fonte 2: Lillian Du e Christina Ha (2020, p.4).

A ativação da resposta imune inata por antígenos ocorre por meio de células apresentadoras de antígenos e células T, que estimulam uma cascata inflamatória que envolve também a ativação do sistema imune adaptativo, acarretando o aumento da ativação e da sensibilidade das células dendríticas maduras, sugerindo que essas células desempenham um papel importante na geração da inflamação (MARSHALL, *et al.*, 2018). Essas células dendríticas expressam uma abundância de receptores Toll-like (TLR), que usam o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos para sinalizar a ativação de múltiplos fatores de transcrição, como o fator de transcrição nuclear- κ B (NF- κ B), que desencadeiam cascatas inflamatórias, essas cascatas resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias, notadamente fator necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 12 e 23 (URENA-PERALTA, *et al.*, 2020) e uma das funções importantes dessas citocinas pró-inflamatórias é a transdução de mensagens por meio de proteínas intracelulares, como as Janus quinases (JAK), que potencializam ainda mais a ativação e proliferação de linfócitos (MORRIS, KERSHAW, BABON, 2018). Essas citocinas pró-inflamatórias e proteínas são os alvos de muitos dos nossos tratamentos atualmente disponíveis para a CU grave, incluindo os anticorpos monoclonais para os receptores de TNF- α , IL-12 e 23 (JEFRE-MOW; NEURATH, 2020).

MICROBIOMA E A MICROBIOTA NA COLITE ULCERATIVA

Os valores relatados na literatura de que as bactérias do corpo humano equivalem em 10 vezes o número total de células (BAO; CHEN; DAI, 2019), foi pela primeira vez citado na década de 70 por (LUCKEY, 1972), ao estimar que o organismo contem 10^{14} células microbianas. No entanto, essa proporção repetida a ponto de atingir um fato de conhecimento comum estabelecido, foi criticada em uma carta enviada ao periódico *Microbe* (ROSNER, 2014) e revisada criticamente por Sender, Fuchs e Milo (2016), que estimam que o número total de bactérias $3,8 \times 10^{13}$ em um homem de 70 Kg é aproximadamente equivalente ao número total de células humanas 3.0×10^{13} .

O termo microbioma se refere a todo o habitat, incluindo os microrganismos (bactérias,

arqueas, eucariotos inferiores, eucariotos superiores e vírus), seus genomas (genes) e as condições ambientais circundantes (MARCHESI; RAVEL, 2015; WHON, *et al.* 2021). Já os membros que formam o microbioma são definidos como microbiota (BERG, *et al.*, 2020; MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021). O microbioma intestinal se assemelha a um órgão endócrino, exercendo seus efeitos em locais remotos de origem, como o pulmão e o cérebro (FITZGIBBON; MILLS, 2020).

A microbiota intestinal é um ecossistema microbiano que possui um papel relevante na vida humana (CHEN; ZHOU; WANG, 2021) e em particular, definir uma microbiota saudável é um grande desafio, no entanto, é de suma importância, no que diz respeito, a prevenção e a correção das alterações de sua composição que possam impactar a nossa saúde (MOLES; OTAEGUI, 2020).

A contribuição do microbioma intestinal para a saúde e doenças humanas não podem ser desconsideradas, pois desempenham papéis relevantes em funções como o metabolismo (CAMARGO, *et al.*, 2020), saciedade (JAMAR; RIBEIRO; PISANI, 2021), regulação imunológica (MAKRIS, *et al.*, 2021), interações mútuas relacionadas a fatores genéticos e os fatores ambientais (LLOYD-PRICE; ABU-ALI; HUTTENHOWER, 2016).

A microbiota intestinal é determinada desde o nascimento e é moldada durante os primeiros anos de vida e estabelece uma associação simbiótica, com o hospedeiro humano (DERRIEN; ALVAREZ; VOS, 2019) e desempenha um papel crucial tanto na manutenção da homeostase intestinal quanto no metabolismo de carboidratos complexos (CASTILLO-ALVAREZ; MARZO-SOLA, 2019).

Não existe "uma microbiota normal" desde o grau da variabilidade, torna impossível definir o que é normal, no entanto, existem algumas características que podem corroborar para a determinação de uma microbiota saudável, sendo o aumento da diversidade, a grandeza de seus genes, a quantidade de espécies produtoras de butirato e a capacidade de resiliência (SOMMER, *et al.*, 2017).

Resiliência é a capacidade da microbiota saudável se recuperar e voltar à linha de base após um efeito sob estresse tal como: dieta não saudável (MARTINEZ, *et al.*, 2021); antibioticoterapia (RASHIDI, *et al.*, 2021); consumo de drogas e o alcoolismo (RUSSELL, *et al.*, 2021); na prática de exercícios físicos intensos (GUBERT, *et al.*, 2020); exposição à poluição ambiental e/ou xenobióticos (BAILEY, *et al.*, 2020); estresse (GUBERT, *et al.*, 2020), tabagismo (MORALES, *et al.*, 2021), a relação com a idade (envelhecimento) (AHMADI, *et al.*, 2020), evitando assim uma alteração na estrutura da microbiota intestinal e uma mudança para quadro de disbiose intestinal, com implicações negativas para o metabolismo microbiano e no desempenho de papéis patológicos no desenvolvimento de várias doenças (FASSARELLA, *et al.*, 2021).

Segundo Stokholm, *et al.* (2016), descreveram uma possível relação entre microbioma intestinal e o parto por cesariana como um fator de risco compartilhado para várias doenças imunomediadas, como no desenvolvimento da asma, onde fatores genéticos e ambientais desempenham um papel relevante na sua etiopatogenia (WANG, *et al.*, 2020).

Os principais filos que configuram a microbiota intestinal são compostos por Firmicutes, Bacteroidetes, sendo esses numa representatividade aproximada de 90% da microbiota intestinal, mais muitos outros, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Tenericu-

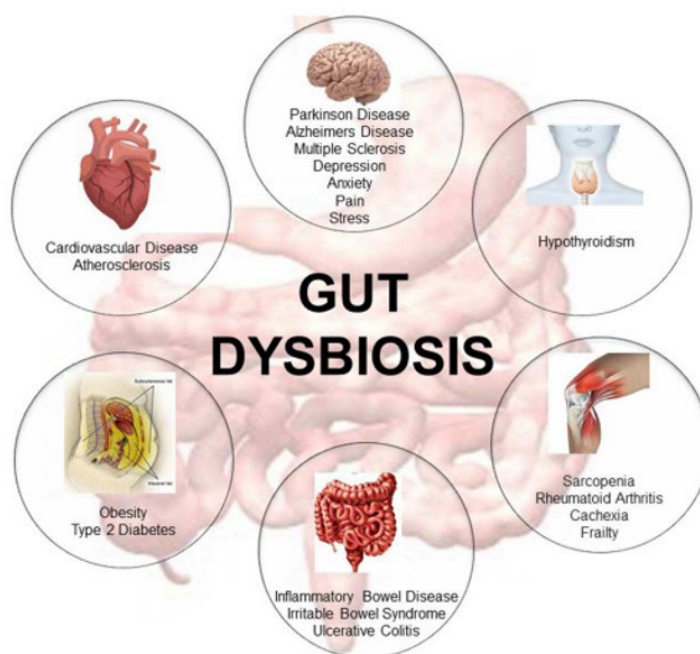
tes e Lentiphaerae (RINNINELLA, *et al.*, 2019; DE, MUKHOPADHYAY; DUTTA, 2020).

Os gêneros mais predominantes são: Bacterioides, Clostridium, Faecalibacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Petococcus, Peptostreptococcus, Lacticaseibacillus, Streptococcus, Streptomyces e Bifidobacterium (MARCOS-FERNANDEZ, *et al.*, 2021).

A desregulação na configuração estrutural e/ou na função da microbiota, tem como consequência a interrupção da homeostase dos microrganismos do hospedeiro caracterizando a disbiose intestinal (AMOROSO, *et al.*, 2020).

A disbiose intestinal está diretamente relacionada à diferença da composição dos microrganismos que, por meio de mudanças tanto no qualitativo quanto no quantitativo da própria bactéria intestinal, ocorrendo alterações em suas atividades metabólicas e/ou modificações em seu microbioma, ocasionando efeitos deletérios à saúde humana (LEVY, *et al.*, 2017; BAPTISTA, *et al.*, 2020; WILKINSON, *et al.*, 2021), sendo representada na Figura 3.

