

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

NAOMÍ SOUZA RODRIGUES

**OS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DOS *Lactobacillus* PROBIÓTICOS NA
IMUNOMDULAÇÃO EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS INTESTINAIS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Profa. Dra. Kelly Cristina Rodrigues Simi.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de concluir o curso (que tanto amo) por meio de um trabalho que apesar das dificuldades foi satisfatório e interessante de se realizar, bem como, obtive maiores conhecimentos ao desenvolver esse.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Kelly Cristina Rodrigues Simi, por toda paciência, dedicação, por ter acreditado e depositado confiança nesse projeto. Além de contribuir pelo desenvolvimento desse. E, acreditar na minha capacidade de fazer tal trabalho. Obrigada pela amizade e pelos ensinamentos que contribuíram para meu conhecimento científico.

A minha família pelo apoio, dedicação e amor, mesmo sem entenderem sobre o assunto, estiveram presentes dando incentivo para alcançar o objetivo.

Aos amigos que fiz durante a graduação por estarem ao meu lado ajudando, apoiando e torcendo para conclusão desse projeto. Agradeço por todo carinho e amizade.

A minha amiga Tânia, pelo carinho e ensinamentos que favoreceram o meu crescimento. Exemplo de ética e profissionalismo que ajudaram no meu desenvolvimento pessoal o que colaborou para chegar ao término do curso.

Aos professores durante a graduação, pelos conhecimentos ministrados os quais contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse projeto.

E a todos aqueles que incentivaram e torceram para o sucesso desse trabalho, muito obrigada!

Os efeitos anti-inflamatórios dos *Lactobacillus* probióticos na imunomodulação em doenças inflamatórias crônicas intestinais: uma revisão sistemática

Naomí Souza Rodrigues¹
Kelly Cristina Rodrigues Simi²

Resumo

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício para a saúde do hospedeiro. Dentre esses, microrganismos tem se as bactérias do gênero *Lactobacillus*. As doenças inflamatórias crônicas intestinais configura-se como uma inflamação grave do intestino delgado e/ou do cólon decorrente do desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias das imunes inatas e adquiridas. Nesse contexto, os *Lactobacillus* possuem a capacidade de minimizar a resposta imune inflamatória devido a sua capacidade de modular a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. O objetivo do presente estudo é analisar os efeitos anti-inflamatórios dos *Lactobacillus* probióticos sobre a imunomodulação frente a doenças inflamatórias crônicas intestinais. Foi realizada busca de artigos entre os anos de 2007 a 2018 em bases de dados PubMed/MEDLINE, SCIELO e Google Acadêmico. Foram encontradas 970 referências sendo selecionados 9 estudos. Sugere-se que o uso de *Lactobacillus* probióticos, em quantidades adequadas, confere efeitos anti-inflamatórios a partir da imunomodulação de mediadores inflamatórios, devolvendo a homeostase perdida. Além de melhorar os danos gerados pela inflamação na mucosa e submucosa intestinal. Atenuando os sinais clínicos em doenças inflamatórias crônicas intestinais.

Palavras-Chave: Probióticos; *Lactobacillus*; Imunomodulação; Mediadores inflamatórios; Doenças inflamatórias crônicas intestinais.

The anti-inflammatory effects of probiotic *Lactobacillus* on immunomodulation in chronic inflammatory bowel diseases: a systematic review

Abstract

Probiotics are defined as living microorganisms, when administered in suitable amounts, confer benefit to the health of the host. Among these microorganisms are the bacteria of the genus *Lactobacillus*. Chronic inflammatory bowel diseases constitute severe inflammation of the small intestine and / or colon due to the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of the innate and acquired immune. In this context, *Lactobacillus* can minimize the inflammatory immune response due to its ability to modulate the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The objective of the present study is to analyze the anti-inflammatory effects of probiotic *Lactobacillus* in immunomodulation in chronic inflammatory bowel diseases. We searched articles from 2007 to 2018 in PubMed / MEDLINE, SCIELO and Google Scholar databases. A total of 970 references were found and 9 studies were selected. It is suggested that the use of probiotic *Lactobacillus*, in adequate quantities, confers anti-inflammatory effects from the immunomodulation of inflammatory mediators, returning the lost homeostasis. In addition to improve the damage generated by inflammation in the intestinal mucosa and submucosa. Decreasing clinical signs in chronic inflammatory bowel diseases.

