

O que podemos fazer para evitar as doenças inflamatórias intestinais? A importância da microbiota

Jane Oba

Mestre e doutora em Pediatria pela FM-USP. Gastroenterologista pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hospital Municipal Menino Jesus – SP. Assistente colaboradora do Ambulatório de Doenças Intestinais do HCFMUSP.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas, multifatoriais, idiopáticas, caracterizadas pela inflamação crônica recidivante do trato gastrointestinal. As DII abrangem duas principais doenças, a retocolite ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC). A RCU é caracterizada por uma inflamação crônica da mucosa, limitada ao cólon, enquanto que a Doença de Crohn pode ocorrer em qualquer local do trato gastrointestinal e é caracterizada por uma inflamação focal, transmural. O curso clínico da RCU e DC é caracterizado por períodos de remissão alternados com exacerbação da doença e manifestações extra intestinais. É a interação mútua entre os fatores ambientais, os fatores imunológicos, os genes e a microbiota, que induz a doença. Todavia a sua etiopatogenia está longe de ser totalmente esclarecida. Nos últimos anos foram publicados vários estudos sobre as alterações da microbiota nesses pacientes demonstrando a importância desse fator. Conhecer os fatores de risco ambientais corrobora para o planejamento internacional na utilização de recursos para a saúde, iniciativas de pesquisa e podem ser um potencial alvo terapêutico, como foi exposto no último ESPGHAN 2016.

Palavras chaves: Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, microbiota

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) are characterized by chronic, recurrent and idiopathic inflammation, which result from an inappropriate immune response in genetically susceptible individuals. Essentially IBD comprises two forms of presentation: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The UC affects the mucosa of colon and rectum and, classically, has symmetrical distribution, ascending and continuous. The DC is characterized by a chronic transmural inflammation of the digestive tract, which can affect the mouth to the anus segmentally or sauteed, with frequent involvement of the ileal or ileocecal region. The disease pathogenesis is not fully understood, it appear to be triggered by the mutual interaction of environmental, immune, genes and microbiota. In recent years several studies were published on the changes of microbiota in these patients demonstrating the importance of this factor. The knowledge of environmental risk factors supports international planning to the use resources for health, scientific researches and may be a potential therapeutic target, as was stated in the last ESPGHAN 2016.

Key words: Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, microbiota

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas, multifatoriais, idiopáticas, caracterizadas pela inflamação crônica recidivante

do trato gastrointestinal (1). As DII abrangem duas principais doenças, a retocolite ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC). A RCU é caracterizada por uma inflamação crônica da mucosa, limitada ao cólon, que geralmente inicia no reto e se estende

continuamente em parte ou em todo o cólon (2). A DC por sua vez, é caracterizada por uma inflamação focal, transmural e pode ocorrer em qualquer local do trato gastrointestinal, mais frequentemente na região ileal ou ileocecal (3). Períodos de remissão e exacerbação da doença e manifestações extra intestinais caracterizam o curso clínico da RCU e DC, mas somente a DC é associada a estenoses, fístulas e granulomas.

A etiologia das DII é complexa e vem sendo extensivamente estudada nas duas últimas décadas, o que a torna desafiadora. Apesar das importantes descobertas no conhecimento dos mecanismos reguladores da homeostase intestinal, a sua patogênese não foi totalmente esclarecida. A evolução dos conhecimentos reforça que é a interação mútua entre os quatro pilares principais da patogênese das DII, os fatores ambientais, os fatores imunológicos, os genes e a microbiota, que induz a doença (1,2,3). Todavia, nenhum dos seis componentes pode isoladamente explicar a manifestação da doença. Assim sendo, atualmente podemos dizer que a inflamação intestinal se deve à interação de uma microbiota anormal, com sistemas imunes inato e adaptativo amplamente desregulados, sob influência de fatores ambientais desfavoráveis, em doentes geneticamente susceptíveis.

De todos os fatores relacionados com as DII, o que mais vem atraindo a atenção da comunidade científica nos últimos anos são as alterações na composição da microbiota nesses pacientes. De fato, a microbiota intestinal está envolvida não somente na patogênese das DII, mas na formação do sistema imunológico. Outro componente da patogênese que evoluiu muito foi a genética. É cada vez maior o número de genes associados com a DC, com a RCU, ou ambas. Finalmente as descobertas relacionadas à epidemiologia ainda não esclarecem as causas para as DII surgirem em algumas regiões do mundo. A seguir faremos um breve comentário sobre cada fator, com destaque para a microbiota e que foi exposto no último ESPGHAN 2016.