Figura 3 – Doenças associadas a Disbiose Intestinal



Fonte 3: Liliana C. Baptista et al. (2020, p. 3)

Quando há ruptura da homeostase da microbiota intestinal fica comprometida, a função da barreira intestinal e a função imunomoduladora são alteradas, como consequência a imunidade do corpo é reduzida e os fatores patogênicos são aumentados de modo a causar a invasão da mucosa intestinal ou agravar as doenças (HALL;TOLONEN; XAVIER, 2017; SHEN, *et al.*, 2018).

No próximo capítulo será abordado o conceito de probióticos, seus benefícios e os principais mecanismos de ação.

PROBIÓTICO

De acordo com Kim *et al.* (2019), os probióticos são um dos principais recursos para restabelecer o equilíbrio microbiano intestinal, cujo conceito foi estabelecido pela Organização Mundial de Gastroenterologia OMG (2017, p. 4) - "são microrganismos vivos que quando admi-

nistrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (GUARNER, 2017).

Os estudos científicos nos revelam através de vários ensaios clínicos randomizados, alguns benefícios a partir da utilização dos probióticos, como na prevenção da enterocolite necrosante (QUE, *et al.*, 2021), na dermatite atópica (DE ANDRADE, *et al.*, 2021), nas doenças cardiovasculares (ONISZCZUK, *et al.*, 2021), nos transtornos de ansiedade e depressão (XU, *et al.*, 2022), nas doenças neurodegenerativas (ALIPOUR NOSRANI, *et al.*, 2021; ZHU, *et al.*, 2021), na saúde do idoso (LIN, *et al.*, 2022), como adjuvante na diabetes mellitus tipo 1 (WANG, *et al.*, 2022), na diabetes do tipo 2 (ZHAO, *et al.*, 2022), nas doenças alérgicas do trato respiratório (HUANG, *et al.*, 2022), etc. (CRISTOFORI, *et al.*, 2021).

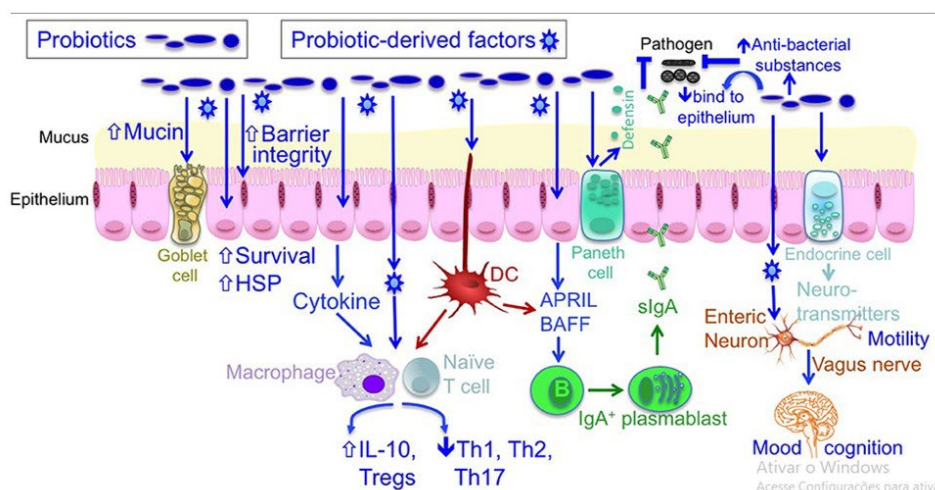
Os principais gêneros e espécies de microrganismos, mais bem comprometidas por sua aplicabilidade como probióticos, que geralmente são transitórios, mas como comensais é provável que a colonização permanente no intestino seja fundamental para exercer seu papel no organismo do indivíduo (MIARONS; ROCA; SALVA, 2021; XIAO, *et al.*, 2021), são classificados como: os *Lacticaseibacillus* (*L. acidophilus*, *L. amylovorus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*) (AZAD, *et al.*, 2018), os *Bifidobacterium* (*B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. pseudolongum*) (LAURSEN, *et al.*, 2021) e as leveduras (*Saccharomyces* spp., *Saccharomyces boulardii*) (SIVANANTHAN; PETERSEN, 2018).

O gênero *Lacticaseibacillus* proposto por Beijerinck em 1901, sendo este classificado como microrganismos gram-positivos, fermentativos, anaeróbios facultativos e sem qualquer capacidade de formação de endósporos (ZHENG, *et al.*, 2020), são consideradas quanto ao seu metabolismo, bactérias produtoras de ácido láctico, pois utiliza os carboidratos como única ou principal fonte de energia e atualmente são amplamente utilizadas na indústria de alimentos fermentados (WANG, *et al.*, 2021).

MECANISMO DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS

Os estudos evidenciam o papel dos probióticos na preservação da barreira celular do epitélio intestinal, regulando o citoesqueleto para estabilizar a barreira (YAN; POLK, 2020), promovendo a secreção de mucina na produção de muco, prevenindo a colonização de patógenos no epitélio e reduzindo a resposta inflamatória (HO; EL-NEZAMI; SHAH, 2020). Reduzindo também o pH do microambiente por meio da produção dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta, inibindo a proliferação das bactérias patogênicas, produzindo assim um efeito antiinflamatório (COUTZAC, *et al.*, 2020), representado na Figura 4.

Figura 4 – Mecanismo de ação dos probióticos



Fonte 4: Fang Yan e D. Brent Polk (2020, p.3).

E por fim mantém o equilíbrio saudável da microbiota intestinal, aumentando quantitativa e qualitativamente as cepas bacterianas específicas em indivíduos saudáveis (YAN; POLK, 2020; LU, *et al.*, 2021).

Em sequência serão apresentadas as principais cepas de probióticos envolvidas na recuperação e/ou na manutenção da remissão da CU e posteriormente serão abordadas as principais diretrizes na utilização do probiótico de Colite Ulcerativa.

REVISÃO DE LITERATURA

Nas últimas décadas, as publicações relacionadas a suplementação de probióticos, evidenciam que houve um crescimento significativo em diversas patologias, em destaque na colite ulcerativa. A relação entre a doença inflamatória intestinal e a disbiose, demonstra uma íntima relação, no que tange aos aspectos imunológicos envolvidos frente a um desequilíbrio da microbiota intestinal.

A presente revisão sistemática da literatura proporcionou o reconhecimento dos principais microrganismos e seus mecanismos de ação, que vêm sendo estudados e que estão envolvidos na melhora dos aspectos clínicos como na prevenção da perda de peso corporal, na prevenção da atrofia do cólon, na prevenção do processo inflamatório e no equilíbrio da microbiota intestinal, buscando a recuperação e/ou na manutenção da remissão da doença.

No estudo descrito por Tong, *et al.* (2021), foi observado a função da atividade de vesículas extracelulares mediadas de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG-EVs), na prevenção do aparecimento e na recidiva da CU em ensaios clínicos, em modelos murinos, induzida por Sulfato de Sódio Dextrano (DSS), prevenindo os danos causados no tecido do cólon, a atrofia do cólon e a melhora também da inflamação intestinal, inibindo a ativação do eixo TLR4, NF- κ B, NLRP3. As citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 foram suprimidas. O sequenciamento de 16S rRNA mostrou que a administração de LGG-EVs poderia remodelar a microbiota intestinal em camundongos com colite induzida por DSS, o que altera ainda mais as vias de metabolismo da microbiota intestinal.

Qu, Fan *et al.* (2021), em estudo realizado, apresentaram o papel crucial da *Akkermansia muciniphila* cepa BAA-835 no desempenho da progressão da colite em modelos murinos, induzida por Sulfato de Sódio Dextrano (DSS). Os pesquisadores notaram uma melhora significativa na progressão da doença, minimizando os sintomas da colite, evidenciada pela diminuição da perda de peso corporal, encurtamento do comprimento do cólon e pontuação inflamatória histológica do cólon. Demonstraram também que o número de células caliciformes e a família das mucinas aumentaram após o tratamento. Além disso, citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1) tiveram uma tendência de queda. O papel protetor da *Akkermansia muciniphila* na terapia da colite, depende da ativação a expressão do NLRP3.