Keywords: Probiotics; *Lactobacillus*; Immunomodulation; Inflammatory mediators; Chronic inflammatory bowel diseases

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB
naomi.sr04@gmail.com

² Bióloga. Doutora em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília – UnB. Professora de Biomedicina do Centro universitário de Brasília kcrsimi@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

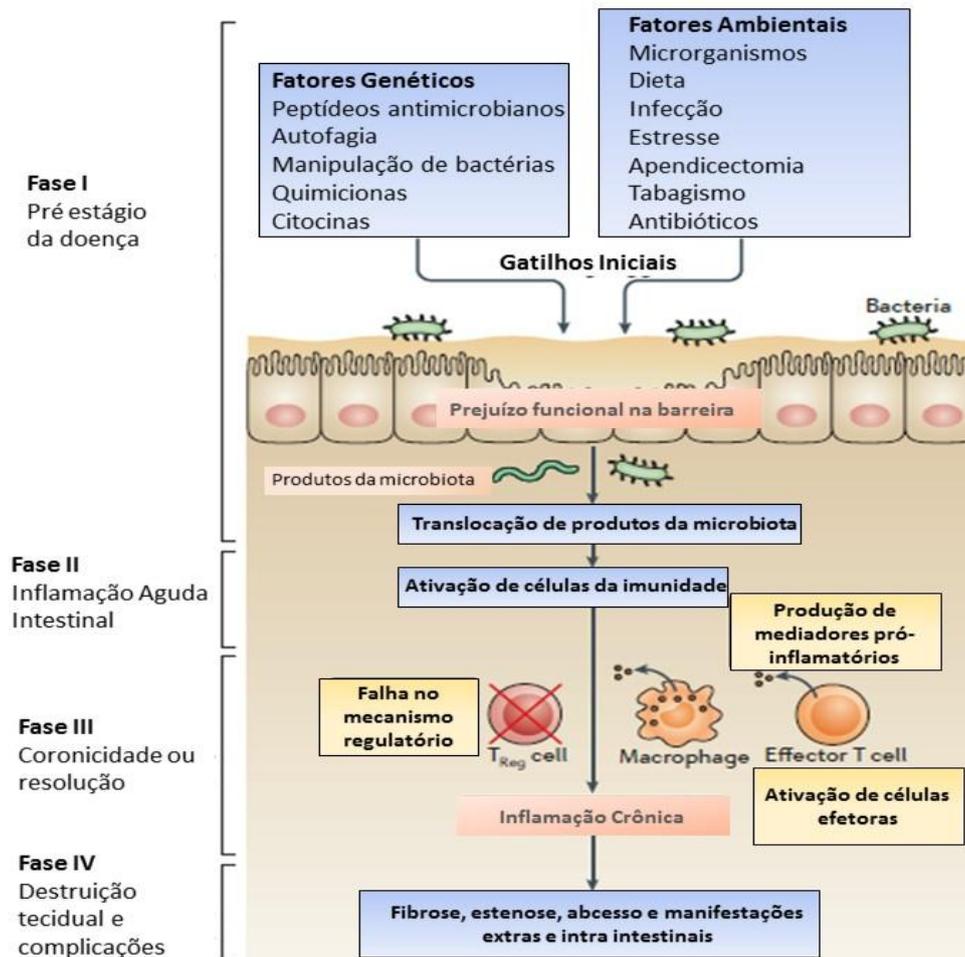
Os microrganismos probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício para a saúde do hospedeiro”, de acordo com HILL. *et al.* (2014, p. 506). Em geral, no processo de obtenção de energia por meio da fermentação de açúcar, esses microrganismos produzem ácido láctico como produto final, o que os classifica como parte do grupo das bactérias produtoras de ácido láctico (BAL), incluindo os *Lactobacillus*. Além da eficácia em produzir ácidos lácticos, essas bactérias possuem a capacidade de digestão anaeróbia de sacarídeos, resistência a pH ácido e a temperaturas variáveis. O ecossistema natural dos probióticos são os tratos gastrointestinal e genital de seres humanos e animais (SAROWSKA *et al.*, 2013; SMITS *et al.*, 2005).

