

Retocolite ulcerativa e citocinas: uma revisão da literatura

Ulcerative colitis and cytokines: a literature review

Colitis ulcerosa y citocinas: una revisión de la literatura

Recebido: 29/07/2020 | Revisado: 11/08/2020 | Aceito: 14/08/2020 | Publicado: 20/08/2020

Regina Márcia Soares Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0500-9990>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: reginalunna@hotmail.com

Mayara Storel Beserra de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2012-1291>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mayarastorel@hotmail.com

Débora Cavalcante Braz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5978-1241>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: deborabraz@ufpi.edu.br

Nadir do Nascimento Nogueira,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2606>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: nadirn@uol.com.br

Resumo

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) afetam geralmente indivíduos jovens, tem incidência global e representam importante problema de saúde pública na atualidade. A retocolite ulcerativa é a doença inflamatória intestinal mais comum, caracterizada pela inflamação crônica e difusa da mucosa intestinal, frequentemente limitada ao cólon, apresentando como principais sintomas, dor abdominal e diarreia mucosanguinolenta, comprometendo substancialmente a qualidade de vida dos indivíduos por ela acometidos. Possui etiologia ainda não totalmente esclarecida, entretanto foi estabelecido que um gatilho ainda desconhecido desencadeie, em indivíduos geneticamente predispostos, resposta imune aberrante que culmina com processos inflamatórios. Os elementos fisiopatológicos primordiais que dirigem o início, evolução e, em última instância, a resolução das DIIs são as

respostas das citocinas que as caracterizam. O primeiro nível de respostas de citocinas é regido pelos padrões de diferenciação de células T característicos em cada doença. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura para reunir evidências sobre o perfil de citocinas características da retocolite ulcerativa. O estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura, com o levantamento de evidências científicas nas bases de dados *Pub Med*, *Science Direct* e *Scopus*. A retocolite ulcerativa classicamente apresentava-se como uma doença inflamatória mediada por células Th2, que tem como citocinas características a IL 4, IL 5, IL 13, IL 21 e IL 25, entretanto evidências recentes reconheceram a existência de significativa acomodação entre ativação de células Th2 e Th1 (IFN γ , IL 2 e TNF α) e ainda a participação auxiliar de células Th9, Th17 e Th22 e células T reguladoras.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Retocolite ulcerativa; Citocinas.

Abstract

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) generally affect young individuals, have a global incidence, representing an important public health problem today. Ulcerative colitis is the most common inflammatory bowel disease, characterized by chronic and diffuse inflammation of the intestinal mucosa, often limited to the colon, presenting as main symptoms abdominal pain and mucosanguinolent diarrhea, substantially compromising the quality of life of the individuals affected by it. Its etiology has not yet been fully clarified, however it has been established that a trigger still unknown triggers, in genetically predisposed individuals, an aberrant immune response that culminates in inflammatory processes. The primary pathophysiological elements that guide the beginning, evolution and, ultimately, resolution of IBDs are the responses of the cytokines that characterize them. The first level of cytokine responses is governed by the differentiation patterns of T cells characteristic of each disease. The aim of this study was to conduct a literature review to gather evidence on the profile of cytokines characteristic of ulcerative colitis. The study was carried out through a literature review, with the survey of scientific evidence in the databases *Pub Med*, *Science Direct* and *Scopus*. Ulcerative colitis classically presented as an inflammatory disease mediated by Th2 cells, which has as characteristic cytokines IL 4, IL 5, IL 13, IL 21 and IL 25, however recent evidence has recognized the existence of significant accommodation between cell activation Th2 and Th1 (IFN γ , IL 2 and TNF α) and the auxiliary participation of Th9, Th17 and Th22 cells and regulatory T cells.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Cytokines.

Resumen

Las Enfermedades Inflammatorias del Intestino (EII) afectan generalmente a individuos jóvenes, tienen una incidencia global y representan un importante problema de salud pública en la actualidad. La rectocolitis ulcerosa es la enfermedad inflamatoria intestinal más común, caracterizada por una inflamación crónica y difusa de la mucosa intestinal, muchas veces limitada al colon, presentando como síntomas principales dolor abdominal y diarrea mucosanguinolenta, comprometiendo sustancialmente la calidad de vida de los individuos afectados por ella. Su etiología aún no ha sido completamente aclarada, sin embargo se ha establecido que un desencadenante aún desconocido desencadena, en individuos genéticamente predispuestos, una respuesta inmune aberrante que culmina en procesos inflamatorios. Los elementos fisiopatológicos primarios que orientan el inicio, la evolución y, en última instancia, la resolución de las EII son las respuestas de las citocinas que las caracterizan. El primer nivel de respuestas de citocinas se rige por los patrones de diferenciación de las células T característicos de cada enfermedad. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura para recopilar evidencia sobre el perfil de citocinas características de la colitis ulcerosa. El estudio se llevó a cabo mediante una revisión de la literatura, con el relevamiento de la evidencia científica en las bases de datos Pub Med, Science Direct y Scopus. La rectocolitis ulcerosa se presenta clásicamente como una enfermedad inflamatoria mediada por células Th2, que tiene como características citocinas IL 4, IL 5, IL 13, IL 21 e IL 25, sin embargo, evidencia reciente ha reconocido la existencia de acomodación significativa entre la activación celular Th2 y Th1 (IFN γ , IL 2 y TNF α) y la participación auxiliar de células Th9, Th17 y Th22 y células T reguladoras.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Citoquinas.

1. Introdução

A retocolite ulcerativa (RCU) é um dos dois principais subtipos de doença inflamatória intestinal (DII), com taxa de prevalência de aproximadamente 250 casos por 100.000 pessoas e, nos últimos anos tem-se observado aumento na incidência em todo o mundo, em indivíduos de todas as idades (Burish, 2015). É caracterizada por uma resposta imune aberrante, com causas ainda não bem estabelecidas, entretanto fatores ambientais e genéticos, incluindo o microbioma, sejam considerados importantes na patogênese da doença (McIlroy et al., 2018). De maneira clássica apresenta um curso recidivante e remitente, caracterizado por períodos de inflamação superficial ativa e ulceração na mucosa colônica,

espalhando-se continuamente a partir do reto e distâncias proximais (Khor, Gardet & Xavier, 2011).

A desregulação das respostas imunes normais na mucosa intestinal constitui a base da patogênese das DIIs. Na mucosa intestinal saudável, os mecanismos de imunidade inata e adaptativa regulam o estado de "inflamação de baixo grau" (Murphy & Weaver, 2017, Strober & Fuss, 2011). Atribuem-se às respostas imunes adaptativas o papel principal na patogênese das DIIs, que iniciam com apresentação de antígenos ainda desconhecidos pelas células dendríticas intestinais, as quais migram para os linfonodos periféricos, especialmente os mesentéricos, e iniciam a resposta imune adaptativa, ocorrendo ativação de linfócitos T *naive* específicos para o antígeno apresentado. Em seguida há proliferação e amadurecimento destas células T ativadas na memória e nas células T efetoras que entram na circulação e chegam aos locais de presença do antígeno. A desregulação da resposta imune na mucosa de pacientes com RCU ocorre em decorrência da alteração do equilíbrio homeostático entre células T reguladoras e efetoras, como as *T-helper* Th1, Th2 e Th17. Evidências sugerem que a RCU está associada com a resposta Th2 atípica mediada por células *natural killer-NKT* não-clássicas que produzem interleucinas 5 (IL 5) e 13 (IL 13). A IL 13 é particularmente importante por exercer funções citotóxicas contra células epiteliais, incluindo indução de apoptose e alteração da composição protéica de junções comunicantes (Heller, 2005; Sanchez-Munoz, Dominguez-Lopez & Yamamoto-Furusho, 2008).

Na mucosa do cólon inflamado, as células *NKT* aumentam na lâmina própria e são capazes de produzir várias citocinas Th2. Inicialmente a interleucina 4 (IL 4), que é rapidamente substituída pela IL 13 (Fuss et al., 2004, Strober & Fuss, 2011), que pode exercer *feedback* positivo em células *NKT*, assim aumentando a lesão tecidual. A IL 13 e as células *NKT* parecem ter um papel essencial na patogênese da RCU (Heller et al., 2005), pois evidências demonstraram que o bloqueio desta interleucina e depleção dessas células T podem prevenir o desenvolvimento da doença (Glocker et al., 2009).

Os principais elementos fisiopatológicos que regem o início, a evolução e, em última instância, a resolução das DIIs são as respostas das citocinas que as caracterizam. O primeiro nível de respostas de citocinas é regido pelos padrões de diferenciação de células T característicos em cada doença (Strober & Fuss, 2011). Considerando o importante papel desempenhado pelas citocinas nas DIIs, a complexidade de diagnóstico e tratamento destas doenças, o aumento da incidência em países em desenvolvimento como o Brasil e, que a RCU é a forma mais frequente de DIIs, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o perfil das citocinas na retocolite ulcerativa.