I. Microbiota intestinal

O desenvolvimento da resposta imunológica contra bactérias entéricas é um fenômeno fisiológico que inicia intra-útero e expande rapidamente após o nascimento (4; 5). As primeiras semanas de vida representam um período crucial para a definição da microbiota intestinal, que é altamente variável e se

estabiliza progressivamente após os três anos de idade, semelhante à dos adultos (6). *Bifidobacterium* e espécie de *Lactobacillus* aparecem depois da primeira semana de vida em neonatos nascidos de parto vaginal. Em recém-nascidos de parto cesáreo a colonização intestinal tende a ser inicialmente com anaeróbios facultativos e espécies de *Clostridium*. Outro fator que influencia a determinação da microbiota é o tipo de aleitamento. Nos neonatos em aleitamento natural 90% das bactérias fecais são formadas por *Bifidobacterium* e um número menor de *Enterobacteriaceae* e enterococos, sugerindo que o leite materno contém fatores que promovem o crescimento de *Bifidobacterium bifidum*. Por outro lado, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* e espécies de *Bacteroides* tendem a predominar nas crianças amamentadas com leite artificial. Após o desmame, a dieta láctea rica em gorduras muda para uma dieta rica em hidratos de carbono favorecendo a colonização por *Bacteroides* e *Clostridium*. Entre o segundo e terceiro ano de vida há estabilização da microbiota, comparável à do adulto, dominado pelos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, em termos de composição e diversidade. Somente a partir da sétima década de vida começa ocorrer um remodelamento na microbiota com aumento da população de patobiontes, caracterizando a inflamação do envelhecimento (7). Em síntese, podemos dizer que, tal como o tipo de parto, exposições ambientais, incluindo o tipo de aleitamento, alimentos, higiene e vários outros fatores já descritos, exercem um efeito fundamental sobre a formação da microbiota intestinal na infância e desempenha um papel crucial no desenvolvimento e modulação do sistema imunológico; enquanto que na idade adulta a microbiota intestinal é mais estável (5, 6, 8).

Estudos mostram que a microbiota intestinal humana, independente de sexo ou raça, pode ser agrupada em três gêneros ou enterotipos: a) Os *Bacteroides* (enterotipo tipo 1); b) *Prevotella* (enterotipo tipo 2); c) Os *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3) (9). Nos padrões dietéticos ricos em proteínas e gorduras, de longa duração, predominam os *Bacteroides*; em contrapartida, *Prevotella* está associado a dietas ricas em hidratos de carbono (10). O uso de antibióticos interrompe o desenvolvimento da microbiota precoce, a perda da biodiversidade causando perturbações metabólicas que afetam o desenvolvimento imunológico normal, e conseqüentemente, influencia o risco tardio de doenças (6).

a) Interação da microbiota com o Sistema Imunológico: Um marco importante na evolução dos seres humanos foi o desenvolvimento de relações de mutualismo com a nossa microbiota intestinal, em troca de benefícios fisiológicos, onde nenhum dos parceiros é prejudicado. A mucosa do trato gastrointestinal abriga a microbiota normal e constante, também denominada residente, indígena ou autóctone. Apenas uma fina camada de células epiteliais do intestino separa o extenso volume de bactérias do maior sistema imunológico do nosso corpo, o GALT (*gut associated lymphoid tissue*). É notável que a coexistência de dois ambientes de natureza tão antagônica, bactérias e sistema imune, seja capaz de preservar na maioria das pessoas um equilíbrio. Os resultados foram o desenvolvimento da auto-tolerância, da tolerância aos antígenos luminais e processamento de nutrientes. Este equilíbrio, mantido através das imunidades inata e adquirida, impede a ocorrência de uma resposta inflamatória mediada pela liberação dos mediadores inflamatórios, citocinas, *fator de necrose tumoral (TNF)*, *interferon (IFN)* ou *fator- β de transformação do crescimento (TGF- β)* e *interleucinas (IL)*. Qualquer transtorno neste delicado equilíbrio pode resultar em respostas inflamatórias aberrantes, que levam à inflamação intestinal crônica, como nas DII.