Espécies do gênero *Lactobacillus* correspondem a um grupo heterogêneo de bactérias Gram-positivas e anaeróbias as quais têm apresentado propriedades terapêuticas, visto que são eficazes em prevenir possíveis patologias, como doenças infecciosas, alergias alimentares, além de fortalecer a mucosa intestinal e modular a resposta imune contra inflamações crônicas (SMITS *et al.*, 2005; LEBLANC *et al.*, 2014).

Entre as inflamações crônicas, a doença inflamatória do intestino configura-se como uma inflamação grave do intestino delgado e/ou do cólon, gerando no portador dor abdominal crônica e diarreias recorrentes. A síndrome do intestino irritável, a doença de Crohn e a colite ulcerativa correspondem aos principais subtipos clínicos patológicos da doença inflamatória do intestino. Em geral, esses transtornos crônicos são desencadeados por uma resposta exacerbada de células T, do sistema imune adaptativo, uma vez que, por meio dele, pode-se ter um aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo grupo de linfócitos T-helper frente a fatores ambientais, bactérias/ patógenos comensais (também chamados de gatilhos ambientais), que têm como habitat o intestino de hospedeiros geneticamente predispostos. Isso leva o portador a desenvolver respostas imunológicas inatas e adquiridas modificadas, bem como a defeitos na barreira da mucosa intestinal (WELLS, 2011; MATRICON *et al.*, 2010).

Dessa forma, a imunopatogênese é decorrente de três fases distintas: (1) entrada de conteúdo luminal em tecidos próximos ao intestino devido a fatores ambientais, como infecção ou defeitos na permeabilidade da barreira da mucosa; (2) resposta contra imunógenos da parede intestinal proveniente de secreção de citocinas pró-inflamatórias; e (3) uma resposta imunológica adquirida, a qual resulta em resposta inflamatória crônica, originando as lesões e os sintomas típicos das doenças inflamatórias do intestino (MATRICON *et al.*, 2010). Como mostra Figura1.

Figura 1: Immunopatogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais



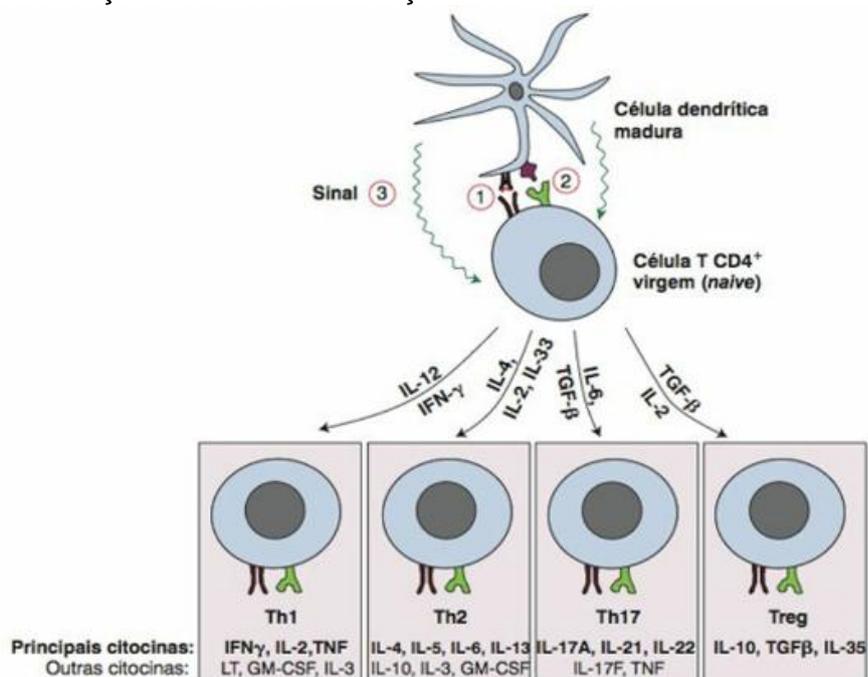
Fonte: Adaptado NEURATH *et al.* (2014).