Segundo Hao, *et al.* (2021), mostraram o efeito benéfico das vesículas extracelulares derivadas de *Lactobacillus plantarum* Q7 (Q7-EVs) na redução da colite em modelos murinos C57BL/6J induzida por Sulfato de Sódio Dextrano (DSS), os pesquisadores presenciaram uma regressão no curso da doença, minimizando os sintomas, no que diz respeito ao encurtamento do cólon, do sangramento e demonstrou prevenir a perda de peso corporal, e em relação aos escores histológicos também foram observadas uma melhora significativa. Os níveis de citocina pró-inflamatórias incluindo IL-6, IL-1 β , IL-2 e TNF- α foram reduzidos significativamente por Q7-EVs. Os resultados do sequenciamento de 16S rRNA mostraram que os Q7-EVs atuam na desregulação e na promoção da diversidade da microbiota intestinal. Observou-se que as bactérias pró-inflamatórias (Proteobacteria) foram reduzidas e as bactérias antiinflamatórias (*Bifidobacteria* e *Muribaculaceae*) foram aumentadas. Esses resultados indicaram que o Q7-EVs podem aliviar os sintomas clínicos da colite ulcerativa, modulando a microbiota intestinal e reduzindo o processo inflamatório.

O estudo realizado por Huang, *et al.* (2021), identificou a função do *Lactobacillus paracasei* R3, na melhora significativa dos sintomas e no dano patológico de camundongos com colite e a influência na função imunológica, regulando o equilíbrio de células Th17/Treg na colite induzida por DSS em camundongos.

Nas análises de Din, *et al.* (2020), evidenciaram o papel relevante do *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521, em modelos murinos C57BL/6, na CU, induzida por Sulfato de Sódio Dextrano (DSS), apresentou a função regulando a expressão de marcadores imunológicos e proteínas de junção (zonulina-1, MUC-2, Claudina-3 e E Caderina-1), também regulando positivamente enzimas antioxidantes e citocinas anti-inflamatórias (IL-10, PPAR γ , IL-6) e inibindo as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β).

De acordo com Sun, *et al.* (2020), demonstraram o efeito positivo do *Lactobacillus plantarum* 12, em altas doses que contribuiu na remissão da colite em modelos murinos BALB/C, induzida por Sulfato de Sódio Dextrano (DSS), apresentando uma melhora significativa em relação a perda de peso, uma diminuição na atrofia do cólon e também houve uma melhora nos parâmetros histológicos. Em relação à imunidade, atua através da ativação do transdutor de sinal de janus quinase, do ativador da via de transcrição (JAK-STAT), da adenosina desaminase de regulação positiva (ADA), proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo 1 (IFIT1) e reforçam a função de barreira intestinal regulando positivamente a expressão da proteína mucina 2 (MUC2).

Conforme a pesquisa de Palumbo, *et al.* (2019), indicaram as cepas da VSL#3, nesta for-

mulação feita nos EUA que contém em certas proporções as cepas: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, Bifidobactérias (*B. longum* DSM24736, *B. breve* DSM24732, *B. infantis* DSM24737), Lactobacilos (*L. acidophilus* DSM24735, *L. plantarum* DSM24730, *L. paracasei* DSM24733, *L. debrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM24734), enquanto o produto fabricado na Itália contém: *Streptococcus thermophilus* BT01, Bifidobactéria (*B. breve* BB02, *B. longum* BL03, *B. infantis* BI04), Lactobacilos (*L. acidophilus* BA05, *L. plantarum* BP06, *L. paracasei* BP07, *L. debrueckii* subsp. *bulgaricus* BD08). Como as duas formulações são comercializadas sob a mesma marca VSL#3, assumimos que as duas formulações são geneticamente idênticas. Apresentaram discrepância nos resultados (duas fabricantes de VSL#3 com dados contrários). O produto fabricado na Itália aumentou a permeabilidade da barreira e diminuiu a expressão de zolunina (ZO-1) e ocludina. O produto feito nos EUA: aumentou o nível de ocludina, o pré-tratamento com VSL#3 e impediu a integridade da barreira epitelial induzida pela perda de calor.

Na pesquisa realizada por Chen, Hsu e Pan (2019), evidenciaram o efeito benéfico do *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101, na redução dos sintomas clínicos da colite induzida por DSS em modelos murinos, melhorou a capacidade antioxidante, reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias e aumentou os níveis de citocinas anti-inflamatórias.

Conforme o estudo de Wang, *et al.* (2019), apresentaram o efeito positivo do *Lactobacillus plantarum* AR326, diminuindo efetivamente a perda de peso corporal, índice de atividade da doença, encurtamento do comprimento do cólon, atividade da mieloperoxidase e danos epiteliais do cólon de animais experimentais. Os efeitos protetores envolveram a restauração da expressão da proteína de junção e redução da expressão anormal de citocinas pró-inflamatórias.

De acordo com Gao, *et al.* (2019), demonstraram o efeito positivo do *Lactobacillus rhamnosus* GG, apresentando o aumento dos níveis das junções ocludina e zonulina-1 e aumento da secreção de mucina.

Segundo os pesquisadores Chae, *et al.* (2018), apresentaram o efeito benéfico do *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB12, contra a redução do comprimento do cólon, melhor perfil histológico, redução da apoptose na camada do epitélio, diminuição da citocina pró-inflamatória como por exemplo o TNF- α .

Nas análises realizadas por Yin, *et al.* (2018), apresentaram o efeito benéfico do *Lactobacillus plantarum*, os autores notaram que a permeabilidade foi significativamente reduzida e a expressão de Moléculas Adesão de Junções (JAM-1), ocludina e zonulina-1 foi significativamente aumentada.

Segundo os autores, Wang, *et al.* (2018) descreveram o papel do *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 e do *Bifidobacterium bifidum* WBIN03, em modelos murinos, induzida por sulfato de sódio dextrano (DSS), apresentou também melhoras no sistema de barreira da mucosa regulando os níveis de antioxidantes, modularam a resposta imune através da regulação de TNF- α , IL-10 e Fator Nuclear derivado de eritróide 2 (Nrf2).

De acordo com os pesquisadores Sun, *et al.* (2018), demonstraram que a administração preventiva de *Lactobacillus reuteri* F-9-35 teve notável atividade anti-inflamatória colônica na colite de camundongos induzida por DSS. O efeito preventivo foi atribuído à inibição da expressão mRNA de COX-2, TNF- α e IL-6 e a restauração do desequilíbrio de Firmicutes e Bacteroidetes.

Conforme Kumar, *et al.* (2017), apresentaram os benefícios da VSL#3, que estimulam a secreção de muco nas criptas das células caliciformes no cólon e o nível de MPO (mieloperoxidase, um marcador de dano tecidual no cólon) diminuiu significativamente.

DIRETRIZES NA UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA COLITE ULCERATIVA

Segundo as diretrizes da Sociedade Europeia em Nutrição Clínica e Metabolismo - ESPEN (2020), recomenda-se a cepa de *Escherichia coli* Nissle 1917 e as VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus salivarius* subespécie *thermophilus*) tem benefício, apoiada por meta-análise na manutenção da remissão em pacientes e incluindo crianças - com CU leve a moderada, em comparação com compostos de 5-aminossalicilato (BISCHOFF, *et al.*, 2020).

De acordo com as diretrizes de consenso da Sociedade Britânica de Gastroenterologia (SBG), sobre o manejo da doença inflamatória intestinal em adultos, que no geral mostrou benefício, com estatísticas significativas. Os maiores estudos usaram uma mistura probiótica (VSL#3) e em geral há evidência de benefício para este tratamento na CU como um complemento à terapia padrão (LAMB, *et al.*, 2019).

A Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), em adultos e crianças com colite ulcerativa, recomenda o uso de probióticos apenas no contexto de experimentação em ensaios clínicos (SU, *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos nos últimos anos vêm demonstrando a relação entre a colite ulcerativa com a pré disposição genética, fatores externos tais como: ambientais, dieta ocidental, estresse, tabagismo, uso de medicamentos, etc., que corroboram com o desequilíbrio da microbiota intestinal, acarretando um fenômeno conhecido como disbiose intestinal, descadeando um processo inflamatório que pode acometer a colite ulcerativa.

A modulação intestinal através da utilização dos probióticos, busca restabelecer a homeostasia da microbiota intestinal, como um fator protetor, apresentando atividade imunomoduladora, alcançando uma resposta antiinflamatória, podendo ser este associados as drogas empregadas para o tratamentos dos portadores CU, sendo uma estratégia inteligente na redução dos efeitos adversos causados pelos medicamentos.

