

PROBIÓTICOS NA TERAPIA NUTRICIONAL DA DOENÇA DE CROHN

PROBIOTICS IN CROHN'S DISEASE NUTRITIONAL THERAPY

GLEYSON MOURA DOS SANTOS. Nutricionista, Mestrando em Ciências e Saúde (PPGCS/UFPI), Pós-graduando em Fitoterapia Aplicada à Nutrição (UCAM).

VANESSA GERMANA CAMPELO FARIAS. Nutricionista, Pós-graduanda em Nutrição Materno Infantil (ESTÁCIO).

GLIANE SILVA BARBOSA. Acadêmica do curso de Bacharelado em Farmácia (UFPI).

RENATA CARVALHO NEIVA. Nutricionista.

MARIA CLARA PINTO ANDRADE. Nutricionista.

ENNYA CRISTINA PEREIRA DOS SANTOS DUARTE. Nutricionista. Mestre em Alimentos e Nutrição (PPGAN/UFPI), Pós-graduada em Nutrição Clínica e Funcional (FSA), Assessora Técnica do Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição Escolar (CECANE UFPI).

Universidade Federal do Piauí, Pró-reitora de Ensino de Pós-graduação, Campus Universitário Ministro Petrônio Portela – Bairro Ininga, Bloco 06. Teresina – PI, Brasil. CEP. 64049-550. E-mail: g_leyson_moura@hotmail.com

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica, de natureza recidivante e transmural, que afeta de forma segmentar qualquer área do trato gastrointestinal, principalmente o íleo e o cólon. O mecanismo exato por meio do qual a contaminação microbiana contribui para a doença de Crohn não está completamente explicado, embora vários processos tenham sido insinuados como coadjuvantes. Assim a suplementação com probióticos tem sido largamente estudada, uma vez que estes demonstram funções relevantes em condições de estresse oxidativo e inflamatório. Além disso, os probióticos reduzem a produção de mediadores inflamatórios, visto que são responsáveis por atuar em vias de sinalização celular e terem a capacidade de alterar o padrão de expressão de alguns genes. Nesse contexto, sabendo-se que a microbiota intestinal é um potencial alvo terapêutico para doenças inflamatórias do trato intestinal, este estudo objetivou avaliar os efeitos de probióticos no tratamento da doença de Crohn. Na presente revisão, são relatadas as ações dos probióticos na saúde humana. Os artigos com palavras-chave, probiótico, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal e saúde humana foram pesquisados de forma criteriosa nas bases de dados bibliográficas PubMed e Science Direct e as informações são resumidas nos artigos publicados em 2010-2017. Os estudos demonstram novas possibilidades de intervenção nutricional que buscam a diminuição da atividade inflamatória da doença com a utilização dos probióticos nos quais produzem ácidos graxos de cadeia curta, amenizam a intolerância à lactose, controlam a diarreia aguda, modulam a flora intestinal, a imunidade e melhoram a atividade clínica da doença e previnem as recidivas da mesma.

Palavras-chave: Probióticos. Doenças inflamatórias intestinais. Doença de Crohn.

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease of a relapsing and transmural nature that segmentally affects any area of the gastrointestinal tract, especially the ileum and colon. The exact mechanism by which microbial contamination contributes to Crohn's disease is not fully explained, although several processes have been hinted as coadjutants. Thus, probiotic supplementation has been widely studied, since they demonstrate relevant functions under conditions of oxidative and inflammatory stress. In addition, probiotics reduce the production of inflammatory mediators, since they are responsible for acting on cell signaling pathways and have the ability to alter the expression pattern of some genes. In this context, it is known that the intestinal microbiota is a potential therapeutic target for inflammatory diseases of the intestinal tract, this study aimed to evaluate the effects of probiotics in the treatment of Crohn's disease. In the present review, the actions of probiotics in human health are reported. The articles with key words, probiotic, Crohn's disease, inflammatory bowel disease and human health were researched carefully in the PubMed and Science Direct bibliographic databases and the information is summarized in articles published in 2010-2017. The studies demonstrate new possibilities of nutritional intervention that seek to reduce the inflammatory activity of the disease with the use of probiotics in which they produce short chain fatty acids, ameliorate lactose intolerance, control acute diarrhea, modulate intestinal flora, immunity and improve the clinical activity of the disease and prevent its recurrence.

