

PAPEL DO SISTEMA IMUNE E ATUAÇÃO DOS PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE CROHN

Adriano Araujo Ferreira¹
Maria Raquel Marçal Natali²
Tieles Carina de Oliveira Delani³
Rosana Mendonça Martins⁴
Thaysa Sabryna Prestes⁵

FERREIRA, A. A.; NATALI, M. R. M.; DELANI, T. C. O.; MARTINS, R. M.; PRESTES T. S. Papel do sistema imune e atuação dos probióticos na doença de Crohn. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 171-177, maio/ago. 2010.

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a participação do sistema imune na fisiopatologia da Doença de Crohn (DC), bem como o seu tratamento por meio da utilização dos probióticos. A DC é conhecida como uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) de caráter transmural, focal, granulomatosa, que atinge qualquer ponto do tubo digestivo. O número de pacientes com DC tem aumentado significativamente nos últimos anos. Apesar dos vários estudos clínicos e experimentais que buscam esclarecer os mecanismos patogênicos da DC, sua etiologia ainda permanece desconhecida. Vários estudos mostraram deterioração da imunidade de mediação celular nos pacientes com DC. Nesse contexto, os probióticos possuem efeitos benéficos nas inflamações intestinais, como a inibição do crescimento de patógenos microbianos, crescente aumento das junções epiteliais e modificação da permeabilidade intestinal, modulação da resposta imune e das células imunes da mucosa intestinal, secreção de produtos antimicrobianos e decomposição de antígenos luminiais patogênicos. Não obstante, ao comprovado efeito dos probióticos nas DII como a DC, existem diferentes bactérias probióticas que possuem distintos efeitos imunológicos, portanto, é mais pesquisas contendo estes microrganismos em modelos experimentais animais e humanos, para um melhor conhecimento de seus benefícios e uma padronização de sua utilização na terapêutica.

PALAVRAS CHAVES: Doença de Crohn; Sistema Imune; Tratamento; Probióticos.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM AND PERFORMANCE OF PROBIÓTICOS IN THE CROHN DISEASE

ABSTRACT: The aim of this research was to have a bibliographical review about the participation of the immune system in the pathophysiology of the Crohn Disease (CD), as well as its treatment through the use of the probiotics. CD is known as an Inflammatory Bowel Disease (IBD) of transmural character, focal, granulomatosa, which reaches any point of the digestive tube. The number of patients with CD has increased quite well last few years. Despite the several clinic and experimental studies that seek for a better explanation of the pathogenic mechanisms of DC, the etiology of this disease continues unknown. Several studies showed deterioration of the immunity of the cellular mediation in the patients with CD. The medicines has some benefic effects in the intestinal inflammation, such as the inhibition of the increasing of microbial pathogens, an increasing of the epithelial junctures and a change in the intestinal permeability, modulation of the immune answer and of the immune cells from the intestinal mucosa, secretion of antimicrobial products and decomposition of pathogenic luminal antigens. In spite of the proved effect of the medicines in IBD intestinal inflammatory disease and CD, there are different probiotic bacterias that have distinct immunologic effects, so it is necessary even more researches containing these microorganisms in animal and human experimental models for a better knowledge of their benefits and a standardize the therapeutic use.

KEYWORDS: Crohn disease; Immune system; Treatment; Probiotics.

Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerosa (CU), afetam um número significativo de indivíduos e possuem caráter recidivante. A inflamação crônica da mucosa intestinal, com infiltrado rico em linfócitos, plasmócitos e macrófagos, na colite ulcerosa é confinada ao intestino grosso e limitada à mucosa, já na DC é transmural, focal, granulomatosa, atingindo qualquer ponto do tubo digestivo. Podem coexistir lesões com tempos de evolução diferentes, sobrepondo-se sinais inflamatórios agudos e crônicos (BALDAIA et al., 2002).

A DC pertence a um grupo de condições inflamatórias crônicas resultantes de ativação persistente e inadequada do sistema imune da mucosa intestinal, determinada pela presença da flora intraluminal anormal (PODOLSKY, 2002). Esta patologia foi descrita pela primeira vez por Crohn, Ginsburg e Oppenheimer, em 1932, sendo considerada na época como “ileíte terminal”, pois nos casos estudados se limitavam ao íleo terminal, atualmente já está claro que essa doença pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, e que existem manifestações sistêmicas; portanto o epônimo doença de Crohn é preferível (KUMAR, 2005).