No que tange as pesquisas científicas nas últimas décadas deram uma grande salto, na busca das principais cepas envolvidas na recuperação e/ou na manutenção da remissão da doença. Nesta revisão, os estudos avaliados em modelos murinos, apresentaram melhoras dos sinais e sintomas clínicos tais como: na prevenção da perda de peso, na atrofia do cólon, no processo inflamatório, na restauração das expressões das proteínas envolvidas na integridade das barreiras intestinais e na atividade antioxidante.

De acordo com consenso entre as principais organizações a ESPEN e a SBG, estabeleceram a cepa VSL#3, apresentaram melhoras nos sinais, sintomas clínicos e na redução nos

escores da inflamação frente a colite ulcerativa, podendo ser utilizadas concomitantemente aos tratamentos medicamentosos. Em relação as recomendações da AGA, somente há utilização dos probióticos, referente às pesquisas clínicas.

Conclui-se que a terapia nutricional através da utilização dos probióticos, busca de maneira reológica e sistêmica a homeostase na modulação da microbiota intestinal, favorecendo uma melhora no perfil dos sinais e sintomas clínicos, na manutenção da remissão da doença e proporcionando uma melhor qualidade de vida ao indivíduo portador da colite ulcerativa. Porém, as evidências ainda são inconclusivas, devido à heterogeneidade entre os ensaios experimentais, no que diz respeito as cepas utilizadas, quanto as doses, formas de administração, tempo de tratamento e características individuais dos modelos murinos, submetidos a esses ensaios, portanto há desdobramentos a serem elucidados em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

ADIGA, A.; GOLDFARB, D. S. "The Association of Mesalamine With Kidney Disease." *Adv Chronic Kidney Dis* v. 27, n. 1, p. 72-76, 2020.

AHMADI, S.; WANG, S.; NAGPAL, R.; WANG, B.; JAIN, S., RAZAZAN, A.; MISHRA, S. P.; ZHU, X.; WANG, Z.; KAVANAGH, K.; YADAV, H. "A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis." *JCI Insight* v.5, n. 9, 2020.

ALI, A.; TAN H.; KAIKO, G. E.. "Role of the Intestinal Epithelium and Its Interaction With the Microbiota in Food Allergy." *Front Immunol* v11, n. 604054, 2020.

ALIPOUR, N. E.; TAMTAJI, O. R.; ALIBOLANDI, Z.; SARKAR, P.; GHAZANFARI, M.; TAMEH, A. A.; TAGHIZADEH, M.; BANIKAZEMI, Z., HADAVI, R.; TAHERI, M. N. "Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study." *J Immunoassay Immunochem* v 42, n. 2, p. 106-120, 2021.

AMOROSO, C.; PERILLO, F., STRATI F.; FANTINI, M. C.; CAPRIOLI, F.; FACCIOTTI, F. "The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation." *Cells* v. 9, n. 5, 2020.

AZAD, M. A. K.; SARKER, M.; LI, T.; YIN, J. "Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview." *Biomed Res Int* n. 9478630, 2018.

AZIZ, I.; SIMRÉN, M. "The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* v. 6, n. 2, p. 139-148, 2021.

BAILEY, M. J.; NAIK, N. N.; WILD, L. E.; PATTERSON, W. B.; ALDERETE, T. L. "Exposure to air pollutants and the gut microbiota: a potential link between exposure, obesity, and type 2 diabetes." *Gut Microbes* v. 11, n. 5, p. 1188-1202, 2020.

BAO, N.; CHEN F.; DAI, D. "The Regulation of Host Intestinal Microbiota by Polyphenols in the Development and Prevention of Chronic Kidney Disease." *Front Immunol* v. 10, p. 2981, 2019.

BAPTISTA, L. C.; SUN, Y.; CARTER, C. S.; BUFORD, T. W. "Crosstalk Between the Gut Microbiome and Bioactive Lipids: Therapeutic Targets in Cognitive Frailty." *Front Nutr* v 7, p. 17, 2020.

BERG, G.; RYBAKOVA, D.; FISCHER, D.; CERNAVA, T.; VERGES, M. C.; CHARLES, T.; CHEN, X.; COCOLIN, L.; EVERSOLE K.; CORRAL, G. H.; KAZOU, M.; KINKEL, L.; LANGE, L.; LIMA, N.; LOY, A.; MACKLIN, J. A.; MAGUIN, E.; MAUCHLINE, T.; MCCLURE, R.; MITTER, B.; RYAN, M.; SARAND, I.; SMIDT, H.; SCHELKLE, B.; ROUME H.; KIRAN, G. S.; SELVIN, J.; SOUZA, R. S. C.; VAN OVERBEEK, L.; SINGH, B. K.; WAGNER, M.; WALSH, A.; SESSITSCH, A.; SCHLOTER, M. "Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges." *Microbiome* v.8, n. 1, p. 103, 2020.

BERUMEN, A.; LENNON, R.; BREEN-LYLES, M.; GRIFFITH, J.; PATEL, R.; BOXRUD, D.; DECUIR, M.; FARRUGIA, G.; SMITH, K.; GROVER, M. "Characteristics and Risk Factors of Post-Infection Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Enteritis." *Clin Gastroenterol Hepatol* v.19, n. 9, p. 1855-1863 e 1851, 2021.

BISCHOFF, S. C.; ESCHER, J.; HEBUTERNE, X.; KLEK, S.; KRZANARIC, Z.; SCHNEIDER, S.; SHAMIR, R.; STARDELOVA, K.; WIERDSMA, N.; WISKIN, A. E.; FORBES, A. "ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease." *Clin Nutr* v. 39, n. 3, p. 632-653, 2020.

BUCHMAN, A. L. "Ulcerative Colitis: Where We Are and Where We Are Not in 2020." *Gastroenterol Clin North Am* v. 49, n. 4, p. xiii-xiv, 2020.

BYRNE, L.; ADAMS, N.; JENKINS, C. "Association between Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157:H7 stx Gene Subtype and Disease Severity, England, 2009-2019." *Emerg Infect Dis* v.26, n. 10, p. 2394-2400, 2020.

CAI, Z.; WANG, S.; LI, J. "Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review." *Front Med (Lausanne)* v. 8, n. 765474, 2021.

CAMARGO, A., VALS-DELGADO, C.; ALCALA-DIAZ, J. F.; VILLASANTA-GONZALEZ, A.; GOMEZ-DELGADO, F.; HARO, C.; LEON-ACUNA, A.; CARDELO, M. P.; TORRES-PENA, J. D.; GULER, I.; MALAGON, M. M.; ORDOVAS, J. M.; PEREZ-MARTINEZ, P.; DELGADO-LISTA, J.; LOPEZ-MIRANDA, J. "A Diet-Dependent Microbiota Profile Associated with Incident Type 2 Diabetes: From the CORDIOPREV Study." *Mol Nutr Food Res*: e2000730, 2020.

CAMBA-GOMEZ, M.; GUALILLO, O.; CONDE-ARANDA, J. "New Perspectives in the Study of Intestinal Inflammation: Focus on the Resolution of Inflammation." *Int J Mol Sci* v. 22, n.5, 2021.

CASTILLO-ALVAREZ, F.; MARZO-SOLA, M. E. "Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases." *Neurologia (Engl Ed)*, 2019.

CHAE, J. M.; HEO, W.; CHO, H. T.; LEE, D. H.; KIM, J. H.; RHEE, M. S.; PARK, T. S.; KIM, Y. K.; LEE, J. H.; KIM, Y. J. "Effects of Orally-Administered *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Strain BB12 on Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice." *J Microbiol Biotechnol* v. 28, n.11, p. 1800-1805, 2018.

CHEN, C. L.; P. HSU Y.; T. PAN, M. "Therapeutic effects of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 powder on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice." *J Food Drug Anal* v. 27, n.1, p. 83-92, 2019.

CHEN, Y.; ZHOU, J.; WANG, L. "Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease." *Front Cell Infect Microbiol* v. 11, n. 625913, 2021.

CHOPYK, D. M.; GRAKOU, A. "Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders." *Gastroenterology* v. 159, n. 3, p. 849-863, 2020.

COUTZAC, C.; JOUNIAUX, J. M.; PACI, A.; SCHMIDT, J.; MALLARDO, D.; SECK, A.; ASVATOURIAN, V.; CASSARD, L.; SAULNIER, P.; LACROIX, L.; WOERTHER, P. L.; VOZY, A.; NAIGEON, M.; NEBOT-BRAL, L.; DESBOIS, M.; SIMEONE, E.; MATEUS C.; BOSELLI, L.; GRIVEL, J.; SOULARUE, E.; LEPAGE, P.; CARBONNEL, F.; ASCIERTO, P. A.; ROBERT, C.; CHAPUT, N.. "Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer." *Nat Commun* v.11, n. 1, p. 2168, 2020.