Nesse sentido, a entrada de conteúdo luminal em tecidos subjacentes é dada por defeitos nas junções estreitas que compõem o epitélio intestinal. Essas junções são responsáveis pela função do epitélio intestinal, uma vez que regulam o fluxo de íons e solutos entre o epitélio e células adjacentes. As deformidades nas junções estreitas geram um aumento da permeabilidade intestinal, o que caracteriza fator patogênico para o desenvolvimento da inflamação intestinal e da diarreia, pois o aumento da permeabilidade facilita a passagem de produtos bacterianos e antígenos alimentares pelo epitélio intestinal. A resposta inflamatória contra imunógenos da parede intestinal é iniciada pelas células apresentadoras de antígenos (APC), a exemplo das células dendríticas, que são capazes de liberar fator de necrose tumoral – α (TNF- α) e interferon – γ (IFN – γ), as quais contribuem para entrada de antígenos alimentares e microbiota presentes no lúmen em tecidos adjacentes, levando à amplificação da inflamação (HU *et al.*,2015).

Por esse motivo, a resposta imunológica adquirida é ativada após a sensibilização dos linfócitos T pelas células dendríticas que se ligaram através de seus receptores *Toll-like* (TLR) e *NOD-like* (NLR), com padrões associados a patógenos. Isso levará à polarização das células T efetoras em Th1, Th2, Th17 e T reguladoras (Treg) para que os linfócitos iniciem seu crescimento clonal e maturação em efetores. Lembrando que a polarização das células T é influenciada pelas citocinas expostas às células T sensibilizadas (ROITT *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que a microbiota auxilia na digestão de nutrientes e disputa com antígenos patogênicos por nichos ecológicos. E, a fim de diferenciar patógenos e microbiota comensal, as células da imunidade inata, como células dendríticas, possuem receptores TLR e NOD, os quais reconhecem padrões moleculares associados à patógenos. Sabe-se que portadores de inflamações crônicas intestinais possuem variações no reconhecimento de patógenos por estes apresentarem mutações na expressão dos receptores. Tais células dendríticas garantem a tolerância da microbiota intestinal ao apresentarem antígenos às células TCD4⁺ virgens /naive (Th0), gerando a diferenciação destas em células Treg. Nas doenças inflamatórias intestinais crônicas, existe uma estimulação elevada das células dendríticas através dos receptores TLR e NOD2; tal estimulação irá produzir citocinas pró-inflamatórias, bem como induzir a polarização de células T efetoras em Th1, Th2 e TH17, anulando a produção de linfócitos Tregs. A ausência de linfócitos T regulatórios gera uma resposta imune a bactérias da microbiota as quais eram toleradas pelo sistema imune intestinal. E, a perda da tolerância às bactérias comensais acarreta em inflamação persistente (Figura 2) (MARTINI *et al.*,2017; MATRICON *et al.*,2010).

Figura 2: Diferenciação dos linfócitos T e ação das citocinas



Legenda: Sinal 1 – ligação do complexo MHC com TCR; Sinal 2 – co- estimulação com co-receptores; Sinal 3 – citocinas sintetizadas por células da imunidade inata determina a polarização das células Th0 em subgrupos Th diferentes.