Embora sua etiologia seja desconhecida,

¹Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente do Curso de pós-graduação em Análises Clínicas do Centro Universitário de Maringá. CESUMAR, Curso de Farmácia, Bloco 6 - T-40 - Sala 15, Av. Guedner, 1610 - Jd. Aclimação, Fone: (44) 3027 6360, ramal 138; CEP:87050-390 - Maringá - PR

²Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas, Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Maringá-UEM;

³Farmacêutica-Industrial, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente do Curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário de Maringá-CESUMAR;

⁴Farmacêutica-Generalista, pós-graduanda em Análises Clínicas do Centro Universitário de Maringá-CESUMAR;

⁵Farmacêutica-Generalista, pós-graduanda em Análises Clínicas do Centro Universitário de Maringá-CESUMAR.

alguns possíveis fatores que influenciam no desenvolvimento e exacerbação das doenças inflamatórias intestinais como a DC já são conhecidos, destacando-se os fatores de ordem infecciosa, genética e imunológica (CASTELLI; SILVA, 2007).

A DC ocorre no mundo todo, com uma incidência anual de 0,5 a 5 por 100.000 habitantes (RUBIN, 2006), estando estes dados em plena ascensão nos últimos 30 anos. No Brasil há relatos da DC em diversos estados, mas não existem dados do país como um todo. Nos Estados Unidos estima-se que a incidência seja de 5 para 100.000 habitantes, porém na Ásia e América do Sul as taxas de incidência são menores, já na Inglaterra a DC chega a acometer 1 para cada 1500 habitantes (BIONDO-SIMÕES et al., 2003; ARMITAGE, 2004; BIROULET; OUS-SALAH; BIGARD, 2009). Na última década estima-se que aproximadamente um milhão de pessoas em todo o mundo sejam acometidas por esta doença (BAMIAS et al., 2005; KUMAR et al., 2008).

Outro dado epidemiológico importante é que a DC acomete uma população geralmente de nível cultural elevado. Segundo estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP), o grau de instrução de pacientes portadores de DC era superior aos deferidos pelo IBGE na época do estudo (19,3% da população brasileira era analfabeta em 1987, contra 6,4% da população estudada); dentre o total de pacientes 16% (23 pacientes) dos acometidos pela DC cursavam ou haviam completado o curso superior (CASTELLI; SILVA, 2007).

Ocorre em qualquer idade, em crianças, jovens e até em idades mais avançadas, sendo que o pico maior ocorre na segunda e na terceira décadas; com um pico menor entre a sexta e a sétima décadas (BAMIAS et al., 2005; KUMAR, 2005; CASTELLI; SILVA, 2007; TAYLOR; KEELY, 2007). As mulheres possuem uma ligeira predominância (1,6:1) em desenvolver a doença em relação aos homens (RUBIN, 2006), aparecendo de duas a cinco vezes mais nos brancos que nos não-brancos, com incidência entre irmãos 30 vezes superior (CASTELLI; SILVA, 2007), sendo ainda o tabaco (KUMAR, 2005), apendectomia e os contraceptivos (TAYLOR; KEELY, 2007) importantes fatores de risco exógeno.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi o de realizar uma revisão bibliográfica sobre a participação do sistema imune na fisiopatologia da Doença de Crohn, bem como o seu tratamento por meio da utilização dos probióticos.

Desenvolvimento

As manifestações clínicas da DC são extremamente variáveis. A doença geralmente começa com ataques intermitentes de diarreia relativamente leve, febre, dor abdominal e períodos assintomáticos que duram semanas a meses. Freq

uentemente os ataques são precipitados por períodos de estresse físico ou emocional (KUMAR, 2005; LANNA et al., 2006; CASTELLI; SILVA, 2007).

Os sintomas mais frequentes são dores abdominais e diarreia, que ocorrem em mais de 75% dos pacientes, e febre recorrente, evidente em 50% (RUBIN, 2006). Nos pacientes com envolvimento do cólon, perda de sangue fecal, evidente ou oculta, pode levar à anemia com o tempo, mas hemorragias maciças são pouco comuns. Em cerca de um quinto dos pacientes o início é mais abrupto, com dor aguda no quadrante inferior direito, febre e diarreia, às vezes sugerindo apendicite aguda ou perfuração intestinal aguda. O curso da doença inclui episódios de diarreia com perda de líquidos e de eletrólitos, perda de peso e fraqueza (KUMAR, 2005; CASTELLI; SILVA, 2007; KUMAR et al., 2008).