2. Metodologia

Estudo de natureza qualitativa e exploratória, desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada com a busca de artigos científicos nas bases de dados *Pub Med*, *Science Direct* e *Scopus* utilizando como descritores: *Inflammatory Bowel Disease*, *Ulcerative Colitis* e *Citokines*. Foram incluídos no estudo artigos científicos publicados nas bases supracitadas, que apresentaram abordagens relevantes para o tema proposto. Foram excluídos aqueles artigos que se repetiam nas bases de dados analisadas, bem como, mediante leitura do resumo ou artigo completo, os que não estavam alinhados ao tema abordado. Quanto à interpretação dos dados, esta foi realizada à luz da literatura científica disponível, reafirmando que os resultados encontrados atendiam aos objetivos propostos neste estudo.

3. Resultados

3.1 Retocolite Ulcerativa: Características Epidemiológicas e Clínicas

As DIIs ocorrem em todo o mundo e representam um sério problema de saúde pública, uma vez que esses distúrbios afetam, com maior frequência, indivíduos jovens, frequentemente levando a recorrências e assumindo formas clínicas de alta gravidade (Oliveira, Emerick & Soares, 2010). Evidências recentes mostraram uma prevalência de 286 casos/ 100.000 habitantes nos Estados Unidos, 505/100.000 na Noruega e uma redução de 6,67casos/100.000 hab. na Malásia (Ng, 2018). Estudos epidemiológicos sobre DIIs no Brasil ainda são escassos. Estudo retrospectivo desenvolvido em Hospital Universitário do Piauí-PI em 2012, com pacientes diagnosticados com DIIs, mostrou que a maioria dos pacientes eram mulheres com RCU, com média de idade de 35,2 anos (Parente et al., 2015). Pesquisa de delineamento transversal, que estimou a incidência e prevalência de DIIs em São Paulo-SP, no período de 2012 a 2015, mostrou que a maior parte dos indivíduos avaliados eram mulheres com média de idade de 42,6 anos, e portadoras de RCU. A incidência de DIIs foi de 13,30 novos casos / 100.000 hab./ano, enquanto a prevalência geral foi de 52,6 casos / 100.000 hab. (Gasparini, Sasaki & Saad-Hossne, 2018). No Espírito Santo-ES foram avaliados pacientes com DII de 2012 a 2014 e observou-se a incidência de DII foi de 7,7/100.000 hab./ano (RCU: 5,3/100.000 hab./ano) e prevalência de 38,2/100.000 hab., com maior percentual de RCU (24,1/100.000 hab.) (Lima Martins, Volpato & Zago-Gomes, 2018).

A RCU é uma das principais manifestações clínicas das DIIs, caracterizada por uma inflamação crônica e difusa da mucosa intestinal, geralmente limitada ao cólon, com a presença de neutrófilos predominando na lâmina própria e criptas (Ungar & Kopylov, 2016, Zhang & Li, 2014). Acomete o intestino grosso de maneira contínua, a partir do reto, possivelmente levando à pancolite, uma inflamação contínua desta região intestinal (Ungaro et al, 2017). Há possibilidade de estender-se até o ceco, num padrão contínuo, provocando desconforto intestinal e má absorção de nutrientes (Ordas et al., 2012) e, geralmente envolve episódios de diarreia e sangramento retal (Ungaro et al., 2017).

Os sintomas mais comumente apresentados por pacientes acometidos com RCU são dor abdominal e diarreia sanguinolenta, além de excreção retal de muco e pus, podendo ocasionar mais de dez evacuações em períodos de crises da doença (fase ativa), afetando de forma substancial a qualidade de vida. Além disso, podem ocorrer manifestações extra-intestinais, sendo mais frequentes as cutâneas, hepáticas, oculares ou articulares (Greuter & Vavricka, 2019). No que faz referência à gravidade da doença, a grande maioria dos pacientes com RCU tem evolução de leve a moderada, caracterizado por períodos de atividade (fase ativa) e de remissão da inflamação na mucosa (Fumery et al., 2017, Peyrin-Biroulet et al, 2015). A doença pode ter complicação na forma de megacólon tóxico, quando a inflamação resulta em impedimento do movimento do intestino grosso, induzindo a grande distensão intestinal e a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Leppkes et al., 2015). Além disso, a inflamação crônica pode ter com consequência a estenose fibrótica intestinal ou desenvolvimento de câncer associada à colite (Neufert et al., 2013).

3.2 Retocolite Ulcerativa: Aspectos Fisiopatológicos

É uma doença multifatorial, com etiologia ainda desconhecida, sendo considerada uma doença poligenética que interage com fatores imunológicos e ambientais, levando a inflamação crônica e recidivante do cólon, caracterizada por resposta imune anormal (Loftus, 2014, Ordás et al., 2012). Embora a etiologia da RCU ainda permaneça obscura, uma das principais hipóteses para a explicação deste mecanismo é que a doença seja causada por uma resposta imune excessiva a bactérias endógenas em indivíduos geneticamente predispostos (Ahluwalia et al., 2018, Monteleone, Caruso & Pallone, 2014).

Segundo Cavalcante et al. (2019) práticas alimentares baseadas na dieta ocidental, com elevado teor de açúcares simples, gorduras, proteínas e com pequena quantidade de frutas e vegetais, aliada ao aumento do sedentarismo, pela adesão crescente a práticas passivas

de lazer, como também a redução da prática de atividade física regular, pode causar, em indivíduos geneticamente suscetíveis, alterações na composição da microbiota do intestino e na permeabilidade intestinal desencadeando assim, processos inflamatórios na mucosa, e consequente instalação e evolução das DIIs.

De acordo com Ordás (2012), na fisiopatologia da RCU há inúmeros fatores envolvidos como a barreira epitelial, a microbiota intestinal, o reconhecimento de antígenos, desregulação da resposta imunológica, recrutamento de leucócitos e fatores genéticos.

No que faz referência à barreira epitelial, no trato gastrointestinal humano há várias camadas de defesa para combater os microrganismos invasores, composto por uma espessa camada mucoprotéica, as proteínas antimicrobianas secretadas e uma camada de células epiteliais com rápido “*turnover*” (Brenchley & Douek, 2012). A formação da barreira intestinal se dá por uma única camada de células epiteliais, com microvilosidades compactadas densamente, para formar a borda em escova, implantadas nas redes terminais e unidas no lado apical por junções comunicantes (Lee et al., 2018, Lu et al., 2016).

A elevada permeabilidade da barreira intestinal aliada a translocação de bactérias ou endotoxinas está associada a doenças gastrointestinais. As bactérias modulam localmente a sinalização de citocinas, as respostas intrínsecas e inflamação da mucosa (Akram, Garud & Joshi, 2019). Algumas cepas com possível envolvimento neste processo são a *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella* e *Serratia* (Harley & Karp, 2012).

O dano à barreira epitelial leva ao aumento da permeabilidade, possivelmente devido à regulação defeituosa das junções comunicantes, permitindo uma maior absorção de antígenos luminiais. Foram observadas nas biópsias da mucosa de pacientes com doenças de Crohn - DC e RCU, a hiperpermeabilidade transcelular (com internalização bacteriana nos epitélios (Sobieszczanska et al., 2012) e a hiperpermeabilidade paracelular (através da expressão anormal das junções comunicantes e aumento da atividade da miosina de cadeia leve quinase (Reuter & Pizarro, 2009). No entanto, ainda não está totalmente claro se essa disfunção da barreira epitelial precede a RCU ou é resultado da inflamação crônica (Heller et al., 2005), que manifesta-se de forma contínua na área afetada (Bernstein, Fried & Krabshuis, 2010, Baumgart & Sandborn, 2007).

Quanto à microbiota intestinal é formada por inúmeras espécies de bactérias que dentre muitas funções, mantêm a integridade da barreira mucosa e auxiliam na digestão e no metabolismo de nutrientes (Hevia et al., 2015), exercendo também papel fundamental na modulação do sistema imunológico intestinal do hospedeiro (Lin & Zang, 2017). A interferência dinâmica entre a microbiota intestinal e as células imunes da mucosa é

fundamental para a manutenção da homeostase intestinal, primordial para preservação da integridade da barreira contra patógenos e o bom funcionamento do sistema imunológico (Harmsen & De Goffau, 2016, Wallace et al., 2014). Além destas funções, constitui-se em mediador fundamental para a manutenção de funções metabólicas em tecidos periféricos, como fígado e pâncreas (Lin & Zang, 2017). O microbioma do intestino é constituído por cerca de 10^{14} células bacterianas, representado por aproximadamente 1000 espécies, com 30 vezes o conteúdo genômico do hospedeiro humano (DeGruttola et al., 2016, Shreiner, Kao & Young, 2015), existindo a manutenção de uma relação simbiótica entre o hospedeiro e os microrganismos luminais num indivíduo saudável (Yu et al., 2012, Sender et al., 2016). Em seres humanos, na fase adulta, a maioria das bactérias intestinais pertence aos gêneros *Bacteroides*, *Parabacteroides* (Bacteroidetes) e *Clostridium* (Firmicutes) (Eckburg et al., 2005, Lepage et al., 2013). As bactérias mais comuns no cólon são as anaeróbicas, incluindo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Porphyromonas*, e *Bacteroides*, (Quigley, 2011, Iannitti & Palmieri, 2010).