A colonização microbiana é essencial para o desenvolvimento e maturação do sistema imunológico, com o objetivo de estabelecer uma relação simbiótica de tolerância e imunidade protetora. Uma resposta imunológica aos antígenos da microbiota intestinal, os chamados Padrões Moleculares de Patógeno associados (PAMPs) é central na patogênese das DII. Os PAMPs são detectados por receptores da imunidade inata, os receptores Toll-like (TLRs), um processo essencial para homeostase intestinal. A manutenção desta homeostase está sob o equilíbrio da microbiota que é controlada por produtos de células epiteliais e do sistema imunológico, tais como o muco, defensinas, IgA, e as RegIII. Por sua vez, o sistema imunitário da mucosa do hospedeiro fortalece a função de barreira e interage com a microbiota intestinal através da produção de mucina, peptídeos anti-microbianos (AMP) e IgA.

O epitélio intestinal deve integrar os sinais pró e anti-inflamatórios para regular as respostas imunológicas inata e adaptativa com objetivo de controlar a inflamação. Neste contexto, as células epiteliais do intestino desempenham um papel

crucial na manutenção da homeostase intestinal. Isso é alcançado através da presença de uma barreira epitelial muito eficiente e um sistema imune complexo e especializado que é eficaz contra bactérias patogênicas e ao mesmo tempo tem tolerância aos alimentos e antígenos bacterianos. Qualquer transtorno neste delicado equilíbrio pode resultar em respostas inflamatórias aberrantes que levam à inflamação intestinal crônica, tais como as DII.

i) Sistema imune inato: A resposta imune inata é a nossa primeira linha de defesa contra patógenos, é inespecífica e não confere imunidade de longa duração (memória). Todas as suas cinco linhagens de células, as caliciformes, células Paneth, células M, células enteroendócrinas e enterócitos de absorção, contribuem para separar o extenso volume de bactérias do maior sistema imunológico do nosso corpo, o GALT (*gut associated lymphoid tissue*). A integridade da barreira epitelial é mantida pela justaposição das células epiteliais, que vedam os espaços intercelulares. Outra função do epitélio intestinal é produzir peptídeos antimicrobianos (AMPs – antimicrobial peptides) como defensinas (α -defensinas produzidas pelas células de Paneth e β -defensinas produzida pela maioria das células epiteliais), lisozimas, lectinas tipo C e catelicidina. Algumas dessas substâncias são produzidas de forma contínua, enquanto que outras são produzidas pelo reconhecimento de componentes bacterianos, os receptores de reconhecimento de padrão (PRRs). (11, 12). Pacientes com DII têm diminuição do número de células caliciformes, levando a secreção reduzida de mucina.

Os enterócitos podem atuar como células apresentadoras de antígenos, o que sugere que a sua função não se limita a defesa inata, mas também participam na etapa inicial de respostas tipo adquirida (clones de linfócitos específicos de expansão e geração de anticorpos). Sua posição em contato com o lúmen intestinal é fundamental para o reconhecimento inicial de moléculas estranhas e para gerar sinais que são transmitidos para as células imunocompetentes do tecido subjacente. A ativação de mecanismos de defesa depende principalmente do reconhecimento de receptores que detectam componentes estruturais comuns às bactérias ou vírus. Isto é feito no meio extracelular por receptores de membrana do tipo Toll (TLR), e no ambiente intracelular por proteínas do tipo NOD citosol. A ativação destes sensores pela invasão bacteriana imediatamente gera sinais que convergem para

a migração de fatores de transcrição NF-kappaB (e outras) para o núcleo da célula onde ativam a expressão de genes responsáveis pela síntese de proteína pro-inflamatórias basicamente citocinas e enzimas capaz de gerar mediadores inflamatórios. Assim, as células epiteliais emitem sinais capazes de atrair e ativar leucócitos, aumentam o fluxo sanguíneo e a permeabilidade capilar.

ii) Sistema imune adaptativo: Ao contrário do sistema imune inato, o sistema imune adaptativo é altamente específico, confere imunidade de longa duração, e é adaptável, uma vez que a especificidade para o antígeno é o resultado de um complexo de maturação e desenvolvimento de células do sistema imunológico. As células T são as principais células da resposta imunitária adaptativa. Normalmente, os componentes do sistema imune adaptativo interagem entre si e com as células do sistema imune inato com a finalidade de manter uma resposta imune eficaz, capaz de eliminar os agentes patogênicos invasores.