Nos casos de acometimento difuso do intestino delgado, a má absorção e a desnutrição podem ser as características principais. A má absorção dos lipídios também pode resultar da interrupção do ciclo entero-hepático dos sais biliares, em virtude da doença ileal (RUBIN, 2006). O envolvimento extenso do intestino delgado, incluindo o íleo terminal, pode causar perda maciça da albumina (enteropatia perdedora de albumina), má absorção generalizada, má absorção específica de vitamina B₁₂ (resultando em anemia perniciosa) ou má absorção dos sais biliares, levando a esteatorreia. Durante a doença crônica e arrastada, podem surgir complicações como estenoses fibrosantes, particularmente no íleo terminal e fístulas para outras alças intestinais, para a bexiga, vagina, pele perianal ou mesmo para um abscesso peritoneal. Quando a DC começa na segunda infância, sua principal manifestação pode ser o retardo de crescimento e do desenvolvimento físico (KUMAR, 2005).

A obstrução intestinal e as fístulas são as complicações intestinais mais comuns da DC. Ocasionalmente, ocorre perfuração livre do intestino. O risco de câncer do intestino delgado aumenta em pelo menos três vezes nos pacientes com DC, predispondo também ao câncer colorretal (KUMAR, 2005; RUBIN, 2006). Segundo Valério et al. (2006), menos de 150 casos de câncer no intestino delgado associados

à DC foram descritos na literatura mundial, porém o número de relatos dessa associação vem crescendo nos últimos anos, provavelmente em decorrência de uma maior preocupação quanto à malignização das lesões granulomatosas da DC e pela melhoria constante dos métodos diagnósticos de imagem, além de evoluções mais longas.

As complicações sistêmicas incluem doença hepática (pericolangite, colangite esclerosante), colelitíase, cálculos de oxalato nos rins e amiloidose (KUMAR, 2005; RUBIN, 2006). As características inflamatórias extra-intestinais, conhecidas como “doença de Crohn metastática”, descrita pela primeira vez por Parks em 1965 (BALSAMO et al., 2007), são mais frequentes de ocorrer no olho (epiesclerite ou uveíte), nas articulações de tamanho médio (artrite) e na pele (eritema nodoso) (RUBIN, 2006), e acometem cerca de 25 a 30% dos pacientes (BALSAMO et al., 2007). Nenhuma destas manifestações se desenvolve antes dos sintomas intestinais.

Acredita-se que um defeito na imunidade sistêmica esteja na origem destas doenças (KUMAR, 2005; LANNA et al., 2006). Estes fenômenos determinam a ativação da cascata imunoinflamatória, que resulta em lesão continuada da mucosa do intestino (LANNA et al., 2006). Atualmente considera-se que a patogênese da maior parte das manifestações extra-intestinais está relacionada com a auto-imunidade e produção de citocinas, ou depósitos de imunocomplexos, existindo grande associação com outras doenças auto-imunes. A hipótese de um antígeno circulante que seria depositado na pele e que deflagraria uma reação cruzada de hipersensibilidade de tipo IV mediada por linfócitos T, seria a hipótese mais convincente (BALSAMO et al., 2007).

Participação do sistema imune no desenvolvimento da doença de Crohn

Vários estudos mostraram deterioração da imunidade de mediação celular nos pacientes com DC. Alguns pesquisadores sugeriram uma maior atividade de células T supressoras e outros alegaram uma função fagocítica deprimida (BAMIAS et al., 2005; BELTRÁN et al., 2005; RUBIN, 2006).

A possibilidade de que a DC possa ser causada por um dano de mediação imune do intestino é sugerida pela natureza crônica e recorrente da inflamação e pela ocorrência de manifestações sistêmicas que estão associadas frequentemente com doenças autoimunes (RUBIN, 2006). Sugere-se que as células da glia do sistema nervoso entérico em alguns casos, podem atuar como células apresentadoras de

antígenos juntamente com os linfócitos T, ativando a resposta imune adquirida por meio da indução da expressão de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (TAYLOR; KEELY, 2007). A inflamação crônica poderia ser o resultado do aumento da atividade agressiva de linfócitos efetores e citocinas pró-inflamatórias que superem os mecanismos de controle.

Devido as alterações no sistema imune alguns marcadores sorológicos podem ser utilizados como indicadores da presença de doenças intestinais como a DC. Na doença de Crohn, anticorpos citoplasmáticos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, estão presentes em 50% dos portadores de doença (BIONDO-SIMÕES et al., 2003).