Quanto ao papel das bactérias na patogênese da DII, existem duas teorias, a primeira consiste no mau funcionamento do sistema imunológico contra as bactérias microbiota natural, e a segunda teoria postula que mudanças na população microbiana entérica ou funcionamento incipiente da barreira mucosa, podem ter como desfecho respostas imunológicas lesivas à mucosa (Mai & Draganov, 2009). É crescente na literatura científica o reconhecimento do importante papel da microbiota intestinal para o início e evolução das DIIs, embora sua exata função na etiologia destas doenças ainda esteja para ser estabelecida. (Miyoshi & Chang, 2017). Estudos demonstraram que alterações na diversidade, mudança espacial ou numérica da população microbiana no corpo humano, nomenclaturada como disbiose intestinal (Lynch & Pedersen, 2016, Yu, Wei & Ni, 2017), associada a danos à barreira intestinal, estão envolvidas no desenvolvimento de inúmeros distúrbios inflamatórios crônicos e doenças sistêmicas (Ni et al., 2017), incluindo DIIs (Bernstein & Forbes, 2017; Chua et al., 2018).

Ainda neste contexto, observou-se em pacientes com DIIs (DC e RCU) tanto em ensaios clínicos quanto em modelos experimentais, disbiose intestinal e comprometimento da barreira epitelial, evidenciando, dessa forma, que o rompimento da barreira mucosa pode ocasionar a passagem de quantidade significativa de microrganismos para a lâmina própria, assim como para a circulação sistêmica, podendo neutralizar a tolerância imunológica à hiperativação orgânica (Chassaing & Gewirtz, 2014, Prorok-Hamon et al., 2014). Há uma complexidade de interações entre células epiteliais do intestino, tecido linfóide associado ao

intestino e microbiota intestinal. Assim, as células imunes intestinais geram uma resposta imune contra patógenos ou resposta não inflamatória a antígenos alimentares ou bacterianos (Bull & Plummer, 2014, Kostic, Xavier & Gevers, 2014). Logo, a RCU parece resultar da quebra do equilíbrio homeostático entre a imunidade da mucosa do hospedeiro e a microflora entérica, resultando numa resposta imune aberrante contra bactérias comensais não patogênicas (Ordás et al., 2012).

No tocante ao reconhecimento de antígenos, conforme Niess (2003), estes ativam a resposta imune inata por meio da interação com macrófagos e células dendríticas (CD), as quais podem enviar dendritos fora do epitélio, interdigitadas nas células epiteliais intestinais, para entrar em contato com bactérias e outros antígenos no lúmen. As CDs intestinais dispõem-se estrategicamente na lâmina própria intestinal, tendo acesso aos antígenos luminiais, realizando seu reconhecimento e o iniciando a resposta imune. Desempenham papel essencial na manutenção da tolerância imunológica intestinal. No estado estacionário, são hiporresponsivos e mostram expressão reduzida de PRRs (*Pattern recognition receptors* - Receptores de padrão de reconhecimento), moléculas coestimuladoras e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias como interleucina 10 (IL 10) (Bernardo, 2013).

As células linfóides inatas do grupo 3 (ILC3s) tem sido apontadas como um regulador central na imunidade da barreira epitelial (Sonnenberg & Artis, 2019; Castellanos & Longman, 2019). Para responder estímulos inflamatórios, como interleucina 1b (IL 1b) e interleucina 23 (IL 23), as IL C3s produzem a interleucina 22 (IL 22) com o objetivo de promover a proliferação e cura de células epiteliais (Lindeman et al., 2015). A IL 22 possui efeitos pleiotrópicos e assim reforça a imunidade da barreira epitelial, bem como induz à produção de peptídeos antimicrobianos, antendo assim a homeostase microbiana. Os fagócitos mononucleares intestinais (FMIs) desempenham papel de “vigilantes” para o sistema imunológico intestinal (Niess et al., 2005). Em situações de disbiose, esses FMIs em sua maioria oriundos de tecidos podem regular positivamente o CCR7(Receptor de Quimiocina C tipo 7), receptor relacionado com a regulação do trânsito celular, e migrar para linfáticos portadores de antígenos de micróbios luminiais não invasivos (Diehl et al., 2013). Entretanto, na inflamação, esses FMIs se expandem e localizam-se concomitantemente com IL C3s no tecido (Zigmond et al., 2012; Satoh-Takayama et al., 2013).

Na parede intestinal, os numerosos componentes da imunidade inata, como presença de camada de muco, impermeabilidade da barreira epitelial, secreção de compostos bactericidas como peptídeos antimicrobianos (PAMs), defensinas e lisozimas, atividade fagocitária de macrófagos e neutrófilos, atividade citotóxica das células NK, bem como a

secreção de TGF β , que é protetor do epitélio pelas células estromais da lâmina própria da mucosa, são suficientes para proteger a lâmina própria da invasão de microrganismos comensais e patogênicos presentes no lúmen intestinal, não havendo necessidade da ativação das respostas adaptativas das células T e B (O'keeffe, Mok & Radford, 2015).

A lâmina própria é povoada por macrófagos e células dendríticas que apresentam antígenos às células B e T, levando à ativação das respostas imunes adaptativas. Em pacientes com RCU, o número de células dendríticas ativadas e maduras aumenta com o aumento da capacidade estimuladora e seus números circulantes que se correlacionam com a atividade da doença, o que sugere um papel importante dessas células no início e continuidade da inflamação (Hart et al., 2005).

No que se refere à desregulação das respostas imunes normais na mucosa intestinal constitui a base da patogênese da DC e RCU. Na mucosa intestinal saudável, os mecanismos de imunidade inata e adaptativa controlam o estado de "inflamação de baixo grau" (Murphy & Weaver, 2017, Strober & Fuss, 2011). Atribui-se às respostas imunes adaptativas o papel principal na patogênese das DIIs, que tem início com apresentação de antígenos ainda desconhecidos pelas células dendríticas intestinais, as quais migram para os linfonodos periféricos, especialmente os mesentéricos, e começam a resposta imune adaptativa, com a ativação de linfócitos T *naive* específicos para o antígeno apresentado. Em seguida há proliferação e amadurecimento destas células T ativadas na memória e nas células T efetoras que entram na circulação e chegam aos locais de presença do antígeno. A desregulação da resposta imunológica acontece porque na mucosa de pacientes RCU, o equilíbrio homeostático entre células T reguladoras e efetoras (por exemplo, *T-helper* Th1, Th2 e Th17) é alterado. Evidências sugerem que a RCU está associada com a resposta Th2 atípica mediada por células *NKT* não-clássicas que produzem interleucinas 5 (IL 5) e 13 (IL 13). A IL 13 é particularmente importante por exercer funções citotóxicas contra células epiteliais, incluindo indução de apoptose e alteração da composição protéica de junções comunicantes (Heller, 2005, Heller, 2008).

Com relação aos fatores genéticos, os avanços tecnológicos experimentado nas últimas décadas, bem como a criação de grandes bancos de dados, reunindo milhares de pacientes com DIIs, introduziram a era da genética na patogênese destas doenças, e aproximadamente 200 variantes genéticas foram associadas seletivamente à DC, RCU ou ambas (Cleynen & Vermeire, 2015, McGovern, Kugathasan & Cho, 2015). Evidências sugeriram possíveis vias para explicar os mecanismos da doença, como a proteína 2 (NOD2) que contém o domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos e variantes do gene 16 like 1 (ATG16L1), que têm

relação com a autofagia, e são consideradas responsáveis por uma resposta inadequada a microrganismos ou por sua remoção incipiente (Stappenbeck et al., 2011). Apesar da identificação das variantes, elas são capazes de esclarecer apenas 20 a 25% dos casos de DIIs, evidenciando que a genética isoladamente não pode explicar as DIIs (Wang et al., 2013).

A causa da resposta imune aberrante na RCU ainda não é clara, mas vários fatores de risco genéticos e ambientais foram identificados como potenciais para aumentar o risco de desenvolvimento de RCU (Ng et al., 2013). Os fatores de risco para o desenvolvimento de RCU parecem estar relacionados a rupturas nas barreiras da mucosa intestinal e consequentes perturbações da microbiota intestinal (Danese, 2011). Dentre estes fatores de risco podem-se destacar as infecções, uso de alguns medicamentos, história familiar positiva para a doença, tabagismo, apendicectomia e dieta (Ng et al., 2013).

Ainda segundo Ng et al. (2013) há uma hipótese de que o papel das infecções entéricas no desenvolvimento da RCU, está associado a alterações provocadas na permeabilidade e nos mecanismos de defesa da barreira intestinal, como também no microbioma entérico. De acordo com Porter et al. (2008), a incidência de múltiplas infecções entéricas foram associadas ao desenvolvimento de DIIs, e estudo realizado por Gradel et al. (2009) evidenciou que *Salmonella* e *Campylobacter* foram mais comumente citadas como desencadeadoras das DIIs.