Keywords: Probiotics. Inflammatory bowel diseases. Crohn's disease.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica (DII), de natureza recidivante e transmural, que afeta de forma segmentar qualquer área do trato gastrointestinal, principalmente o íleo e o cólon (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011; BAUMGART; SANDBORN, 2012; NEURATH, 2014). As manifestações clínicas gastrointestinais e extra intestinais associadas à doença são: diarreia, cólicas abdominais, febre, anemia, perda de peso, osteoporose, artropatias, pioderma gangrenoso e eritema nodoso. Em pelo menos 25% dos pacientes ocorrem manifestações extra intestinais (EPHGRAVE, 2007). A natureza prolongada da DC gera um grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, marcada por uma sobrecarga de terapias, hospitalizações e cirurgias (NEURATH, 2014; ANANTHAKRISHNAN, 2015).

A DC possui uma apresentação bastante característica, no qual seu acometimento se dá de forma segmentar, com áreas entrepostas, ou seja, é caracterizado por possuir segmentos saudáveis que separam os segmentos inflamados (BEYER, 2010). Em decorrência disto, as complicações da doença

incluem fibrose intestinal, estenoses e formação de fístula (ISKANDAR; CIORBA, 2012).

Os fatores de risco que mais se relacionam com a doença são a alimentação, tabagismo, utilização prolongada de anti-inflamatórios não esteroides, infecções intestinais e o uso de contraceptivos orais. No que tange a alimentação, existem alguns produtos alimentares que poderão conduzir a uma eventual inflamação intestinal. Os mecanismos, que estão envolvidos são o efeito antigênico direto, alteração na expressão dos genes, modulação dos mediadores inflamatórios, alterações na composição da flora entérica ou alterações na permeabilidade do intestino (HOU; ABRAHAM; EL-SERAG, 2011).

As doenças inflamatórias intestinais, dentre elas a DC, que apresenta a inflamação da mucosa intestinal como principal característica, contudo a sua origem ainda não é completamente elucidada. Evidências levam a crer na provável associação das doenças inflamatórias intestinais com vários fatores, que podem ser genéticos, imunológicos e de composição da microbiota (WEHKAMP et al., 2013).

Com relação à composição da microbiota, o mecanismo exato por meio do qual a contaminação microbiana contribui para a doença de Crohn não está completamente explicado, embora vários processos tenham sido insinuados como coadjuvantes. Um deles é a exclusão competitiva, em que o probiótico competiria com os patógenos por nutrientes (consumindo nutrientes específicos), impedindo sua ação transitoriamente. A exclusão competitiva poderia explicar a necessidade da administração continuada e as altas doses dos probióticos, para que seus efeitos sejam manifestados (COPPOLA; TURNES, 2004).

Assim a suplementação com probióticos tem sido largamente estudada, visto que eles podem demonstrar funções relevantes em condições de estresse oxidativo e inflamatório, a partir da redução da produção de mediadores inflamatórios por serem responsáveis por atuar em vias de sinalização celular e terem a capacidade de alterar o padrão de expressão de alguns genes (LATVALA et al., 2011).

Nesse contexto, sabendo-se que a microbiota intestinal é um potencial alvo terapêutico para doenças inflamatórias, dentre estas a DC, este estudo objetivou avaliar os efeitos de probióticos no tratamento da DC por meio de uma revisão de literatura.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, cujas buscas pelos artigos foram realizadas nas bases de dados bibliográficas PubMed e Science Direct, utilizando-se os seguintes descritores: probióticos, Doenças inflamatórias intestinais e doença de Crohn nos idiomas português e inglês, os quais foram verificados previamente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Após a finalização da busca pelos artigos nas bases de dados procedeu-se a exclusão de cartas ao editor, comentários, artigos duplicados artigos de revisão, em seguida realizou-se um refinamento destes estudos por meio da leitura dos resumos. Foram incluídos na revisão os artigos originais, indexados no período de janeiro de 2010 a agosto de 2017, realizados em humanos,

animais e culturas celulares e que descrevessem efeitos dos probióticos no tratamento da doença de Crohn.

Após esses procedimentos, prosseguiu-se com a análise integral dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, e definiu-se o número final de estudos a serem revisados.