Landers et al. (2002) analisaram as respostas do soro de pacientes com DC para bactérias e auto-antígenos, inclusive anticorpos para *E. coli* e poro exterior de membrana C, *pseudomonas* fluorescente associada à sequência I2, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), e anticorpos citoplasmáticos perinuclear antineutrófilos. Oitenta e cinco por cento dos pacientes responderam a pelo menos um antígeno bacteriano; só 4% responderam a todos os quatro. Entre os antígenos microbianos, 78% pacientes responderam a pelo menos um, e 57% eram duplamente positivo, mas só 26% responderam a três. O nível de resposta da parede intestinal foi com o passar do tempo estável, mesmo ocorrendo mudanças na atividade da doença. Isso significa que a resposta imune seletiva dos pacientes com DC encontra-se alterada, pois a parede intestinal perde a tolerância às bactérias e aos antígenos microbianos intestinais (BAI; OUYANG, 2006).

A DC e outras doenças inflamatórias intestinais podem ser resultado de uma falha primária de regulação dos linfócitos e citocinas, como a interleucina-10 (IL-10) e fator β de necrose tumoral (TNF- β), em controlar a inflamação e alvos efetores (BAMIAS et al., 2005). Além das substâncias citadas anteriormente, foi demonstrado que a função intestinal pode ser influenciada por outras moléculas derivadas do sistema imune, como a IL-1- β e a IL-6, e ainda, que a motilidade em resposta a estes mediadores é ampliada por neurônios efetores secretores ativados pela histamina e eicosanóides, liberados por mastócitos e produtos dos neutrófilos (TAYLOR; KEELY, 2007).

Nos segmentos intestinais afetados pela DC, o perfil das citocinas inclui níveis elevados de IL-12, interferon γ (IFN- γ) e fator α de necrose tumoral (TNF- α), ou seja, anormalidades típicas dos processos inflamatórios mediados pelos linfócitos auxiliares T1 (Th1) (GILMAN, 2006). Na mucosa inflamada da

DC há maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), quimiocinas e vários mediadores lipídicos. O desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias condicionará a intensidade e duração da resposta inflamatória. A DC será mediada por uma resposta Th1. Há maior expressão de IL-12, TNF- α , e IFN- γ na mucosa. Contudo, no homem e em modelos animais de colite, o perfil de síntese de citocinas imunorreguladoras varia durante a evolução da inflamação. Após ressecção intestinal, nas lesões agudas há maior produção de IL-4 (Th2), mas 3 meses depois o perfil é Th1 (BALDAIA et al., 2002).

Algumas evidências têm sugerido que defeitos na imunidade inata podem ter um papel igual ou até mesmo mais importante na DC, que os citados anteriormente. A resposta imune inata frente a produtos bacterianos é mediada por receptores de reconhecimento (BELTRÁN et al., 2005). Recentes descobertas demonstraram uma associação de 15-20% entre a DC e uma mutação que causa a perda da ativação das caspases e do domínio de reconhecimento no gene 15 (card15 – este nome é devido a proteína que o codifica conter um CARD domínio proteína-proteína de interação) que também é conhecido como nod2 (BAMIAS et al., 2005; BELTRÁN et al., 2005; WEHKAMP et al., 2005).

O gene NOD2/CARD15 se expressa fundamentalmente em monócitos, mas também em células dendríticas, no epitélio intestinal e nas células de Paneth (BELTRÁN et al., 2005). A proteína de NOD2 é um receptor intracelular para um componente de parede da célula bacteriana e possui um papel importante na ativação das células do sistema imune inato (BAMIAS et al., 2005). Estudos sugeriram que esse gene funciona como sensor intracelular para infecção bacteriana por meio de peptidoglicanos de reconhecimento, desempenhando, desse modo, um papel importante na imunidade natural às bactérias patogênicas (GILMAN, 2006).

Alternativas terapêuticas para a doença de Crohn

O tratamento clínico da DC é problemático. Como não há uma única anormalidade detectável, a terapia moderna busca diminuir a resposta inflamatória generalizada; entretanto, nenhum fármaco pode assegurar esse efeito a todos os pacientes e a resposta obtida em determinado caso com um fármaco específico pode ser limitada e imprevisível (BIONDO-SIMÕES et al., 2003; GILMAN, 2006).