Quanto aos medicamentos que podem aumentar o risco de desenvolvimento de DIIs, os antibióticos são os principais, especialmente ao serem utilizados por bebês e crianças, pois podem causar alterações no microbioma (Shaw, Blanchard & Bernstein, 2010). O risco é ainda mais elevado quando os antibióticos são utilizados em ciclos sucessivos (Kronman et al., 2012). Outros medicamentos como anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, utilizados por mulheres, também se relacionam a risco aumentado para as DIIs (Ananthakrishnan, 2015).

No tocante a história familiar, cerca de 8 a 14% dos pacientes com RCU têm histórico familiar de DII, sendo que aqueles com parente de primeiro grau com a doença, são 4 vezes mais suscetíveis a desenvolvê-la (Moller et al., 2015). Também neste contexto, a etnia judaica tem o maior risco de desenvolver RCU comparada com outras etnias, sendo observadas taxas mais baixas em afro-americanos ou hispânicos (Ng et al., 2013).

Quanto à prática do tabagismo, a RCU é mais comum em não fumantes e é mais provável que se desenvolva em indivíduos que recentemente deixaram de fumar (Lunney et al., 2015, Takashashi et al., 2014). Estudo realizado por Van der Heide (2009), mostrou que pacientes fumantes com RCU, apresentaram taxas reduzidas de colectomia, menos colangite

esclerosante primária e menos ileite de retrolavagem que os não fumantes e ainda revelou que o maior consumo de cigarro foi associado a doenças menos extensas e menor necessidade de terapia. Por outro lado, ex-fumantes com RCU refratária que voltaram a fumar (média de 8,6 cigarros por dia), apresentaram altas taxas de remissão, livre de corticosteróide (Calabrese et al., 2012). Mesmo diante destas evidências, na prática clínica, o tabagismo é desaconselhado, em virtude aos riscos à saúde por ele trazidos, como risco aumentado de câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e outras doenças respiratórias (Cosnes, 2016).

Em relação ao papel desempenhado pela dieta na patogênese das DIIs, esta tem impacto na modulação dos sintomas clínicos, na alteração da microbiota intestinal, bem como no estilo e qualidade de vida dos portadores da doença (Knight- Sepulveda, 2015). Pesquisas evidenciaram que estilo de vida "ocidentalizado", caracterizado por dieta com elevado teor de gorduras totais (especialmente gorduras animais ricas em ácidos graxos saturados, como as gorduras da carne e do leite; alimentos ricos em ácidos graxos da série ômega- 6), açúcares refinados (com elevado teor de monossacarídeos e dissacarídeos) e proteínas, e com e contendo reduzido teor frutas e vegetais, implicam, potencialmente, no risco variável de desenvolver DIIs (Hou, Abraham & El-Serag, 2011).

Por outro lado, uma dieta rica em frutas e vegetais, rica em ácidos graxos ômega-3 e baixo teor de ácidos graxos ômega-6 tem sido associada a um risco reduzido de desenvolvimento de DC ou RCU (Forbes et al., 2017). Ainda em relação aos açúcares, os FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides and Polyols/ Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis fermentáveis) têm rápida fermentação e, a passagem dessas substâncias pode levar ao aumento da permeabilidade intestinal, que é fator predisponente à DII em hospedeiro geneticamente suscetível (Knight- Sepulveda, 2015). No tocante à maior ingestão de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa, da série ômega-3, está associada a menor risco de desenvolvimento de RCU. Em contrapartida, a elevada ingestão de ácidos graxos insaturados *trans*, consumidos em longo prazo, tem sido associado ao aumento da incidência RCU (Ananthakrishnan, 2014). Dietas ricas em gordura saturada podem aumentar a permeabilidade instestinal bem como causar alterações na microbiota, resultando em inflamação sistêmica (Strober & Fuss 2011).

Evidências científicas indicam que a alteração na composição microbiana induzida por alterações na dieta, ocorre de forma acelerada (Walker et al., 2011, David et al., 2014). Como exemplo, é oportuno evidenciar que uma dieta com alto teor de proteínas animais e gorduras e baixo teor de carboidratos, semelhante à dieta ocidental, consumidas por longos períodos, foram associadas a um aumento de *Bacteroides* (Wu et al., 2011).

3.3 Padrões de Citocinas na Retocolite Ulcerativa

O sistema imunológico é composto por dois elementos, imunidade inata e adaptativa, que agem de maneira diferente e são representados por diferentes populações de células (Murphy & Weaver, 2017). Na imunidade inata, o reconhecimento dos patógenos é feito de maneira inespecífica e as células envolvidas nesse tipo de resposta (neutrófilos e outros tipos de granulócitos, macrófagos, células *NK*, células linfóides inatas e mastócitos) respondem rapidamente ao estímulo do antígeno (Geremia et al., 2014). Compõem o sistema imunológico inato o muco e barreira epitelial, macrófagos, monócitos, neutrófilos, CDs, células *NK*, eosinófilos e basófilos (Peterson & Artis, 2014).

Quanto à imunidade adaptativa, esta depende do reconhecimento preciso de antígenos por meio de células B ou receptores de células T, sendo portanto, este tipo de resposta mais lento, comparado à imunidade inata, na qual as fases de iniciação e efetoras podem ser separadas por semanas ou até anos, dependendo da próxima estimulação antigênica. A comunicação entre imunidade inata e adaptativa é realizada por macrófagos e CDs, atuando como células apresentadoras de antígenos (APCs), por sua capacidade de secretar citocinas que estimulam as células imunes inatas e apresentar antígenos às células T no cenário das moléculas de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II (Murphy & Weaver, 2017).

Apesar dos macrófagos constituírem um grupo demasiadamente heterogêneo de células imunes (Murray et al., 2014), foram identificadas dois subgrupos principais. Os macrófagos classicamente ativados, M1, que representam o subconjunto de macrófagos pró-inflamatórios impulsionados pela exposição ao interferon γ , GM-CSF e / ou LPS, um componente principal da parede de bactérias gram-negativas. Após a estimulação, há a produção de níveis elevados de citocinas, como TNF α , IL 1b, IL 12, IL 18 e IL 23, quimiocinas (CXCL9, CXCL10), espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e estão envolvidas na condução de células Th1 e respostas imunes mediadas por células Th17. Por outro lado, macrófagos M2 imunorreguladores ou “macrófagos alternativamente ativados” são induzidos por IL 4 ou IL 13, como também por glicocorticóides e TGF β , secretam grandes quantidades de IL 10 e quimiocinas (CCL17, CCL22, CCL24), que manifestam expressão elevada de receptores do tipo sequestrador e manose e podem regular a ativação das células Th2 (Davies et al., 2013). De acordo com Francescone et al.(2015) o desenvolvimento, crescimento, ativação e função das células imunes inatas e adaptativas são controlados em grande parte por citocinas.

As citocinas são um componente integral das respostas imunes adaptativas e inatas. As vias de sinalização desencadeadas pelo engajamento de citocinas com seus receptores específicos da superfície celular têm sido amplamente estudadas e proporcionaram uma profunda compreensão dos mecanismos intracelulares que traduzem a exposição das células às citocinas e a uma resposta biológica coordenada, bem como o desenvolvimento de mecanismos refinados para evitar respostas excessivas às citocinas (Alexander & Hilton, 2004).

De acordo com Zoeten & Fuss (2017) no universo da cascata imunológica, as citocinas contribuem de maneira importante para a determinação da natureza da resposta imune, podendo atuar de diferentes formas, como moléculas pró (IL 1, IL 6, TNF α) ou anti-inflamatórias (IL 4, IL 5, IL 10, TGF β). São capazes de afetar a síntese ou secreção de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, leucotrienos, fator de ativação de plaquetas e prostaglandinas. Sendo assim, é importante a compreensão da necessidade das respostas pró e anti-inflamatórias, para a defesa e manutenção da integridade da mucosa intestinal devido a este ambiente ser constantemente bombardeado com antígeno de alimentos, bactérias comensais e bactérias patogênicas.

As respostas das citocinas que caracterizam as DIIs são os principais elementos fisiopatológicos que regem o início, a evolução e, em última instância, a resolução dessas formas de inflamação (Strober & Fuss, 2011). Nas crises de DC ou RCU, a constante estimulação das células imunes intestinais resulta na secreção de dezenas de citocinas e quimiocinas que mediam múltiplas interações entre APCs (*Antigen-presenting cells* – Células apresentadoras de antígenos) e células linfóides, estromais e epiteliais responsáveis pelo desenvolvimento e persistência da inflamação local (Kmiec, Cyman & S'Lebioda, 2017).

Estudos nas últimas duas décadas forneceram uma descrição detalhada, embora ainda incompleta, da natureza dessas respostas, que são regidas na primeira linha de defesa pelos padrões de diferenciação de células T dominantes na doença. Na RCU, um processo de diferenciação tipo Th2 é primordial, o que resulta na expansão de células *NKT* que produzem IL 13 (e talvez IL 5). Esses padrões de citocinas específicos da doença dão origem a um segundo nível de citocinas que abrangem a divisão Th1 / Th17-Th2 e atuam como facilitadores e mediadores da inflamação. Estas citocinas incluem TNF α , IL 1 β , IL 6, bem como uma citocina mais recentemente estudada conhecida como TL1A (Strober & Fuss, 2011).