CRISTOFORI, F.; DARGENIO, V. N.; DARGENIO, C.; MINIELLO, V. L.; BARONE, M.; FRANCAVILLA, R. "Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body." *Front Immunol* v.12, n. 578386, 2021.

D'AMICO, F.; BONOVAS, S.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L. "Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* v. 51, n. 7, p. 689-698, 2020.

DA CRUZ GOUVEIA, M. A.; LINS, M. T. C.; DA SILVA, G. A. P. "Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment." *J Pediatr (Rio J)* v. 96, n. 1, p. 20-28, 2020.

DE ANDRADE, P.; MARIA, E. S. J.; CARREGARO, V.; SACRAMENTO, L. A.; ROBERTI, L. R.; ARAGON, D. C.; CARMONA, F.; ROXO-JUNIOR, P. "Efficacy of Probiotics in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Front Nutr* v. 8, n. 833666, 2021.

RITUPARMA, D.; MUKHOPADHYAY, A. K.; DUTTA, S. "Metagenomic analysis of gut microbiome and resistome of diarrheal fecal samples from Kolkata, India, reveals the core and variable microbiota including signatures of microbial dark matter." *Gut Pathog* v. 12, n. 32, 2020.

DERRIEN, M.; ALVAREZ, A. S.; DE VOS, W. M. "The Gut Microbiota in the First Decade of Life." *Trends Microbiol* v. 27, n. 12, p. 997-1010, 2019.

DHILLON, S. "Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis." *Drugs* v. 77, n. 18, p. 1987-2001, 2017.

DIN, A. U.; HASSAN, A.; ZHU, Y.; WANG, Y.; LI, T.; WANG, Y.; WANG, G. "Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism." *J Nutr Biochem* v. 79, n. 108353, 2020.

DU, L.; HA, C. "Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis." *Gastroenterol Clin North Am* v. 49, n. 4, p. 643-654, 2020.

FARRE, R.; FIORANI, M.; ABDU RAHIMAN, S.; MATTEOLI, G. "Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients." *Nutrients* v. 12, n. 4, 2020.

FASSARELLA, M.; BLAAK, E. E.; PENDERS, J.; NAUTA, A.; SMIDT, H.; ZOETENDAL, E. G. "Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health." *Gut* v. 70, n. 3, p. 595-605, 2021.

FITZGIBBON, G.; MILLS, K. H. G. "The microbiota and immune-mediated diseases: Opportunities for therapeutic intervention." *Eur J Immunol* v. 50, n. 3, p. 326-337, 2020.

GAO, J.; LI, Y.; WAN, Y.; HU, T.; LIU, L.; YANG, S.; GONG, Z.; ZENG, Q.; WEI, Y.; YANG, W.; ZENG, Z.; HE, X.; HUANG, S. H.; CAO, H. "A Novel Postbiotic From *Lactobacillus rhamnosus* GG With a Beneficial Effect on Intestinal Barrier Function." *Front Microbiol* v. 10, n. 477, 2019.

- GILL, S. K.; ROSSI, M.; BAJKA, B.; WHELAN, K. "Dietary fibre in gastrointestinal health and disease." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* v. 18, n. 2, p. 101-116, 2021.
- GLICK, L. R.; CIFU, A. S.; FELD, L. "Ulcerative Colitis in Adults." *JAMA* v. 324, n. 12, p. 1205-1206, 2020.
- GONCZI, L.; BESSISSOW, T.; LAKATOS, P. L. "Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"?" *World J Gastroenterol* v. 25, n. 41, p. 6172-6189, 2019.
- GOTO, Y. "Epithelial Cells as a Transmitter of Signals From Commensal Bacteria and Host Immune Cells." *Front Immunol* v. 10, n. 2057, 2019.
- GOYAL, D.; ALI, S. A.; SINGH, R. K. "Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* v. 106, n.110112, 2021.
- GOYAL, S.; TSANG, D. K. L.; MAISONNEUVE, C.; GIRARDIN, S. E. "Sending signals - The microbiota's contribution to intestinal epithelial homeostasis." *Microbes Infect* v. 23, n. 6, p. 104774, 2021.
- GUARNER, F.; SANDERS, M. E.; ELIAKIM, R.; FEDORAK, R.; GANGI, A.; GARISCH, J.; KAUFMANN, P.; KARAKAN, T.; KHAN, A.; KIM, N.; DE PAULA, J. "Diretrizes da Organização Mundial de Gastroenterologia Probióticos e prebióticos." 2021.
- GUBERT, C.; KONG, G.; RENOIR, T.; HANNAN, A. J. "Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases." *Neurobiol Dis* v. 134, n. 104621, 2020.
- HALL, A. B.; TOLONEN, A. C.; XAVIER, R. J. "Human genetic variation and the gut microbiome in disease." *Nat Rev Genet* v. 18, n. 11, p. 690-699, 2017.
- HAO, H.; ZHANG, X.; TONG, L.; LIU, Q.; LIANG, X.; BU, Y.; GONG, P.; LIU, T.; ZHANG, L.; XIA, Y.; AI, L.; YI, H. "Effect of Extracellular Vesicles Derived From *Lactobacillus plantarum* Q7 on Gut Microbiota and Ulcerative Colitis in Mice." *Front Immunol* v. 12, n.: 777147, 2021.
- HART, L.; VERBURGT, C. M.; WINE, E.; ZACHOS, M.; POPPEN, A.; CHAVANNES, M.; VAN LIMBERGEN, J.; PAI, N. "Nutritional Therapies and Their Influence on the Intestinal Microbiome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease." *Nutrients* v. 14, n. 1, 2021.
- HO, S. W.; EL-NEZAMI, H.; SHAH, N. P. "The protective effects of enriched citrulline fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on the intestinal epithelium integrity against *Escherichia coli* infection." *Sci Rep* v. 10, n. 1, p. 499, 2020.
- HUANG, J.; YANG, Z.; LI, Y.; CHAI, X.; LIANG, Y.; LIN, B.; YE, Z.; ZHANG, S.; CHE, Z.; ZHANG, H.; ZHANG, X.; ZHANG, Z.; CHEN, T.; YANG, W.; ZENG, J. "*Lactobacillus paracasei* R3 protects against dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice via regulating Th17/Treg cell balance." *J Transl Med* v. 19, n. 1, p. 356, 2021.
- HUANG, J.; ZHANG, J.; WANG, X.; JIN, Z.; ZHANG, P.; SU, H.; SUN, X. "Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota." *Front Nutr* v. 9, n. 821900, 2022.
- JAMAR, G.; RIBEIRO, D. A.; PISANI, L. P. "High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis." *Crit Rev Food Sci Nutr* v. 61, n. 5, p. 836-854, 2021.

JEFREMOW, A.; NEURATH, M. F. "All are Equal, Some are More Equal: Targeting IL 12 and 23 in IBD - A Clinical Perspective." *Immunotargets Ther* v. 9, p. 289-297, 2020.

KAENKUMCHORN, T.; WAHBEH, G. "Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis." *Gastroenterol Clin North Am* v. 49, n. 4, p. 655-669, 2020.

KESHTELI, A. H.; MADSEN, K. L.; DIELEMAN, L. A. "Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions." *Nutrients* v. 11, p. 7, 2019.

KIM, S. K.; GUEVARRA, R. B.; KIM, Y. T.; KWON, J.; KIM, H.; CHO, J. H.; KIM, H. B.; LEE, J. H. "ROLE OF PROBIOTICS IN HUMAN GUT MICROBIOME-ASSOCIATED DISEASES." *J Microbiol Biotechnol* v. 29, n. 9, p. 1335-1340, 2019.

KOBAYASHI, T.; SIEGMUND, B.; LE BERRE, C.; WEI, S. C.; FERRANTE, M.; SHEN, B.; BERNSTEIN, C. N.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L.; HIBI, T. "Ulcerative colitis." *Nat Rev Dis Primers* v. 6, n. 1, p. 74, 2020.

KOBAYASHI, T.; SIEGMUND, B.; LE BERRE, C.; WEI, S. C.; FERRANTE, M.; SHEN, B.; BERNSTEIN, C. N.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L.; HIBI, T. "Ulcerative colitis." *Nat Rev Dis Primers* v. 6, n. 1, p.73, 2020.