O tratamento consagrado da DC é inicialmente clínico. Instituem-se medidas gerais como dieta leve, individualizada, rica em fibras e sintomá-

ticos para cólica e diarreia. As dietas enteral, parenteral parcial ou total são indicadas na DC grave e/ou complicada, principalmente com fistulas, podendo causar remissão da inflamação aguda e melhora da condição nutricional. Os anti-inflamatórios mais utilizados na fase aguda são os corticosteróides, podendo levar à remissão da crise e, com menos eficiência, a sulfassalazina. Estudos sobre a eficácia dessas drogas em prevenir recidivas após ressecção intestinal são conflitantes; no entanto o uso da sulfassalazina como droga de primeira escolha pode reduzir o uso de corticosteróides, quando necessários. O uso de imunossuppressores, especialmente a longo-prazo, é controverso (BIONDO-SIMÕES et al., 2003; BAI; OUYANG, 2006).

A ressecção cirúrgica das áreas obstruídas ou das porções acentuadamente acometidas do intestino e a drenagem dos abscessos causados pelas fistulas são necessárias em alguns casos. A necessidade de realizar ressecções repetidas pode dar origem a uma síndrome do intestino curto em alguns pacientes (RUBIN, 2006). Outros tratamentos não convencionais também são utilizados como ferramentas para o controle da DC, porém na sua maioria ainda estão como terapias em fase experimental. Dentre estas se destacam o controle da dieta; as citocinas e anticitocinas; talidomida; a vitamina D; antioxidantes; óleo de peixe; alguns antibióticos e uso de probióticos (BIONDO-SIMÕES et al., 2003).

Utilização dos probióticos como ferramenta terapêutica na doença de Crohn

O termo probiótico deriva do grego e significa “pró-vida”, sendo o antônimo de antibiótico, que significa “contra a vida”. Diversas definições de probióticos foram publicadas nos últimos anos. Entretanto, a definição atualmente aceita é que eles são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (SAAD, 2006). Vários microrganismos são usados como probióticos, entre eles bactérias ácido láticas, bactérias não ácido láticas e leveduras (Tabela 1). Porém, as bactérias pertencentes ao gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos.

Os probióticos possuem um efeito benéfico nas inflamações intestinais. Como principais mecanismos relacionados temos: a inibição do crescimento de patógenos microbianos, crescente aumento das junções epiteliais e modificação da permeabilidade intestinal, modulação da resposta imune do epitélio

intestinal e das células imunes da mucosa, secreção de produtos antimicrobianos e decomposição de antígenos luminiais patogênicos (PENNER; FEDORAK; MADSEN, 2005; BAI; OUYANG, 2006).

O modo de ação dos probióticos não está completamente esclarecido, embora tenham sido sugeridos vários processos. Um deles é a exclusão competitiva, em que o probiótico competiria com os patógenos por nutrientes (consumindo nutrientes específicos), impedindo sua ação transitoriamente. A exclusão competitiva explicaria a necessidade da administração continuada e as elevadas doses dos probióticos, para manifestar seus efeitos (COPPOLA; TURNES, 2004). Atuam por diversos mecanismos como: acidificando o lúmen intestinal, secretando substâncias que inibem o crescimento de microrganismos patogênicos, ou unindo-se competitivamente a receptores intestinais (sítios de fixação Pept1 ex-

pressos nas inflamações crônicas do cólon em grande quantidade) de forma a manter a flora intestinal estável e evitando a ação das bactérias patogênicas (RASTALL et al., 2005). Outro mecanismo importante é a modulação da produção de mucina pela mucosa intestinal e a inibição da aderência, ataque e destruição do epitélio intestinal por organismos patogênicos (SANZ et al., 2004; RASTALL et al., 2005).

Estudos com *Lactobacillus GG* demonstraram que estes probióticos modularam a resposta imune específica na mucosa intestinal, estabilizando suas junções epiteliais em vários modelos experimentais. Esses microorganismos aumentam a sobrevivência do epitélio intestinal em ambientes com citocinas pró-apoptóticas mantendo a homeostasia das células intestinais (BAI; OUYANG, 2006).

Tabela 1: Microrganismos com propriedades probióticas.

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Outras bactérias ácido lácticas	Bactérias não ácido lácticas
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus var. toyoi</i>
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli cepa nissle</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. johnssonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Fonte: COPPOLA; TURNES, 2004, p.1298.

Considerações Finais

A DC é uma patologia que vem afetando um maior número de pessoas a cada ano, e o conhecimento de sua fisiopatologia torna-se fundamental para o planejamento de ações de saúde individualizadas.

Defeitos na resposta imune mediada pelos linfócitos T auxiliares e a produção anormal de citocinas pró e antiinflamatórias tem sido considerada como uma das principais causas do desenvolvimento e manutenção crônica da DC. Dentro deste contexto, a maioria das ações terapêuticas são orientadas a partir de alvos específicos descobertos em pesquisas moleculares envolvendo direta ou indiretamente o sistema imunológico e seus produtos.