De forma tradicional a RCU era considerada uma doença mediada por células Th2, enquanto a ativação das células Th1 era mais comumente associada à DC. Entretanto, mais

recentemente, foi reconhecida uma sobreposição expressiva entre as duas vias, em conjunto com o papel auxiliar das células Th9, Th17 e Th22 e células reguladoras T (Treg) (Caza & Landas, 2015).

As células Th1 são produzidas em resposta a patógenos intracelulares (incluindo parasitas, vírus e bactérias intracelulares) e orquestram a imunidade mediada por células e reações da hipersensibilidade tardia, induzindo a liberação de IFN γ e IL 12, que ativa um fator de transcrição conhecido como STAT1 (transdutor de sinal e ativador da transcrição-1), levando ainda à ativação do fator de transcrição T- β (Raphael et al., 2015). As citocinas consideradas como assinatura da resposta Th1 são IFN γ , IL 2 e TNF α (Caza & Landas, 2015; Raphael et al., 2015).

As células Th2 auxiliam na ativação das células B e secretam IL 4 e IL 10 e participam na eliminação de microrganismos extracelulares e helmintos intestinais. A resposta mediada pelas células Th2 é induzido pela IL 4, produzida por células dendríticas, que ativa o STAT6, levando à ativação do fator de transcrição específico para a linhagem GATA-3, que tem como resultado a produção das citocinas de assinatura Th2: IL 4, IL 5, IL 13, IL 21 e IL 25. As citocinas das respostas Th2 inibem o desenvolvimento de células Th1 e aumentam a resposta imune inata através da ativação de macrófagos (Caza & Landas, 2015, Raphael et al., 2015).

No que se refere às células Th9, estão relacionadas à proteção contra infecções intestinais causadas por helmintos e possivelmente contra o câncer (Schmitt, Klein & Bopp, 2014). O desenvolvimento deste tipo celular possui similaridade com o das células Th2, contudo, demandam para maturação além da IL 4, o TGF β . As citocinas de assinatura secretadas pelas células Th9 são a IL 9 e IL 10 (Raphael et al., 2015, Schmitt, Klein & Bopp, 2014). Apesar de ainda não estar bem estabelecido o papel das células Th9 nos processos fisiológicos e patológicos em humanos, (Ueno, Banchereau & Vinuesa, 2015), já foi demonstrado que pacientes alérgicos têm elevação sanguínea de células Th9 no sangue, e que a IL 9 pode agir como uma citocina pró-inflamatória e que ativa as células Th17 (Schmitt & Ueno, 2015).

Quanto às células Th17 exercem importante papel na proteção do hospedeiro contra infecções bacterianas e fúngicas nas superfícies mucosas, no entanto, ao secretar como citocina única a IL 17, pode desempenhar diferentes papéis na infecção e imunidade. Quando IL 6, IL 23 e TGF β estão presentes no meio inflamatório, juntamente com a ausência de IL 4 ou IL 12 (citocinas promotoras das respostas Th2 e Th1, respectivamente), é estimulada a produção de células Th17. A IL 6 ativa o STAT3, que induz o fator de transcrição ROR γ t,

levando à produção de citocinas Th 17 (Caza & Landas, 2015, Raphael et al., 2015). Neste processo também há participação do TGF β e de outros ativadores de STAT3, a IL 21 e IL 23 (Zhu & Qian, 2012). A IL 17 pertence a uma família de citocinas pró-inflamatórias que inclui IL 17A-F com IL 17, comumente referida como IL 17 e IL 22 protetora epitelial (Singh et al., 2014).

As células Th22 tem envolvimento no reparo e proteção de feridas contra infecções bacterianas, virais e fúngicas nas superfícies epiteliais, como pele e trato gastrointestinal (Raphael et al., 2015, Dudakov, Hanash & Van Den Brink, 2015). Apesar de serem fenotipicamente e funcionalmente relacionado às células Th17, possuem baixo nível de fator de transcrição ROR γ t, cuja expressão é fundamental para o desenvolvimento de Th17. O desenvolvimento de células Th22 é induzido pela IL 6 e TNF, que ativam STAT3 e receptor de aril-hidrocarboneto (AHR). Secretam a IL 22, citocina de assinatura, IL 13, fator de crescimento de fibroblastos, quimiocinas e TNF. As células Th22 podem secretar IL 22 na ausência de IFN γ ou IL-17, os quais são necessários para a produção de IL 22 pelas células Th1 e Th17 (Raphael et al., 2015, Dudakov, Hanash & Van Den Brink, 2015). Além disso, o TGF β , importante para a geração de células Th17, inibe a expressão de IL 22 (Schmitt & Ueno, 2015).

O Quadro 1 traz uma síntese das citocinas “assinatura” secretadas pelas células Th1, Th2, Th9, Th17 e Th22, que são secretadas na mucosa intestinal e estão envolvidas na resposta inflamatória da RCU e DC.

Quadro 1: Caracterização de citocinas secretadas pelas células Th1, Th2, Th9, Th17 e Th22 em pacientes com DIIs.

CITOCINA	CÉLULAS SECRETORAS	RECEPTORES	CÉLULAS-ALVO	ATIVIDADE
IFN γ	Células T e NK, CDs, ILC1s, neutrófilos, IELs	IFNGR1 (CD119), IFNGR2	Macrófagos, células B, células Th17 e Th2	Ativa linfócitos, macrófagos e células endoteliais, aumenta a expressão das moléculas do MHC classe I e II, aumenta o processamento de antígenos, suprime as células Th17 e Th2, promove a migração de neutrófilos
IL 2	Células B e T citotóxicas	CD25	Células T	Diferenciação das células NK, TCD4 ⁺ manutenção das Treg,
TNF α	Macrófagos, células NK e T	TNFRSF1 (CD120a), TNFRSF2 (CD120b)	Células endoteliais e neutrófilos epiteliais e neutrófilos	Promove inflamação, ativação de células endoteliais e neutrófilos. Induz apoptose de células do epitélio intestinal e perda de integridade do epitélio intestinal
IL 4	Células T, mastócitos, ILC2s	IL 4Ra (CD124) CD132 (Yc1)	Células B e T, macrófagos	Ativa células B, inibidor de IgE, induz a diferenciação e proliferação de células Th2
IL 5	Células Th2	IL 5R	Mastócitos, eosinófilos e células NK	Ativa os eosinófilos para diferenciação e proliferação
IL 13	Células Th2, TCD4 ⁺ , T CD8 ⁺ , mastócitos, eosinófilos e basófilos	IL 4R α e IL 13R α 1	Células B, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais	Induz a proliferação e síntese de IgE; estimulação de fibroblastos e macrófagos para a síntese de colágeno
IL 21	Células Th2 e Th17	IL 21R (CD360), CD132 (Yc1)	Células B, T e NK	Induz a proliferação de células B, T e NK
IL 25	Células Th2 e mastócitos	IL-17BR	Linfócitos	Induz a produção de IL 4, IL 5, IL 8 e IL 13
IL 9	células Th9	IL 9R, CD132 (Yc1)	mastócitos, células ILC2s e Th2	Aumenta a atividade dos mastócitos, estimula as células Th2 e ILC2
IL 10	Macrófagos, células dendríticas, células B, Th2 e Tregs	IL 10Ra (CD210) IL 10Rbc (IL 10R2)	Macrófagos e células dendríticas	Supressão de funções de macrófagos e células dendríticas, inibe a síntese de muitas citocinas
IL 17	Células Th17, NK e CD8, neutrófilos, ILC3s	IL 17AR (CD217) IL 17FR	Macrófagos, células endoteliais e epiteliais	Citocina pró-inflamatória, induz a produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos por epitélios, células endoteliais e fibroblastos
IL 22	Células Th1, Th17 e Th22, ILC3s	IL 22Rac + IL 10Rbc1 (IL 22R1 + IL 10R2)	Células epiteliais, hepatócitos e fibroblastos	Estimula a proliferação epitelial e produção de peptídeos antimicrobianos, produção de proteínas da fase aguda, intermediário entre inflamação e alterações metabólicas

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

A interleucina 2 (IL 2) é uma glicoproteína de 14 a 17kD que se enovela em uma proteína globular contendo quatro α -hélices. É um fator de crescimento, sobrevivência e diferenciação para linfócitos T e tem papel principal na regulação da resposta das células T por suas ações na célula T reguladora (Treg). A IL 2 também promove a proliferação e diferenciação das células NK (Ma, Koka & Burkett, 2006). Esta interleucina é fundamental para a manutenção de células Treg e para a diferenciação de células TCD4+ em subconjuntos de células Tefetoras. Para as células TCD8+, sinais de IL 2 otimizam tanto a geração de células Tefetoras quanto a diferenciação em células de memória (Boyman & Sprent, 2012).