Células Th0 podem tornar-se ativas e, ou diferenciar-se em células Th1 ou Th2 ou Th17. Este processo é essencial para a depuração de agentes patogênicos específicos. Em particular, as células Th1 são essenciais para a eliminação de agentes patogênicos intracelulares, as células Th2 são protetoras contra parasitas e medeiam as reações alérgicas e as células Th17 podem contribuir para a depuração de bactérias extracelulares e fungos. No entanto, uma resposta desregulada de células T e o desenvolvimento anormal de um subconjunto de células T ativadas pode levar ao aparecimento de inflamação. Conseqüentemente ocorre uma liberação excessiva de citocinas e quimiocinas, que têm múltiplos efeitos patogênicos sobre ambos os componentes da imunidade inata e adaptativa. Com base principalmente nos níveis de citocinas derivadas de células T detectados na mucosa das DII, vários estudos têm associado a DC e RCU a diferentes subtipos de respostas imunes pró-inflamatórias.

Os receptores Toll-Like (Toll-like receptors - TLRs) do epitélio intestinal são mediadores chave na comunicação entre o GALT e a microbiota. Os receptores Toll-Like estão presentes nos macrófagos, nas células dendríticas e nos neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares) funcionam como receptores de reconhecimento padrão (PRRs). Os receptores Toll-Like são moléculas de superfície presentes na membrana celular e no endossoma das células apresentadoras de antígenos (APCs), que são

capazes de reconhecer a presença de moléculas associadas aos componentes de bactérias, vírus, protozoários e fungos, os PAMPs. Os PAMPs, por sua vez, estimulam a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (13,14). Dessa forma, a ativação da imunidade inata a partir da associação PRR-PAMP é um passo crucial no desenvolvimento da imunidade adquirida contra os antígenos específicos e permite o início de respostas inflamatórias rápida e eficaz contra a invasão microbiana.

Além disso, as células dendríticas são células especializadas apresentadoras de antígenos, que são responsáveis pela ativação de células T e a indução de respostas imunitárias adaptativas, que representam os principais integrantes na interação entre a imunidade inata e adaptativa. (12).

As citocinas liberadas em resposta à ativação dos receptores Toll-Like pelos micro-organismos, como exemplo a IL-1 produzida pelos macrófagos e células epiteliais, promovem o recrutamento de leucócitos e outros macrófagos para o local da infecção. A IL-2 liberada pelos linfócitos Th1 promove a ativação dos linfócitos B e a proliferação de células T. As IL-4 e IL-5 produzidas pelos linfócitos Th2 induzem a produção da IgE (permite a degranulação de mastócitos e basófilos, com a liberação de histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, além de induzir reações de hipersensibilidade imediata). A IgA (permite a opsonização de parasitas facilitando a fagocitose pelo macrófago e ativação do complemento) respectivamente pelos linfócitos B.

Enquanto não há dúvida que as células T são fatores chave da inflamação intestinal, há ainda um número de questões não resolvidas, que são fundamentais para desenvolver estratégias terapêuticas mais adequadas. A contribuição específica de diferentes subpopulações de células T para lesões da DC e RCU precisa ainda de ser esclarecida.

b) Disbiose das DII: Estudos da microbiota intestinal dos pacientes com DII demonstraram alterações quantitativas e qualitativas na composição, sugestivos de um desequilíbrio entre bactérias protetoras e patogênicas, também denominado disbiose. As principais alterações observada na microbiota intestinal de pacientes com RCU incluem uma redução na diversidade, uma diminuição na estabilidade e a sobre-expressão ou sub-expressão de certas espécies individuais. (15)

A relação direta entre a microbiota alterada e pacientes com DC ou RCU aponta para a composição microbiana das comunidades residentes no trato gastrointestinal, como um dos fatores que podem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento e progressão das DII. Assim sendo, vários estudos têm mostrado o papel específico e combinado dos microrganismos na gravidade da inflamação do intestino. Por exemplo, uma redução das bactérias anaeróbias comumente encontrados na microbiota intestinal, tais como *Bacteroides* (*Bacteroidetes* filo), *Eubacterium*, e espécies de *Lactobacillus* (*Filo Firmicutes*) têm sido relatada nos pacientes com DII. Pacientes com DC têm menos bactérias *Firmicutes* e aumento simultâneo das *Proteobacteria*. Estes pacientes também apresentam uma redução no grupo dos *Clostridium leptum*, particularmente os *Faecalibacterium prausnitzii*. (16)

O uso de antibióticos também provoca disbiose, fornecendo mais evidências para o papel da microbiota na patogênese da DII. De fato, a utilização de ácido 5-aminosalicílico ou alguns antibióticos pode suprimir, mas não eliminar, biofilme bacteriano aderente em doentes com IBD. No entanto, algumas bactérias oportunistas como *Clostridium difficile* podem proliferar mais do que outras durante a utilização de antibióticos, fazendo com que a doença varie de diarreia leve a colite ou megacólon tóxico.