KOTZE, P. G.; STEINWURZ, F.; FRANCISCONI, C.; ZALTMAN, C.; PINHEIRO, M.; SALESE, L.; PONCE DE LEON, D. "Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America." *Therap Adv Gastroenterol* v.13, n. 1756284820931739, 2020.

KOTZE, P. G.; UNDERWOOD, F. E.; DAMIAO, A.; FERRAZ, J. G. P.; SAAD-HOSSNE, R.; TORO, M.; IADE, B.; BOSQUES-PADILLA, F.; TEIXEIRA, F. V.; JULIAO-BANOS, F.; SIMIAN, D.; GHOSH, S.; PANACCIONE, R.; NG, S. C.; KAPLAN, G. G. "Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review." *Clin Gastroenterol Hepatol* v. 18, n. 2, p. 304-312, 2020.

KUMAR, M.; KISSOON-SINGH, V.; CORIA, A. L.; MOREAU, F.; CHADEE, K. "Probiotic mixture VSL#3 reduces colonic inflammation and improves intestinal barrier function in Muc2 mucin-deficient mice." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* v.312, n. 1, p. G34-G45, 2017.

LAMB, C. A.; KENNEDY, N. A.; RAINE, T.; HENDY, P. A.; SMITH, P. J.; LIMDI, J. K.; HAYEE, B.; LOMER, M. C. E.; PARKES, G. C.; SELINGER, C.; BARRETT, K. J.; DAVIES, R. J.; BENNETT, C.; GITTENS, S.; DUNLOP, M. G.; FAIZ, O.; FRASER, A.; GARRICK, V.; JOHNSTON, P. D.; PARKES, M.; SANDERSON, J.; TERRY, H.; GAYA, D. R.; IQBAL, T. H.; TAYLOR, S. A.; SMITH, M.; BROOKES, M.; R. Hansen; HAWTHORNE, A. B. "British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults." *Gut* v. 68, n. 3, p. s1-s106, 2019.

LAURSEN, M. F.; SAKANAKA, M.; VON BURG, N.; MORBE, U.; ANDERSEN, D.; MOLL, J. M.; PEKMEZ, C. T.; RIVOLLIER, A.; MICHAELSEN, K. F.; MOLGAARD, C.; LIND, M. V.; DRAGSTED, L. O.; KATAYAMA, T.; FRANDSEN, H. L.; VINGGAARD, A. M.; BAHL, M. I.; BRIX, S.; AGACE, W.; LICHT, T. R.; ROAGER, H. M. "Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut." *Nat Microbiol* v. 6, n. 11, p. 1367-1382, 2021.

LEE, J. W. J.; PLICHTA, D.; HOGSTROM, L.; BORREN, N. Z.; LAU, H.; GREGORY, S. M.; TAN, W.; KHALILI, H.; CLISH, C.; VLAMAKIS, H.; XAVIER, R. J.; ANANTHAKRISHNAN, A. N. "Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease." *Cell Host Microbe* v. 29, n. 8, p. 1294-1304 e1294, 2021.

- LEVY, M.; KOLODZIEJCZYK, A. A.; THAISS, C. A.; ELINAV, E. "Dysbiosis and the immune system." *Nat Rev Immunol* v. 17, n. 4, p. 219-232, 2017.
- LIN, W. Y.; LIN, J. H.; KUO, Y. W.; CHIANG, P. R.; HO, H. H. "Probiotics and their Metabolites Reduce Oxidative Stress in Middle-Aged Mice." *Curr Microbiol* v. 79, n. 4, p. 104, 2022.
- LIU, S.; EISENSTEIN, S. "State-of-the-art surgery for ulcerative colitis." *Langenbecks Arch Surg* v. 406, n. 6, p. 1751-1761, 2021.
- LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. "The healthy human microbiome." *Genome Med* v. 8, n. 1, p. 51, 2016.
- LU, K.; DONG, S.; WU, X.; JIN, R.; CHEN, H. "Probiotics in Cancer." *Front Oncol* v. 11, n. 638148, 2021.
- LUCKEY, T. D. "Introduction to intestinal microecology." *Am J Clin Nutr* v. 25, n. 12, p. 1292-1294, 1972.
- MA, Z; ZHANG, G. L.; GADI, M. R.; GUO, Y.; WANG, P.; LI, L. "Clostridioides difficile cd2775 Encodes a Unique Mannosyl-1-Phosphotransferase for Polysaccharide II Biosynthesis." *ACS Infect Dis* v. 6, n. 4, p. 680-686, 2020.
- MAGRO, F.; CORDEIRO, G.; DIAS, A. M.; ESTEVINHO, M. M. "Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment." *Pharmacol Res* v. 160, n. 105075, 2020.
- MAKRIS, A. P.; KARIANAKI, M.; TSAMIS, K. I.; PASCHOU, S. A. "The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways." *Hormones (Athens)* v. 20, n. 1, p. 1-12, 2021.
- MARCHAT, L. A.; HERNANDEZ-DE LA CRUZ, O. N.; RAMIREZ-MORENO, E.; SILVA-CAZARES, M. B.; LOPEZ-CAMARILLO, C. "PROTEOMICS APPROACHES TO UNDERSTAND CELL BIOLOGY AND VIRULENCE OF ENTAMOEBIA HISTOLYTICA PROTOZOAN PARASITE." *J Proteomics* v. 226, n. 103897, 2020.
- MARCHESI, J. R.; RAVEL, J. "The vocabulary of microbiome research: a proposal." *Microbiome* v. 3, n. 31, 2015.
- MARCOS-FERNANDEZ, R.; RUIZ, L.; BLANCO-MIGUEZ, A.; MARGOLLES, A.; SANCHEZ, B. "Precision modification of the human gut microbiota targeting surface-associated proteins." *Sci Rep* v. 11, n. 1, p. 1270, 2021.
- MARSHALL, J. S.; WARRINGTON, R.; WATSON, W.; KIM, H. L. "An introduction to immunology and immunopathology." *Allergy Asthma Clin Immunol* v. 14, n. 2, p. 49, 2018.
- MARTINEZ, J. E.; KAHANA, D. D.; GHUMAN, S.; WILSON, H. P.; WILSON, J.; KIM, S. C. J.; LAGISHETTY, V.; JACOBS, J. P.; SINHA-HIKIM, A. P.; FRIEDMAN, T. C. "Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome." *Front Endocrinol (Lausanne)* v. 12, n. 667066, 2021.
- MARTINI, E.; KRUG, S. M.; SIEGMUND, B.; NEURATH, M. F.; BECKER, C. "Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease." *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* v. 4, n. 1, p. 33-46, 2017.
- MIARONS, M.; ROCA, M.; SALVA, F. "The role of pro-, pre- and symbiotics in cancer: A systematic review." *J Clin Pharm Ther* v. 46, n. 1, p. 50-65, 2021.