3 RESULTADOS

A busca eletrônica nas bases de dados resultou na identificação inicial de 185 artigos. Após processo de triagem, e análise dos critérios de inclusão, apenas 05 artigos, que estão descritos no quadro 01, foram identificados como elegíveis para esta revisão.

Autor/Ano	Descrição do estudo	Evidências/Constatações
SHADNOUSH et al. (2015)	Ensaio clínico para investigar os efeitos do consumo de iogurte probiótico (Lactobacillus acidophilus La-5 e Bifidobacterium BB-12 com a concentração média de 10 ⁶ colônias unidades (CFU)/g de iogurte) na microbiota intestinal em pacientes com doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn ou colite ulcerativa) usando abordagens moleculares.	O consumo de iogurte probiótico por pacientes com doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerativa) pode ajudar a melhorar a função intestinal, aumentando o número de bactérias probióticas no intestino e no cólon. Porém ainda há necessidade de muito mais estudos.
FEDORAK et al. (2015)	Estudo prospectivo, duplo cego controlado por placebo para avaliar a eficácia de VSL#3 na manutenção da remissão no pós-operatório em pacientes com DC.	Os pacientes que receberam VSL#3 no prazo de 30 dias após a ressecção ileal e íleo anastomose não demonstraram redução na recorrência endoscópica estatisticamente significativa, mas houve diferença nos níveis de citocinas pró-inflamatórias da mucosa do cólon em comparação com os controles tratados com placebo. O tratamento precoce com VSL#3 teve um efeito maior que o tratamento tardio.

<p>BOURREILLE et al. (2013)</p>	<p>Estudo randomizado e controlado por placebo para avaliar os efeitos de <i>Saccharomyces boulardii</i> em pacientes com CD que sofreram remissão durante a terapia com esteróides ou aminosalicilatos.</p>	<p><i>Este estudo demonstrou que o Saccharomyces boulardii em uma dose diária de 1 g, embora seguro e bem tolerado, não mostrou nenhum efeito benéfico como um terapia preventiva em pacientes com DC moderadamente grave.</i></p>
<p>HUEBNER et al. (2011)</p>	<p>O potencial do probiótico <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (EcN) foi investigado para reduzir os recursos associados à patogenicidade AIEC em uma infecção previamente estabelecida com a cepa LF82 de referência AIEC em pacientes com doença de Crohn (CD)</p>	<p>Constatou-se que após ser administrado a ENC, encontraram-se alterações na secreção de citocinas, menos quantidade de ICAM-1 e IL-8. Desta forma produzindo um efeito anti-inflamatório, por modificação da expressão de citocinas e assim minimizando a lesão intestinal.</p>
<p>STEED et al. (2010)</p>	<p>Ensaio randomizado e duplo-cego controlado por placebo envolvendo 35 pacientes com doença de Crohn ativa, utilizando uma simbiótica que compreende <i>Bifidobacterium longum</i> e Synergy 1.</p>	<p>O consumo de simbióticos (<i>Bifidobacterium longum</i> e Synergy 1.) foi efetivo na melhora dos sintomas clínicos em pacientes com doença de Crohn ativa.</p>

Quadro 1 - Estudos que investigaram os efeitos da utilização de probióticos na doença de Crohn (DC)

Fonte: O autor

4 DISCUSSÃO

Os probióticos são microrganismos vivos presentes em alimentos como o iogurte e leites fermentados, que atuam na imunomodulação intestinal evitando a translocação bacteriana, favorecendo a recuperação da permeabilidade intestinal, suprimindo algumas cepas bacterianas e a produção de citocinas como o TNF- α , levando ao aumento da imunoglobulina A e da interleucina 10 (IL-10) (IOANNIDIS et al., 2011).

Os efeitos imunológicos dos probióticos que têm sido observados incluem aumento da secreção de interferon- γ em pacientes com alergia a leite de vaca e dermatite atópica, provavelmente em decorrência do desvio da resposta imunológica para um perfil TH1 (POHJAVUORI et al., 2004). Assim, a presença desses agentes no trato gastrointestinal poderia auxiliar no desenvolvimento de

uma resposta tolero gênica. Células precursoras hematopoiéticas CD34+ têm sido detectadas em número aumentado no sangue periférico de pacientes atópicos. Um estudo mostrou uma redução dessas células, além de melhora clínica dos sintomas nesses pacientes, após o uso de probióticos (MASTRANDREA et al., 2004).