II) Fatores ambientais:

Não se sabe ainda que fatores contribuem para que as DII surjam em novas regiões do planeta. Acredita-se que as DII estão associadas com a industrialização, como ocorre América do Norte e Europa, e podem estar aumentando nos países emergentes tornaram-se industrializados. A favor dessa hipótese são os estudos que mostraram que as crianças de primeira geração, filhos de indivíduos que migraram de regiões de baixa prevalência para os países mais prevalentes estão em risco aumentado para o desenvolvimento das DII (17). Outros possíveis fatores de risco são o tabagismo, as dietas processadas, antibióticos, contraceptivos, apendicectomia e a hipótese da higiene. Isso faz das DII uma doença do estilo de vida moderno, compartilhada com as doenças alérgicas e inflamatórias.

As revisões sistemáticas dos fatores de risco ambientais contribuíram para o planejamento internacional, para utilização de recursos de saúde e iniciativas de pesquisa.

III) Genética:

Na última década houve uma verdadeira explosão na identificação dos genes de susceptibilidade das DII demonstrando que os fatores hereditários têm muita importância na predisposição nessas doenças (18). O primeiro gene identificado foi o NOD2 associado à DC, que confere menor capacidade de reconhecer e processar produtos bacterianos, gerando uma resposta imunológica ineficaz. Os estudos de pacientes diagnosticados com DC e RCU e associação com o genoma (*GenomeWideAssociationStudies – GWAS*), mostraram as relações genéticas com essas doenças. O estudo de GWAS para DC e RCU e proporcionou uma visão abrangente de associações genéticas na DII, sendo alguns relacionados às duas formas de DII e outros específicos para DC e para RCU. As associações detectadas mostraram genes envolvidos com imunodeficiências primárias, função de células T, modulação da produção de citocinas, entre outras. Muitos dos locos das DII são também encontrados em outras doenças imunomediadas como esclerose múltipla, lúpus, o que sugere mecanismos compartilhados.

Doenças genéticas raras que afetam o epitélio intestinal e a função imunológica podem se manifestar nos lactentes como DII de início precoce (*VEOIBD – very early onset IBD*) e fenótipos graves extremamente raros, que têm grandes efeitos sobre os pacientes e suas famílias. Essas doenças são diagnosticadas com base na informação clínica e diagnóstico genético preciso. Somente a análise genética completa é necessária para identificar a causa da doença e oferecer ao paciente opções de tratamento adequadas, que incluem a terapia clínica, cirurgia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (19).

A despeito do progresso da genética é pouco provável que a identificação das alterações nos genes, explique todos os aspectos da doença, porque a expressão genética é modulada por outros genes, pela microbiota e por fatores ambientais.

Perspectivas:

A DC e RCU são doenças crônicas e evoluem em diferentes estágios. Quando o diagnóstico é feito na infância os mecanismos de indução da inflamação intestinal da criança modificam com o decorrer dos anos. Assim, parece lógico julgar que as DII evoluem de um estágio precoce para um tardio, sendo que

cada um depende de mecanismos diferentes e requer habilidades terapêuticas para o tratamento ideal. Atualmente, os fatores genéticos e ambientais não podem ser manipulados, mas as intervenções no sistema imunológico e na microbiota intestinal e vai possibilitar muitas opções terapêuticas. Hoje, para o tratamento da DC e RCU utiliza-se agentes biológicos e imunossuppressores para bloquear a produção de citocinas, receptores ou moléculas de sinalização que medeiam a ação das células inflamatórias. Para manipular a microbiota intestinal os recursos são mais limitados se baseia no uso de antibióticos e algumas cepas probióticas.

Por essas razões que a investigação do microbioma vai além da descrição das comunidades de microrganismos e da sua relação com a doença, e se dirige a uma compreensão molecular mais profunda. O sequenciamento de DNA do microbioma pode identificar precocemente o risco individual de doença em todas as fases da vida, decifrar as “impressões digitais microbianas” e orquestrar a interação hospedeiro-microbioma como uma ferramenta de diagnóstico precisa e não-invasiva. Dessa forma, a manipulação da microbiota humana, através de dietas personalizadas, com a utilização de pro e prebióticos personalizados pode no futuro ser uma importante opção de tratamento das DII.