- MOLES, L.; OTAEGUI, D. "The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation?" *Nutrients* v. 12, n. 6, 2020.
- MORAIS, L. H.; SCHREIBER, H. L. T.; MAZMANIAN, S. K. "The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders." *Nat Rev Microbiol* v. 19, n. 4, p. 241-255, 2021.
- MORALES, J. S.; VALENZUELA, P. L.; CASTILLO-GARCÍA, A.; BUTRAGUEÑO, J.; JIMÉNEZ-PAVÓN, D.; CARRERA-BASTOS, P.; LUCIA, A. "The Exposome and Immune Health in Times of the COVID-19 Pandemic." *Nutrients* v. 14, n. 1, 2021.
- MORRIS, R.; KERSHAW, N. J.; BABON, J. J. "The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway." *Protein Sci* v. 27, n. 12, p. 1984-2009, 2018.
- NAKASE, H.; UCHINO, M.; SHINZAKI, S.; MATSUURA, M.; MATSUOKA, K.; KOBAYASHI, T.; SARUTA, M.; HIRAI, F.; HATA, K.; HIRAOKA, S.; ESAKI, M.; SUGIMOTO, K.; FUJI, T.; WATANABE, K.; NAKAMURA, S.; INOUE, N.; ITOH, T.; NAGANUMA, M.; HISAMATSU, T.; WATANABE, M.; MIWA, H.; ENOMOTO, N.; SHIMOSEGAWA, T.; KOIKE, K. "Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020." *J Gastroenterol* v. 56, n. 6, p. 489-526, 2021.
- NISHIDA, A.; NISHINO, K.; SAKAI, K.; OWAKI, Y.; NODA, Y.; IMAEDA, H. "Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel disease?" *World J Gastroenterol* v. 27, n. 23, p. 3317-3326, 2021.
- ODENWALD, M. A.; TURNER, J. R. "The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target?" *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* v. 14, n. 1, p. 9-21, 2017.
- ONISZCZUK, A.; ONISZCZUK, T.; GANCARZ, M.; SZYMANSKA, J. "Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases." *Molecules* v. 26, n. 4, 2021.
- PABLA, B. S.; SCHWARTZ, D. A. "Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis." *Gastroenterol Clin North Am* v. 49, n. 4, p. 671-688, 2020.
- PALUMBO, P.; LOMBARDI, F.; CIFONE, M. G.; CINQUE, B. "The Epithelial Barrier Model Shows That the Properties of VSL#3 Depend from Where it is manufactured." *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* v. 19, n. 2, p. 199-206, 2019.
- PANWAR, S.; SHARMA, S.; TRIPATHI, P. "Role of Barrier Integrity and Dysfunctions in Maintaining the Healthy Gut and Their Health Outcomes." *Front Physiol* v. 12, n. 715611, 2021.
- PAONE, P.; CANI, P. D. "Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?" *Gut* v. 69, n. 12, p. 2232-2243, 2020.
- QU, S.; FAN, L.; QI, Y.; XU, C.; HU, Y.; CHEN, S.; LIU, W.; LIU, W.; SI, J. "Akkermansia muciniphila Alleviates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Acute Colitis by NLRP3 Activation." *Microbiol Spectr* v. 9, n. 2, p. 0073021, 2021.
- QUE, J.; VAN OERLE, R.; ALBERSHEIM, S.; PANCZUK, J.; PIPER, H. "The effect of daily probiotics on the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight." *Can J Surg* 64(6): E644-E649, 2021.
- RAN, Z.; WU, K.; MATSUOKA, K.; JEEN, Y. T.; WEI, S. C.; AHUJA, V.; CHEN, M.; HU, P. J.; ANDOH, A.; KIM, H. J.; YANG, S. K.; WATANABE, M.; NG, S. C.; HIBI, T.; HILMI, I. N.; SUZUKI, Y.; HAN, D.

S.; LEUNG, W. K.; SOLLANO, J.; OOI, C. J.; QIAN, J. "Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology practice recommendations for medical management and monitoring of inflammatory bowel disease in Asia." *J Gastroenterol Hepatol* v. 36, n. 3, p. 637-645, 2021.

RASHIDI, A.; EBADI, M.; REHMAN, T. U.; ELHUSSEINI, H.; NALLURI, H.; KAISER, T.; HOLTAN, S. G.; KHORUTS, A.; WEISDORF, D. J.; STALEY, C. "Gut microbiota response to antibiotics is personalized and depends on baseline microbiota." *Microbiome* v. 9, n. 1, p. 211, 2021.

RINNINELLA, E.; RAOUL, P.; CINTONI, M.; FRANCESCHI, F.; MIGGIANO, G. A. D.; GASBARRINI, A.; MELE, M. C. "What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases." *Microorganisms* v. 7, n. 1, 2019.

ROSA, I.; SILVA, P.; DA MATA, S.; MAGRO, F.; CARNEIRO, F.; PEIXOTO, A.; SILVA, M.; SOUSA, H. T.; ROSEIRA, J.; PARRA, J.; BAROSA, R.; VIEIRA, A.; BRITO, M. J.; LAGO, P.; COELHO, A.; MOLEIRO, J.; PEREIRA DA SILVA, J.; FONSECA, R.; ALBUQUERQUE, C.; DIAS PEREIRA, A. "Methylation patterns in dysplasia in inflammatory bowel disease patients." *Scand J Gastroenterol* v. 55, n. 6, p. 646-655, 2020.

ROSNER, J. L. "Ten times more microbial cells than body cells in humans." *Microbe* v. 9, n. 2, p. 47, 2014.

RUSSELL, J. T.; ZHOU, Y.; WEINSTOCK, G. M.; BUBIER, J. A. "The Gut Microbiome and Substance Use Disorder." *Front Neurosci* 15: 725500, 2021.

SAEZ, A.; GOMEZ-BRIS, R.; HERRERO-FERNANDEZ, B.; MINGORANCE, C.; RIUS, C.; GONZALEZ-GRANADO, J. M. "Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease." *Int J Mol Sci* v. 22, n. 14, 2021.

SAGAWA, T.; KAKIZAKI, S.; TOMIZAWA, T.; NAKAYAMA, T.; TANAKA, H.; TOJIMA, H.; SATO, K.; KUSANO, M.; OKAMURA, S.; YAMADA, M. "Faecal lactoferrin is a useful biomarker for mucosal healing in patients with ulcerative colitis during granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy." *Colorectal Dis* v. 18, n. 7, p. 696-702, 2016.

SANDS, B. E.; PEYRIN-BIROULET, L.; LOFTUS, E. V.; DANESE, S.; COLOMBEL, J. F.; TORUNER, M.; JONAITIS, L.; ABHYANKAR, B.; CHEN, J.; ROGERS, R.; LIRIO, R. A.; BORNSTEIN, J. D.; SCHREIBER, S. "Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis." *N Engl J Med* v. 381, n. 13, p.: 1215-1226, 2019.

SANTI, G.; MICHETTI, P.; FROEHLICH, F.; ROSSEL, J. B.; PITTET, V.; MAILLARD, M. H. "Adherence to Recommendations and Quality of Endoscopic Colorectal Cancer Surveillance in Long-Standing Ulcerative Colitis." *Inflamm Intest Dis* v. 6, n. 1, p. 25-31, 2021.

SCHWARZFISCHER, M.; ROGLER, G. "The Intestinal Barrier—Shielding the Body from Nano- and Microparticles in Our Diet." *Metabolites* v. 12, n. 3, 2022.

SEHGAL, K.; KHANNA, S. "Gut microbiota: a target for intervention in obesity." *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* v. 15, n. 10, p.1169-1179, 2021.

SENDER, R., S. F.; MILO, R. "Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body." *PLoS Biol* v. 14, n. 8, p. 1002533, 2016.

SHEN, Z. H.; ZHU, C. X.; QUAN, Y. S.; YANG, Z. Y.; WU, S.; LUO, W. W.; TAN, B.; WANG, X. Y.

- "Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation." *World J Gastroenterol* v. 24, n. 1, p. 5-14, 2018.
- SHIVAJI, U. N.; SHARRATT, C. L.; THOMAS, T.; SMITH, S. C. L.; IACUCCI, M.; NARAN, G. W.; GHOSH, S.; BHALA, N. "Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* v. 49, n. 6, p. 664-680, 2019.
- SIVANANTHAN, K.; PETERSEN, A. M. "Review of *Saccharomyces boulardii* as a treatment option in IBD." *Immunopharmacol Immunotoxicol* v. 40, n. 6, p. 465-475, 2018.
- SOMMER, F.; ANDERSON, J. M.; BHARTI, R.; RAES, J.; ROSENSTIEL, P. "The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease." *Nat Rev Microbiol* v. 15, n. 10, p. 630-638, 2017.
- SORRENTINO, D.; NGUYEN, V. Q.; LOVE, K. "Fecal lactoferrin predicts primary non-response to biologic agents in inflammatory bowel disease." *Dig Dis*, 2021.
- SRIVASTAVA, A. K.; ROHIL, V.; BHUSHAN, B.; ESLAVATH, M. R.; GUPTA, H.; CHANDA, S.; KUMAR, B.; VARSHNEY, R.; GANJU, L. "Probiotics maintain the gut microbiome homeostasis during Indian Antarctic expedition by ship." *Sci Rep* v. 11, n. 1, p. 18793, 2021.
- STOKHOLM, J.; THORSEN, J.; CHAWES, B. L.; SCHJORRING, S.; KROGFELT, K. A.; BONNELYKKE, K.; BISGAARD, H. "Cesarean section changes neonatal gut colonization." *J Allergy Clin Immunol* v. 138, n. 3, p. 881-889 e 882, 2016.
- STOLFI, C.; MARESCA, C.; MONTELEONE, G.; LAUDISI, F. "Implication of Intestinal Barrier Dysfunction in Gut Dysbiosis and Diseases." *Biomedicines* v. 10, n. 2, 2022.
- SU, G. L.; KO, C. W.; BERCIK, P.; FALCK-YTTER, Y.; SULTAN, S.; WEIZMAN, A. V.; MORGAN, R. L. "AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders." *Gastroenterology* v. 159, n. 2, p. 697-705, 2020.
- SUN, M.; LIU, Y.; SONG, Y.; GAO, Y.; ZHAO, F.; LUO, Y.; QIAN, F.; UM, G.; TUO, Y. "The ameliorative effect of *Lactobacillus plantarum*-12 on DSS-induced murine colitis." *Food Funct* v. 11, n. 6, p. 5205-5222, 2020.
- SUN, M. C.; ZHANG, F. C.; YIN, X.; CHENG, B. J.; ZHAO, C. H.; WANG, Y. L.; ZHANG, Z. Z.; HAO, H. W.; ZHANG, T. H.; YE, H. Q. "*Lactobacillus reuteri* F-9-35 Prevents DSS-Induced Colitis by Inhibiting Proinflammatory Gene Expression and Restoring the Gut Microbiota in Mice." *J Food Sci* v. 83, n. 10, p. 2645-2652, 2018.
- TAVAKOLI, P.; VOLLMER-CONNA, U.; HADZI-PAVLOVIC, D.; GRIMM, M. C. "A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration." *Public Health Reviews* v. 42, 2021.
- TEMPCHIN, J.; STORCH, B.; REIGADA, L. C. "Systematic review: Psychosocial factors of resilience in young people with inflammatory bowel disease." *J Psychosom Res* v. 148, n. 110558, 2021.
- THOO, L.; NOTI, M.; KREBS, P. "Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war." *Cell Death Dis* v.10, n. 11, p. 849, 2019.
- TONG, L.; ZHANG, X.; HAO, H.; LIU, Q.; ZHOU, Z.; LIANG, X.; LIU, T.; GONG, P.; ZHANG, L.; ZHAI, Z.; HAO, Y.; YI, H. "*Lactobacillus rhamnosus* GG Derived Extracellular Vesicles Modulate Gut Microbiota