Os probióticos possuem um efeito benéfico nas inflamações intestinais. Como principais mecanismos relacionados temos: a inibição do crescimento de patógenos microbianos, crescente aumento das junções epiteliais e modificação da permeabilidade intestinal, modulação da resposta imune do epitélio intestinal e das células imunes da mucosa, secreção de produtos antimicrobianos e decomposição de antígenos luminiais patogênicos (PENNER; FEDORAK; MADSEN, 2005; BAI; OUYANG, 2006).

As cepas mais utilizadas são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O uso de probióticos nas doenças inflamatórias intestinais tem sido estudado como uma possível forma de equilibrar a microbiota intestinal, contribuir com a terapia medicamentosa e manter a remissão da doença (IOANNIDIS et al., 2011).

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

A possibilidade de que a DC possa ser causada por um dano de mediação imune do intestino é sugerida pela natureza crônica e recorrente da inflamação e pela ocorrência de manifestações sistêmicas que estão associadas frequentemente com doenças autoimunes (RUBIN, 2006).

Sugere-se que as células da glia do sistema nervoso entérico em alguns casos podem atuar como células apresentadoras de antígenos juntamente com os linfócitos T, ativando a resposta imune adquirida por meio da indução da expressão de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (TAYLOR; KEELY, 2007). A inflamação crônica poderia ser o resultado do aumento da atividade agressiva de linfócitos efetores e citocinas pró-inflamatórias que superem os mecanismos de controle.

Outro mecanismo importante é a modulação da produção de mucina pela mucosa intestinal e a inibição da aderência, ataque e destruição do epitélio intestinal por organismos patogênicos (SANZ et al., 2004; RASTALL et al., 2005).

A nutrição tem papel importante na perspectiva de melhora do estado nutricional e clínico de pacientes com DC, atuando na modulação das respostas inflamatórias e imunológicas, além de fornecer o suporte energético para manutenção da vida. Assim, uma adequada assistência nutricional dos pacientes é imprescindível, uma vez que é comum o desenvolvimento de deficiências nutricionais resultantes da redução do apetite, da má absorção, e do próprio efeito secundário das medicações (DONNELLAN; YANN; LAL, 2013).

Os estudos mostram a possibilidade de intervenção nutricional que visem diminuir a atividade inflamatória da DC com o uso de nutrientes imunomoduladores, dentre os quais os probióticos se destacam (FLORA; DICHI, 2006).

Em estudo envolvendo 20 pacientes com Doença de Crohn, em atividade e de intensidade moderada, os pesquisadores observaram que o grupo que recebeu probiótico obteve uma redução nas quantidades de evacuações, dos

movimentos intestinais e diminuição na atividade da doença (PLEIN; HOTZ,1993).

Carol et al. (2006) ao estudarem os efeitos dos *Lactobacillus casei* em amostras de íleo obtidas em cirurgias de paciente com DC, observaram uma redução significativa de liberação de interleucina (IL) -6 e TNF- α , além de reduzir também significativamente o número de células T que exibem o receptor de IL-2 na lâmina própria. A expressão da proteína anti-apoptótica de Bcl-2 em linfócitos da lâmina própria também foi reduzida. O *Lactobacillus casei* reduz o número de linfócitos T ativados na lâmina própria da mucosa DC e a micro ecologia local equilibrada pode restaurar a homeostase imune.

A utilização de probióticos nas DII tem resultado no prolongamento do tempo de remissão em pacientes com DC (KRUIS et. al., 2004). Também atuam como coadjuvantes na terapia de manutenção. Os probióticos produzem efeitos benéficos na imunidade intestinal, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), amenizando a intolerância à lactose, controlam a diarreia aguda, melhoram a atividade clínica da doença e previnem as recidivas (FLORA e DICHI, 2006).

Nesse contexto, rematasse que um indivíduo com essa patologia deve ter uma alimentação equilibrada, variada e saudável, com a preocupação destes consumirem as calorias suficientes, proteínas e nutrientes essenciais, exercendo um papel importante na manutenção e indução da remissão da doença (CABRE; DOMENECH, 2012).