Embora o tratamento convencional para a DC seja um controle rigoroso da alimentação associado à terapia farmacológica, novos tratamentos não convencionais como a utilização dos probióticos têm ganhado destaque nos últimos anos, tendo em vista que nem sempre as alternativas terapêuticas clássicas alcançam os objetivos esperados.

Dentre os vários efeitos associados a ação dos probióticos junto a mucosa intestinal, se destacam a inibição do desenvolvimento de bactérias patogênicas, o controle da permeabilidade intestinal, a modulação da resposta imune do epitélio da mucosa intestinal e das células da mucosa intestinal, a secreção de produtos antimicrobianos e a decomposição de antígenos patogênicos a nível luminal.

Não obstante ao comprovado efeito dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais como a DC, existem diferentes bactérias probióticas que possuem distintos efeitos imunológicos, portanto, fazem-se necessárias ainda mais pesquisas contendo estes microrganismos em modelos experimentais animais e humanos, para um melhor conhecimento de seus benefícios e uma padronização de sua utilização na terapêutica.

Referências

- ARMITAGE, E. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. **Gastroenterology**, v. 127, n. 4, p. 1051-1057, 2004.
- BAI, A. P.; OUYANG, Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. **Postgrad. Med. J.** v. 82, p. 376-382, 2006.
- BAMIAS, G. et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Ann. Intern. Med.** v. 143, n. 12, p. 895-904, 2005.
- BALDAIA, C. et al. Doença de Crohn: TNF- α e outras citocinas. **J. Port. Gastroenterol.** v. 9, p. 187-195, 2002.
- BALSAMO, F. et al. Doença de Crohn metastática para axila. **Rev Bras Coloproct.** v. 27, n. 1, p. 89-92, 2007.
- BELTRÁN, C. P. et al. Papel del sistema inmune en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales. **Gastr. Latinoam.** v. 16, n. 3, p. 229-242, 2005.
- BIONDO-SIMÕES, M. L. P. et al. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Rev Bras Coloproct.** v. 23, n. 3, p. 172-182, 2003.
- BIROULET, L. P.; OUSSALAH, A.; BIGARD, M. A. Crohn's disease: the hot hypothesis. **Medical Hypotheses.** v. 73, p. 94-96, 2009.
- CASTELLI, A.; SILVA, M. J. P. "Faz isso, faz aquilo, mas eu tô caindo...": compreendendo a doença de Chron. **Rev. Esc. Enferm.** São Paulo, v. 41, n. 1, p. 29-35, 2007.
- COPPOLA, M. M.; TURNES, C. G. Probióticos e resposta imune. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1297-1303, 2004.
- GILMAN, A. G. Tratamento farmacológico da doença inflamatória. In: BRUNTON, L. L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. cap. 38, p. 907-916.
- KUMAR, V. O trato gastrointestinal. In: KUMAR, V. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 17, p. 889-893.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins patologia básica. In: **Cavidade e trato gastrointestinal.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 15, p. 631-687.
- LANDERS, C. J. et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease: associated immune responses to autoand microbial antigens. **Gastroenterology**, n. 123, p. 689-699, 2002.
- LANNA, C. C. D. et al. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 46, n. 1, p. 45-51, 2006.
- PENNER, R.; FEDORAK, R. N.; MADSEN, K. L. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, p. 596-603, 2005.
- PODOLSKY, D. K. Inflammatory bowel disease. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p. 417-429, 2002.
- RASTALL, R. A. et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 52, n. 2, p. 145-152, 2005.
- RUBIN, E. Patologia: bases clinicopatológicas da medicina. In: **Trato gastrointestinal.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 13, p. 725-732.
- SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SANZ, Y. et al. Funciones metabólicas y nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. **Acta Pediatr.** v. 62, p. 520-526, 2004.

TAYLOR, C. T.; KEELY, S. J. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. **Autonomic Neuroscience Basic and Clinical**, v. 133, p. 104-114, 2007.

VALÉRIO, F. Câncer em doença de Crohn: relato de caso. **Rev bras Coloproct.** v. 26, n. 4, p. 443-446, 2006.

WEHKAMP, J. et al. Reduced paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 102, p. 18129-18134, 2005.

Recebido em: 20/07/2009

Aceito em: 10/12/2010

Received on: 20/07/2009

Accepted on: 10/12/2010