and Attenuate Inflammatory in DSS-Induced Colitis Mice." *Nutrients* v.13, n. 10, 2021.

UHLIG, H. H.; CHARBIT-HENRION, F.; KOTLARZ, D.; SHOUVAL, D. S.; SCHWERD, T.; STRISCIUGLIO, C.; DE RIDDER, L.; VAN LIMBERGEN, J.; MACCHI, M.; SNAPPER, S. B.; RUEMMELE, F. M.; WILSON, D. C.; TRAVIS, S. P. L.; GRIFFITHS, A. M.; TURNER, D.; KLEIN, C.; MUISE, A. M.; RUSSELL, R. K. "Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* v.72, n. 3, p. 456-473, 2021.

UNGARO, R.; MEHANDRU, S.; ALLEN, P. B.; PEYRIN-BIROULET, L.; COLOMBEL, J.F. "Ulcerative colitis." *The Lancet* v. 389, n 10080, p. 1756-1770, 2017.

URENA-PERALTA, J. R.; PEREZ-MORAGA, R.; GARCIA-GARCIA, F.; GUERRI, C. "Lack of TLR4 modifies the miRNAs profile and attenuates inflammatory signaling pathways." *PLoS One* v. 15, n. 8, p.0237066, 2020.

VITETTA, L.; VITETTA, G.; HALL, S. "Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages." *Front Immunol* v. 9, n. 2240, 2018.

WANG, C. H.; YEN, H. R.; LU, W. L.; HO, H. H.; LIN, W. Y.; KUO, Y. W.; HUANG, Y. Y.; TSAI, S. Y.; LIN, H. C. "Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus." *Front Endocrinol (Lausanne)* v.13, n. 754401, 2022.

WANG, G.; LIU, Y.; LU, Z.; YANG, Y.; XIA, Y.; LAI, P. F.; AI, L. "The ameliorative effect of a *Lactobacillus* strain with good adhesion ability against dextran sulfate sodium-induced murine colitis." *Food Funct* v. 10, n. 1, p. 397-409, 2019.

WANG, S.; RYAN, C. A.; BOYAVAL, P.; DEMPSEY, E. M.; ROSS, R. P.; STANTON, C. "Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development." *Trends Microbiol* v. 28, n. 1, p. 28-45, 2020.

WANG, Y.; GUO, Y.; CHEN, H.; WEI, H.; WAN, C. "Potential of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 and *Bifidobacterium bifidum* WBIN03 in relieving colitis by gut microbiota, immune, and anti-oxidative stress." *Can J Microbiol* v. 64, n. 5, p. 327-337, 2018.

WANG, Y.; WU, J.; LV, M.; SHAO, Z.; HUNGWE, M.; WANG, J.; BAI, X.; XIE, J.; WANG, Y.; GENG, W. "Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry." *Front Bioeng Biotechnol* v. 9, n. 612285, 2021.

WHON, T. W.; SHIN, N. R.; KIM, J. Y.; ROH, S. W. "Omics in gut microbiome analysis." *J Microbiol* v. 59, n. 3, p 292-297, 2021.

WILKINSON, J. E.; FRANZOSA, E. A.; EVERETT, C.; LI, C.; HU, F. B.; WIRTH, D. F.; SONG, M.; CHAN, A. T.; RIMM, E.; GARRETT, W. S.; HUTTENHOWER, C. "A framework for microbiome science in public health." *Nat Med* v. 27, n. 5, p. 766-774, 2021.

XIAO, Y.; ZHAI, Q.; ZHANG, H.; CHEN, W.; HILL, C. "Gut Colonization Mechanisms of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*: An Argument for Personalized Designs." *Annu Rev Food Sci Technol* v. 12, p. 213-233, 2021.

- XU, M.; TIAN, P.; ZHU, H.; ZOU, R.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; WANG, G.; CHEN, W. "Lactobacillus paracasei CCFM1229 and Lactobacillus rhamnosus CCFM1228 Alleviated Depression- and Anxiety-Related Symptoms of Chronic Stress-Induced Depression in Mice by Regulating Xanthine Oxidase Activity in the Brain." *Nutrients* v. 14, n. 6, 2022.
- YAN, F.; POLK, D. B. "Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors-Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis." *Front Immunol* v. 11, p. 1428, 2020.
- YANG, G.; WEI, J.; LIU, P.; ZHANG, Q.; TIAN, Y.; HOU, G.; MENG, L.; XIN, Y.; JIANG, X. "Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases." *Metabolism* v. 117, n. 154712, 2021.
- YAO, T. C.; HUANG, Y. W.; CHANG, S. M.; TSAI, S. Y.; WU, A. C.; TSAI, H. J.. "Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study." *Ann Intern Med* v. 173, n. 5, p. 325-330. 2020.
- YIN, M.; YAN, X.; WENG, W.; YANG, Y.; GAO, R.; LIU, M.; PAN, C.; ZHU, Q.; LI, H.; WEI, Q.; SHEN, T.; MA, Y.; QIN, H. "Micro Integral Membrane Protein (MIMP), a Newly Discovered Anti-Inflammatory Protein of Lactobacillus Plantarum, Enhances the Gut Barrier and Modulates Microbiota and Inflammatory Cytokines." *Cell Physiol Biochem* v. 45, n. 2, p. 474-490, 2018.
- 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* v. 8, n. 942, 2017.
- ZHANG, Y.; LU, C.; ZHANG, J. "Lactoferrin and Its Detection Methods: A Review." *Nutrients* v. 13, n. 8, 2021
- ZHAO, J.; WANG, L.; CHENG, S.; ZHANG, Y.; YANG, M.; FANG, R.; LI, H.; MAN, C.; JIANG, Y. "A Potential Synbiotic Strategy for the Prevention of Type 2 Diabetes: Lactobacillus paracasei JY062 and Exopolysaccharide Isolated from Lactobacillus plantarum JY039." *Nutrients* v. 14, n. 2, 2022.
- ZHENG, J.; WITTOUCK, S.; SALVETTI, E.; FRANZ, C.; HARRIS, H. M. B.; MATTARELLI, P.; O'TOOLE, P. W.; POT, B.; VANDAMME, P.; WALTER, J.; WATANABE, K.; WUYTS, S.; FELIS, G. E.; GANZLE, M. G.; LEBEER, S. "A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae." *Int J Syst Evol Microbiol* v. 70, n. 4, p. 2782-2858, 2020.
- ZHOU, H. Y.; GUO, B.; LUFUMPA, E.; LI, X. M.; CHEN, L. H.; MENG, X.; LI, B. Z. "Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Immunol Invest* v. 50, n. 4, p. 323-337, 2021.
- ZHU, G.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; CHEN, W.; WANG, G. "Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Foods* v. 10, n. 7, 2021.