Baseados no que há de evidências para a prevenção das DII citamos:

- Incentivar o parto natural
- Incentivar e prolongar o aleitamento materno
- Evitar exposição ao tabagismo, antibióticos, poluentes.
- Recomendar dietas naturais, minimamente processadas, sem conservantes, emulsificantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

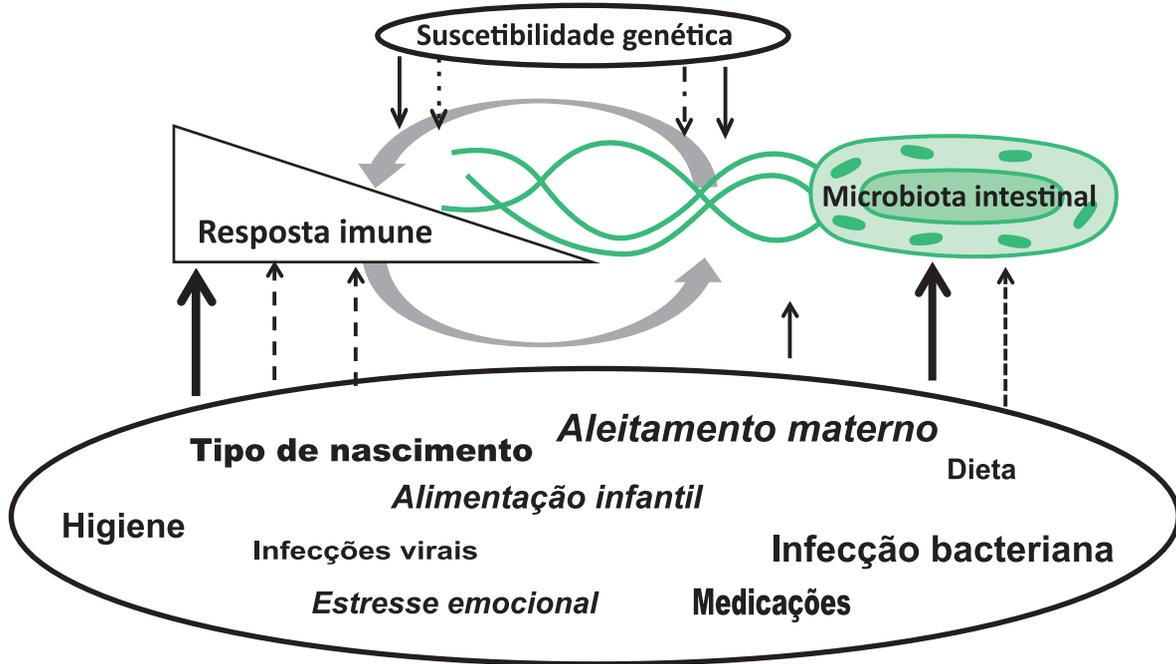
1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-78.
2. Ordás I, Eckmann L, Talamini M et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
4. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352:539-44.
5. Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565-76.
6. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016;352:544-5.
7. Biagi E, Nylund L, Candela M et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in senior and centenarians. *PLoS One* 2010;5:e10667.
8. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:294-307.
9. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
10. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
11. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010;140:859-70.
12. Geremia A, Biancheri P, Allan P et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:3-10.
13. Van Lierop PP, Samsom JN, Escher JC et al. Role of the innate immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:142-51.
14. Høbe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2004;5:971-4.
15. Manichanh C, Borruel N, Casellas F et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:599-608.
16. Rajca S, Grondin V, Louis E et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:978-86.
17. Benchimol EI, Manuel DG, To T et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrant to Canada and their children: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0123599.
18. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science* 2016;27;352:1116-20.
19. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenically early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:990-1007.

Recebido em 30/08/2016
Revisado em 20/09/2016
Aceito em 30/09/2016

Autor Correspondente:

Carlos Alberto Nogueira de Almeida
Rua São José, 2591 - Ribeirão Preto-SP - CEP 14025180
Fone: 16 3877 5034
Email: dr.nogueira@me.com

Microbiota como mediador das Doenças inflamatórias Intestinais



Adaptado da apresentação de Wine E. ESPGHAN 2016