A interleucina 4 (IL 4) é um membro da família das citocinas com quatro α -hélices, e suas principais fontes celulares são os linfócitos T CD4+ do subgrupo TH2 e mastócitos ativados, sendo o principal estímulo para a produção de anticorpos IgE e para a diferenciação de células TH2, de células T auxiliares CD4+ *naives*. É a citocina característica do subgrupo Th2, e age tanto como citocina indutora quanto efetora destas células (Guo, Hu-Li & Paul, 2005). Esta citocina inibe a diferenciação de células Th1, induz a proliferação e diferenciação de células B, aumenta a expressão de MHC-II, possibilitando maior ativação de Th2 (Sato et al., 1993). Juntamente com a IL 13 contribui para uma forma alternativa de ativação de macrófagos que é distinta da resposta dos macrófagos ao IFN- γ (Kakar, 2015).

Integrando as citocinas envolvidas na resposta inflamatória nas DIIs, destaca-se ainda a interleucina 6 (IL 6) que é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos, sendo também estimulada por outras citocinas, e considerada de ação pró-inflamatória, participando nas respostas imune inata e adaptativa (Souza et al., 2008). Secretada por células T e macrófagos, a IL 6 tem-se mostrado importante na patogênese das DII e como mediadora da resposta de fase aguda (Atreya & Neurath, 2005) ao induzir a liberação de proteínas de fase aguda no fígado, como a Proteína C Reativa (PCR) (Becker et al., 2004). Ressalta-se ainda que esta interleucina modula a resistência das células T contra a apoptose, induz a ativação de células T efetoras e controla o equilíbrio entre as células Tregs e células Th17, promovendo ambiente pró-inflamatório em que as respostas Tregs são suprimidas (Neurath & Finotto, 2011, Kimura & Kishimoto, 2010). A produção de IL 6 dependente de microbiota em linfócitos intraepiteliais, também promove a função de barreira e a secreção de muco através da sinalização STAT3 em células epiteliais intestinais (Kuhn et al., 2018)

A interleucina 13 (IL 13) é um membro da família das citocinas com quatro α -hélices, e possui importante similaridade estrutural a IL 4, agindo em conjunto com esta, na produção de efeitos biológicos associados à inflamação alérgica (Brombacher, 2000). É uma citocina

imunorreguladora secretada predominantemente por células Th2 ativadas (Hershey, 2003), principalmente por células T auxiliares CD4⁺, entretanto, pode ser produzida por outros tipos de células, incluindo T CD8⁺ e células NKT, especialmente nas fases iniciais das respostas alérgicas. Esta interleucina promove fibrose, como parte da fase de reparação tecidual dos estados inflamatórios crônicos, pela estimulação de fibroblastos e macrófagos para a síntese de colágeno (Heller et al., 2005). A IL 13 é um mediador crítico da inflamação alérgica e contribui diretamente para a hiperreatividade das vias aéreas (Hershey, 2003).

O fator de necrose tumoral (TNF) é o principal mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias gram-negativas e outros microorganismos infecciosos e, é responsável por complicações sistêmicas de infecções graves. É também chamado de TNF α , para distingui-lo do TNF β (linfotóxina). O TNF α é sintetizado nos fagócitos mononucleares ativados, embora células T estimuladas por antígenos, células NK e mastócitos também possam secretá-lo. As principais ações biológicas do TNF α são o estímulo e recrutamento de neutrófilos e monócitos para locais de infecção e ativar essas células afim de eliminar microorganismos por ações nas células endoteliais e leucócitos (Alexander & Hilton, 2004).

Nas DIIs o TNF α exerce diversas funções pró-inflamatórias na mucosa intestinal inflamada. Essa citocina induz hipervascularização e angiogênese, estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e de células T. Induz a diferenciação das células estromais em miofibroblastos e promove a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs). Essas últimas são enzimas que promovem a degradação tecidual e induzem a apoptose dos enterócitos por digestão da membrana basal. Portanto, o TNF α liga as respostas imune inata e adaptativa, com importância crucial na patogênese das DIIs. (Biancheri et al, 2013; MacDonald et al., 2012; Neurath, 2014).

Com efeito antiinflamatório, a interleucina 10 (IL 10) é um membro de uma família de citocinas díméricas ligadas não-covalentemente, cada cadeia da qual contém um domínio com um feixe de seis hélices que se intercala com o da outra cadeia. É um inibidor de macrófagos e células dendríticas ativadas e dessa forma, está envolvida no controle das reações da imunidade natural e da mediada por células (Donath & Shoelson, 2011). Dentre as ações biológicas destaca-se a inibição da produção de IL 12 por macrófagos e células dendríticas ativadas, estímulo crítico para a produção de IFN- γ , agindo como inibidor de sua produção. Também inibe a expressão de co-estimuladores e de moléculas de MHC-II em macrófagos e células dendríticas, agindo na inibição da ativação das células T e finalização das reações de imunidade mediada por células.

4. Considerações Finais

A retocolite ulcerativa classicamente apresentava-se como uma doença inflamatória mediada por células Th2, que tem como citocinas características a IL 4, IL 5, IL 13, IL 21 e IL 25, entretanto evidências recentes reconheceram a existência de significativa acomodação entre ativação de células Th2 e Th1(IFN γ , IL 2 e TNF α) e ainda a participação coadjuvante de células Th9, Th17, Th22 e células T reguladoras. A diferenciação tipo Th2 resulta no aumento de células *NKT* que produzem IL 13 e possivelmente IL 5. A IL 13 e as células *NKT* parecem ter um papel fundamental na patogênese da RCU, sendo a IL 13 particularmente importante por exercer funções citotóxicas contra células epiteliais, incluindo indução de apoptose e alteração da composição protéica das junções comunicantes, alterando a barreira epitelial e permeabilidade intestinal. Este padrão de citocinas induz, num segundo momento, a diferenciação de células Th1/Th17- Th2, com a síntese de TNF α , IL 1 β , IL 6, que atuam como facilitadores e mediadores da inflamação. A importância do conhecimento do perfil de citocinas característico da retocolite ulcerativa reside na maior compreensão dos elementos fisiopatológicos desta DII bem como embasar com maior solidez a escolha do tratamento destas patologias, considerando que os casos mais graves desta doença são tratados com a utilização de anticorpos monoclonais, que tem como alvo elementos específicos, como as citocinas.

Referências

- Ahluwalia, B., Moraes, L., Magnusson, M. K., & Öhman, L. (2018). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 53(4), 379–389. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>
- Akram, W., Garud, N., & Joshi, R. (2019). Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease. *Drug discoveries & therapeutics*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01000>
- Alexander, W. S., & Hilton, D. J. (2004). The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annual review of immunology*, 22, 503–529. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.091003.090312>

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 63(5), 776–784. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305304>

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Song, M., Higuchi, L. M., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2015). Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *International journal of epidemiology*, 44(6), 1995–2005. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv301>

Atreya, R., & Neurath, M. F. (2005). Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 28(3), 187–196. <https://doi.org/10.1385/CRIAI:28:3:187>

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet (London, England)*, 369(9573), 1641–1657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60751-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60751-X)

Becker, C., Fantini, M. C., Schramm, C., Lehr, H. A., Wirtz, S., Nikolaev, A., Burg, J., Strand, S., Kiesslich, R., Huber, S., Ito, H., Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Kishimoto, T., Galle, P. R., Blessing, M., Rose-John, S., & Neurath, M. F. (2004). TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*, 21(4), 491–501. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.020>

Bernardo, David. (2013). Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(5), 279-290. <https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000500006>

Bernstein, C. N., & Forbes, J. D. (2017). Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Inflammatory intestinal diseases*, 2(2), 116–123. <https://doi.org/10.1159/000481401>

Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., Gearry, R., Goh, K. L., Hamid, S., Khan, A. G., LeMair, A. W., Malfertheiner, Ouyang, Q., Rey, J. F.,

Sood, A., Steinwurz, F., Thomsen, O. O., Thomson, A., & Watermeyer, G. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory bowel diseases*, 16(1), 112–124. <https://doi.org/10.1002/ibd.21048>

Biancheri, P., Di Sabatino, A., Corazza, G. R., & MacDonald, T. T. (2013). Proteases and the intestinal barrier. *Cell Tissue Res*, 351, 269-280.

Boyman, O., & Sprent, J. (2012). The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 12(3), 180–190. <https://doi.org/10.1038/nri3156>

Brenchley, J. M., & Douek, D. C. (2012). Microbial translocation across the GI tract. *Annual review of immunology*, 30, 149–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075001>

Brombacher, F. (2000). *The role of interleukin-13 in infectious diseases and allergy*. *BioEssays*, 22(7), 646–656. doi:10.1002/1521-1878(200007)22:7<646:aid-bies7>3.0.co;2-9

Bull, M. J., & Plummer, N. T. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 13(6), 17–22.