5 CONCLUSÃO

Embora a maioria dos estudos tenha estabelecido a importância dos probióticos para a DC, devido à eficácia dos mesmos no tratamento dessa enfermidade, como prolongando o tempo de remissão, reduzindo a lesão intestinal, modulando a flora intestinal e imunidade, ainda há necessidade de mais estudos para que todos os mecanismos sejam estabelecidos e para que sejam definidos quais os microrganismos possuem melhor eficácia. Assim espera-se que com a realização de mais estudos futuramente seja possível se estabelecer recomendações nutricionais para este imunomodulador.

REFERÊNCIAS

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 205-17, 2015.

BAI, A. P.; OUYANG, Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. **Postgraduate Medical Journal**, v. 82, p. 376-382, 2006.

BAMIAS, G. et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, n. 12, p. 895-904, 2005.

BAUMGART, D.C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **Lancet**. v. 3, n. 380(9853), p. 1590-605, 2012.

BELTRÁN, M. C. et al. Papel del sistema inmune en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales. **Gastroenterologia Latinoamericana**, v. 16, n. 3, p. 229-242, 2005.

BEYER, P. L. Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. In: MAHN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 689-695.

BOURREILLE, A. et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.11, n. 8, p. 982-987, 2013.

CABRE, E.; DOMENECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 29, p. 3814-3822, 2012.

COPPOLA, M. M.; TURNES, C. G. Probióticos e resposta imune. **Ciência Rural**, v.34, n.4, p.1297-1303, 2004.

CAROL, M. et al. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. **Journal of Leukocyte Biology**. v. 79, 2006.

DONNELLAN, C. F.; YANN, L. H.; LAL, S. Nutritional management of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 3, p. 231-242, 2013.

EPHGRAVE, K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 87, n. 3, p. 673-80, 2007.

FEDORAK, R. N. et al. The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 13, p. 928-935, 2015.

FLORA, A. P. L.; DICHI, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. v. 21, n. 2, p. 131-137, 2005.

HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. **American Journal Gastroenterology**, v. 106, n. 4, p. 563-573, 2011.

HUEBNER, C. et al. The Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 Reduces Pathogen Invasion and Modulates Cytokine Expression in Caco-2 Cells Infected with Crohn's Disease-Associated *E. coli* LF82. **Applied and Environmental Microbiology**. v. 77, n. 7, p. 2541-2544, 2011.

IOANNIDIS, J. P.; TARONE, R. McLAUGHLIN, J. K. The false-positive to false-negative ratio in epidemiologic studies. **Epidemiology**. v. 22, n. 4, p. 450–456, 2011.

ISKANDAR, H. N.; CIORBA, M. A. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. **Translational Research**, v.159, n.4, p.313 -325, 2012.

KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**. v. 15, n. 474(7351), p. 307-17, 2011.

KRUIS, W. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. **Gut London**, v. 53, n. 11, p. 1617–1623, 2004.

LATVALA, S. et al. Lactobacillus rhamnosus GG and Streptococcus thermophilus induce suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. **Clinical and Experimental Immunology**, v.165, n. 1, p. 94–103, 2011.

MASTRANDREA, F. et al. Probiotics reduce the CD34+ hematopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** (Paris), v. 36, p. 118-122, 2004.

NEURATH, M. F. Cytokines in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 5, p. 329-42, 2014.

PENNER, R.; FEDORAK, R. N.; MADSEN, K. L. Probiotics and nutraceuticals: non medicinal treatments of gastrointestinal diseases. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, p. 596-603, 2005.

POHJAVUORI, E. et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN gamma production in infants with cow.s milk allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 6, p. 114-131, 2004.

PLEIN, K.; HOTZ, J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea – a pilot study. **Gastroenterology**,v.31, p.129-134,1993.

RASTALL, R. A. et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. **Microbiology Ecology**, v. 52, n. 2, p. 145-152, 2005.

RUBIN, E. Patologia: bases clinicopatológicas da medicina. In: **Trato gastrointestinal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 13, p. 725-732, 2006.

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

SHADNOUSH, M. et al. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. **The Korean Journal of Gastroenterology**, v. 65, n. 4, p. 215-221, 2015.

STEED, H. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption – a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, p. 872–883, 2010.

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

WEHKAMP, J. et al. The intestinal barrier in health and chronic inflammation. **Current understanding and implications for future therapeutic intervention**. Germany: Falk Foundation, 2013.