Burisch, J., & Munkholm, P. (2015). The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(8), 942–951. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>

Calabrese, E., Yanai, H., Shuster, D., Rubin, D. T., & Hanauer, S. B. (2012). Low-dose smoking resumption in ex-smokers with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(7), 756–762. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.12.010>

Cavalcante, R. M. S., Lima, M. M., Parente, J. M. L. & Nogueira, N. N. (2019). O aumento das doenças inflamatórias intestinais no Brasil: uma breve reflexão. *Revista Nutrição em Pauta*, 27(158), 5-10.

Castellanos, J. G., & Longman, R. S. (2019). The balance of power: innate lymphoid cells in tissue inflammation and repair. *The Journal of clinical investigation*, 129(7), 2640–2650. <https://doi.org/10.1172/JCI124617>

Caza, T., & Landas, S. (2015). Functional and Phenotypic Plasticity of CD4(+) T Cell Subsets. *BioMed research international*, 2015, 521957. <https://doi.org/10.1155/2015/521957>

Chassaing, B., & Gewirtz, A. T. (2014). Pathobiont hypnotises enterocytes to promote tumour development. *Gut*, 63(12), 1837–1838. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306890>

Chua, H. H., Chou, H. C., Tung, Y. L., Chiang, B. L., Liao, C. C., Liu, H. H., & Ni, Y. H. (2018). Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*, 154(1), 154–167. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.006>

Cleynen, I., & Vermeire, S. (2015). The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. *Current opinion in gastroenterology*, 31(6), 456–463. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000215>

Cosnes J. (2016). Smoking and Diet: Impact on Disease Course?. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 34(1-2), 72–77. <https://doi.org/10.1159/000442930>

Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, 365(18), 1713–1725. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>

Davies, L. C., Jenkins, S. J., Allen, J. E., & Taylor, P. R. (2013). Tissue-resident macrophages. *Nature immunology*, 14(10), 986–995. <https://doi.org/10.1038/ni.2705>

DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1137–1150. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>

Diehl, G. E., Longman, R. S., Zhang, J. X., Breart, B., Galan, C., Cuesta, A., Schwab, S. R., & Littman, D. R. (2013). Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature*, 494(7435), 116–120. <https://doi.org/10.1038/nature11809>

Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>

Dudakov, J. A., Hanash, A. M., & van den Brink, M. R. (2015). Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual review of immunology*, 33, 747–785. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112123>

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>

Forbes, A., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stardelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E., & Bischoff, S. C. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(2), 321–347. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.027>

Francesconi, W., Sánchez-Alavez, M., Berton, F., Alboni, S., Benatti, C., Mori, S., Nguyen, W., Zorrilla, E., Moroncini, G., Tascetta, F., & Conti, B. (2016). The Proinflammatory Cytokine Interleukin 18 Regulates Feeding by Acting on the Bed Nucleus of the Stria Terminalis *Journal of Neuroscience*. 36 (18): 5170-5180.

Fumery, M., Singh, S., Dulai, P. S., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. J. (2018). Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice*

journal of the American Gastroenterological Association, 16(3), 343–356.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>

Fuss, I. J., Heller, F., Boirivant, M., Leon, F., Yoshida, M., Fichtner-Feigl, S., Yang, Z., Exley, M., Kitani, A., Blumberg, R. S., Mannon, P., & Strober, W. (2004). Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *The Journal of clinical investigation*, 113(10), 1490–1497.
<https://doi.org/10.1172/JCI19836>

Gasparini, R. G., Sasaki, L. Y., & Saad-Hossne, R. (2018). Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clinical and experimental gastroenterology*, 11, 423–429. <https://doi.org/10.2147/CEG.S176583>

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13(1), 3–10.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>

Glocker, E. O., Kotlarz, D., Boztug, K., Gertz, E. M., Schäffer, A. A., Noyan, F., Perro, M., Diestelhorst, J., Allroth, A., Murugan, D., Hätscher, N., Pfeifer, D., Sykora, K. W., Sauer, M., Kreipe, H., Lacher, M., Nustede, R., Woellner, C., Baumann, U., Salzer, U., ... Klein, C. (2009). Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *The New England journal of medicine*, 361(21), 2033–2045.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907206>

Gradel, K. O., Nielsen, H. L., Schønheyder, H. C., Ejlersen, T., Kristensen, B., & Nielsen, H. (2009). Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, 137(2), 495–501.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.001>

Greuter, T., & Vavricka, S. R. (2019). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(4), 307–317. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1574569>

Guo, L., Hu-Li, J., & Paul, W. E. (2005). Probabilistic regulation of IL-4 production. *Journal of clinical immunology*, 25(6), 573–581. <https://doi.org/10.1007/s10875-005-8218-5>

Harley, I. T., & Karp, C. L. (2012). Obesity and the gut microbiome: Striving for causality. *Molecular metabolism*, 1(1-2), 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.07.002>

Harmsen, H. J., & de Goffau, M. C. (2016). The Human Gut Microbiota. *Advances in experimental medicine and biology*, 902, 95–108. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_7

Hart, A. L., Al-Hassi, H. O., Rigby, R. J., Bell, S. J., Emmanuel, A. V., Knight, S. C., Kamm, M. A., & Stagg, A. J. (2005). Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 129(1), 50–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.013>

Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., Mankertz, J., Gitter, A. H., Bürgel, N., Fromm, M., Zeitz, M., Fuss, I., Strober, W., & Schulzke, J. D. (2005). Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*, 129(2), 550–564. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.002>

Heller, F., Fromm, A., Gitter, A. H., Mankertz, J., & Schulzke, J. D. (2008). Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal immunology*, 1 Suppl 1, S58–S61. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.46>

Hershey G. K. (2003). IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111(4), 677–691. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1333>

Hevia, A., Delgado, S., Sánchez, B., & Margolles, A. (2015). Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Frontiers in microbiology*, 6, 1285. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01285>

Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of gastroenterology*, 106(4), 563–573. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.44>

Iannitti, T., & Palmieri, B. (2010). Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 29(6), 701–725. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.05.004>

Kakar, S. Cytokines evolution: Role in various diseases, *Current Medicine Research and Practice*, (2015).5(4),176-182,<https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2015.07.002>

Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307–317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>.

Kimura, A., & Kishimoto, T. (2010). IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European journal of immunology*, 40(7), 1830–1835. <https://doi.org/10.1002/eji.201040391>

Kmieć, Z., Cyman, M., & Ślebioda, T. J. (2017). Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. *Advances in medical sciences*, 62(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.09.001>

Knight-Sepulveda, K., Kais, S., Santaolalla, R., & Abreu, M. T. (2015). Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 511–520.

Kostic, A. D., Xavier, R. J., & Gevers, D. (2014). The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146(6), 1489–1499. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>

Kronman, M. P., Zaoutis, T. E., Haynes, K., Feng, R., & Coffin, S. E. (2012). Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 130(4), e794–e803. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3886>

Kuhn, K. A., Schulz, H. M., Regner, E. H., Severs, E. L., Hendrickson, J. D., Mehta, G., Whitney, A. K., Ir, D., Ohri, N., Robertson, C. E., Frank, D. N., Campbell, E. L., & Colgan,

S. P. (2018). Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Mucosal immunology*, 11(2), 357–368. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.55>

Lee, T. C., Huang, Y. C., Lu, Y. Z., Yeh, Y. C., & Yu, L. C. (2018). Hypoxia-induced intestinal barrier changes in balloon-assisted enteroscopy. *The Journal of physiology*, 596(15), 3411–3424. <https://doi.org/10.1113/JP275277>

Lepage, P., Leclerc, M. C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H. M., Raes, J., Ehrlich, D., & Doré, J. (2013). A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*, 62(1), 146–158. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>

Leppkes, M., Ganslmayer, M., Strauss, R., & Neurath, M. F. (2015) Toxic megacolon. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 110(7), 500–505

Lima Martins, A., Volpato, R. A., & Zago-Gomes, M. (2018). The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC gastroenterology*, 18(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0822-y>

Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*, 18(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>

Lindemans, C. A., Calafiore, M., Mertelsmann, A. M., O'Connor, M. H., Dudakov, J. A., Jenq, R. R., Velardi, E., Young, L. F., Smith, O. M., Lawrence, G., Ivanov, J. A., Fu, Y. Y., Takashima, S., Hua, G., Martin, M. L., O'Rourke, K. P., Lo, Y. H., Mokry, M., Romera-Hernandez, M., Cupedo, T., & Hanash, A. M. (2015). Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature*, 528(7583), 560–564. <https://doi.org/10.1038/nature16460>

Loftus, E. V.(2014) Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease In: GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology: 2th Ed. Wiley Blackwell. 273-284.

Lu, C., Zhao, X., Lai, M. A., Lopez-Yglesias, A. H., Quarles, E. K., Lo, C., & Smith, K. D. (2016) Commensal *E. coli* induced colonization resistance against mucosal *Salmonella* infection. *Am Assoc Immunol.* 196(Supp.1):.66–71.

Lunney, P. C., Kariyawasam, V. C., Wang, R. R., Middleton, K. L., Huang, T., Selinger, C. P., Andrews, J. M., Katelaris, P. H., & Leong, R. W. (2015). Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/apt.13239>

Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *The New England journal of medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

Ma, A., Koka, R., & Burkett, P. (2006). Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis. *Annual review of immunology*, 24, 657–679. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090727>

Mai, V., & Draganov, P. V. (2009). Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World journal of gastroenterology*, 15(1), 81–85. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.81>

McGovern, D. P., Kugathasan, S., & Cho, J. H. (2015). Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 149(5), 1163–1176.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.001>

McIlroy, J., Ianiro, G., Mukhopadhy, I., Hansen, R., & Hold, G. L. (2018). Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(1), 26–42. <https://doi.org/10.1111/apt.14384>

Miyoshi, J., & Chang, E. B.(2017). The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res.* 179, 38–48.

Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J., & Jess, T. (2015). Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *The American journal of gastroenterology*, *110*(4), 564–571. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.50>

Monteleone, G., Caruso, R., & Pallone, F. (2013). Targets for new immunomodulation strategies in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. *Autoimmun.* *13*, 11–1413.

Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdts, S., Gordon, S., Hamilton, J. A., Ivashkiv, L. B., Lawrence, T., Locati, M., Mantovani, A., Martinez, F. O., Mege, J. L., Mosser, D. M., Natoli, G., Saeij, J. P., Schultze, J. L., Shirey, K. A., Sica, A., & Wynn, T. A. (2014). Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, *41*(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>

Murphy, K., & Weaver, C. *Janeway's immunobiology*. 9th ed. Garland Science; 2017.

Neufert, C., Becker, C., Türeci, Ö., Waldner, M. J., Backert, I., Floh, K., Atreya, I., Leppkes, M., Jefremow, A., Vieth, M., Schneider-Stock, R., Klingler, P., Greten, F. R., Threadgill, D. W., Sahin, U., & Neurath, M. F. (2013). Tumor fibroblast-derived epiregulin promotes growth of colitis-associated neoplasms through ERK. *The Journal of clinical investigation*, *123*(4), 1428–1443. <https://doi.org/10.1172/JCI63748>

Neurath, M. F., & Finotto, S. (2011). IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine & growth factor reviews*, *22*(2), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.02.003>

Neurath M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Immunology*, *14*(5), 329–342. <https://doi.org/10.1038/nri3661>

Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *14*(10), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>

Niess, J. H., Brand, S., Gu, X., Landsman, L., Jung, S., McCormick, B. A., Vyas, J. M., Boes, M., Ploegh, H. L., Fox, J. G., Littman, D. R., & Reinecker, H. C. (2005). CX3CR1-mediated

dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5707), 254–258. <https://doi.org/10.1126/science.1102901>

Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Jr, Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., Colombel, J. F., & Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630–649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies, *Lancet* 390(10114), 2769–2778, 2018.

O'Keeffe, M., Mok, W. H., & Radford, K. J. (2015). Human dendritic cell subsets and function in health and disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 72(22), 4309–4325. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2005-0>

Oliveira, F. M., Emerick, A. P. C., & Soares, E. G. (2010) Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Cien. Saude Colet.* 15(1),1031-1037.

Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 380(9853), 1606–1619. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)

Parente, J. M., Coy, C. S., Campelo, V., Parente, M. P., Costa, L. A., da Silva, R. M., Stephan, C., & Zeitune, J. M. (2015). Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World journal of gastroenterology*, 21(4), 1197–1206. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1197>

Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature reviews. Immunology*, 14(3), 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>

Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338. doi:10.1038/ajg.2015.233

Prorok-Hamon, M., Friswell, M. K., Alswied, A., Roberts, C. L., Song, F., Flanagan, P. K., Knight, P., Codling, C., Marchesi, J. R., Winstanley, C., Hall, N., Rhodes, J. M., & Campbell, B. J. (2014). Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ Escherichia coli expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut*, 63(5), 761–770. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304739>

Quigley, E. M. (2011). Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Current opinion in pharmacology*. 11(6), 593-603. 10.1016/j.coph.2011.09.010.

Raphael, I., Nalawade, S., Eagar, T. N., & Forsthuber, T. G. (2015). T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*, 74(1), 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>

Reuter, B. K., & Pizarro, T. T. (2009). Mechanisms of tight junction dysregulation in the SAMP1/YitFc model of Crohn's disease-like ileitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165, 301–307. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04035.x>

Sato, T. A., Widmer, M. B., Finkelman, F. D., Madani, H., Jacobs, C. A., Grabstein, K. H., & Maliszewski, C. R. (1993). Recombinant soluble murine IL-4 receptor can inhibit or enhance IgE responses in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 150(7), 2717–2723.

Satoh-Takayama, N., Serafini, N., Verrier, T., Rekiki, A., Renauld, J. C., Frankel, G., & Di Santo, J. P. (2014). The chemokine receptor CXCR6 controls the functional topography of interleukin-22 producing intestinal innate lymphoid cells. *Immunity*, 41(5), 776–788. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.007>

Schmitt, E., Klein, M., & Bopp, T. (2014). Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends in immunology*, 35(2), 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.10.004>

Schmitt, N., & Ueno, H. (2015). Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current opinion in immunology*, 34, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.03.007>

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337–340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>

Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 105(12), 2687–2692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.398>

Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69–75. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139>

Singh, R. P., Hasan, S., Sharma, S., Nagra, S., Yamaguchi, D. T., Wong, D. T., Hahn, B. H., & Hossain, A. (2014). Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 13(12), 1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>

Sobieszcańska, B. A., Duda-Madej, A. B., Turniak, M. B., Franiczek, R., Kasprzykowska, U., Duda, A. K., Rzeszutko, M., & Iwańczak, B. (2012). Invasive properties, adhesion patterns and phylogroup profiles among *Escherichia coli* strains isolated from children with inflammatory bowel disease. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 21(5), 591–599.

Sonnenberg, G. F., & Artis, D. (2019). Novel connections and precision approaches. *Nature reviews. Immunology*, 19(2), 75–76. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0114-3>

Souza, J. R. M., Oliveira, R. T., Blotta, M. H. S. L., & Coelho, O. R. (2008). Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 90(2), 94-99. <https://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008000200004>

Stappenbeck, T. S., Rioux, J. D., Mizoguchi, A., Saitoh, T., Huett, A., Darfeuille-Michaud, A., Wileman, T., Mizushima, N., Carding, S., Akira, S., Parkes, M., & Xavier, R. J. (2011). Crohn disease: a current perspective on genetics, autophagy and immunity. *Autophagy*, 7(4), 355–374. <https://doi.org/10.4161/auto.7.2.13074>

Strober, W., & Fuss, I. J. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1756–1767. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.016>

Ueno, H., Banchereau, J., & Vinuesa, C. G. (2015). Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nature immunology*, 16(2), 142–152. <https://doi.org/10.1038/ni.3054>

Ungar, B., & Kopylov, U. (2016). Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology*, 29(3), 243–248. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0027>

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)

Van der Heide, F., Dijkstra, A., Weersma, R. K., Albersnagel, F. A., van der Logt, E. M., Faber, K. N., Sluiter, W. J., Kleibeuker, J. H., & Dijkstra, G. (2009). Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 15(8), 1199–1207. <https://doi.org/10.1002/ibd.20884>

Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M. D., Scott, P., Bergerat, A., Louis, P., McIntosh, F., Johnstone, A. M., Lopley, G. E., Parkhill, J., & Flint, H. J. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal* .5(2), 220–230.

Wallace, K. L., Zheng, L. B., Kanazawa, Y., & Shih, D. Q. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 20(1), 6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>

Wang, M. H., Fiocchi, C., Ripke, S., Zhu, X., Duerr, R. H., & Achkar, J. P. (2013). A novel approach to detect cumulative genetic effects and genetic interactions in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, *19*(9), 1799–1808. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828706a0>

Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, N.Y.)*, *334*(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>

Yu, L.C., Wei, S., & Ni, Y. (2017). Interplay between the gut microbiota and epithelial innate signaling in colitis-associated colon carcinogenesis. *Cancer Res Frontiers*. *3*(1),1–28.

Yu, L. C., Wang, J. T., Wei, S. C., & Ni, Y. H. (2012). Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, *3*(1), 27–43. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v3.i1.27>

Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, *20*(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

Zhu, S., & Qian, Y. (2012). IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clinical science (London, England : 1979)*, *122*(11), 487–511. <https://doi.org/10.1042/CS20110496>

Zigmond, E., Varol, C., Farache, J., Elmaliah, E., Satpathy, A. T., Friedlander, G., Mack, M., Shpigel, N., Boneca, I. G., Murphy, K. M., Shakhar, G., Halpern, Z., & Jung, S. (2012). Ly6C hi monocytes in the inflamed colon give rise to proinflammatory effector cells and migratory antigen-presenting cells. *Immunity*, *37*(6), 1076–1090. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.026>

Zoeten, E. F., & Fuss, I. J.(2017). Cytokines And Inflammatory Bowel Disease.In: Pediatric Inflammatory Bowel Disease , 31-43.. 10.1007/978-3-319-49215-5_3.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Regina Márcia Soares Cavalcante – 85%

Mayara Storel Beserra de Moura – 5%

Débora Cavalcante Braz – 5%

Nadir do Nascimento Nogueira– 5%