Fonte: ROITT *et al.* (2013).

Nesse contexto, os *Lactobacillus* probióticos possuem a capacidade de minimizar a resposta imune inflamatória devido a sua capacidade de modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, relacionadas à ativação, à diferenciação e à regulação de células imunes, conferindo propriedades anti-inflamatórias. Além disso, estabilizam a microbiota intestinal e a permeabilidade da barreira intestinal, aumentando a produção de muco dessa (CARMEN *et al.*,2017; WELLS, 2011).

Liu *et al* (2014), em seu estudo o qual se tinha como objetivo esclarecer o mecanismo de imunomodulação dos *Lactobacillus reuteri* em camundongos com enterocolite necrotizante, uma condição inflamatória crônica intestinal de neonatos devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias a nível sérico e à diminuição das células Treg (reguladoras da homeostase intestinal controlando inflamações) no intestino, demonstrou que, após a administração de *Lactobacillus reuteri* nos modelos murinos, houve um desenvolvimento/migração das células Treg para o intestino, bem como a modulação de células imunes responsáveis pela ativação inflamatória, e conseqüentemente a diminuição de citocinas pró-inflamatórias.

Diante disso, o objetivo do presente estudo é analisar os efeitos anti-inflamatórios dos *Lactobacillus* probióticos sobre a imunomodulação frente a doenças inflamatórias crônicas intestinais.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se uma revisão sistemática da literatura realizada durante o período de agosto de 2017 a julho de 2018, acerca dos efeitos anti-inflamatórios dos *Lactobacillus sp.* probióticos na imunomodulação de doenças intestinais crônicas.

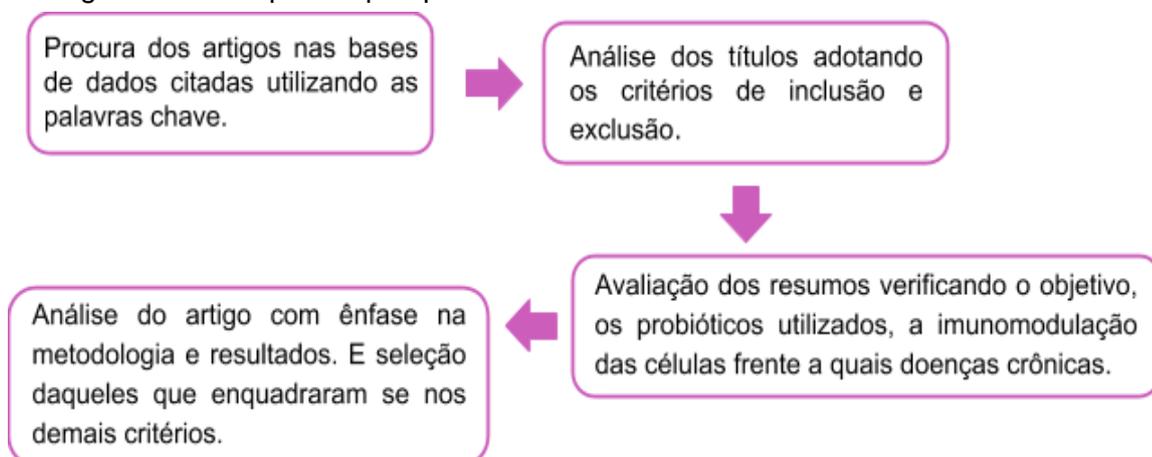
A fonte de dados é secundária e obtida mediante um levantamento bibliográfico em bases de dados PubMed/MEDLINE, SCIELO e Google Acadêmico, por meio das palavras chave: probióticos, lactobacilos, imunomodulação, anti-inflamatório e doença inflamatória intestinal tanto no idioma português quanto no inglês. Além disso, foi utilizado o operador booleano AND com o intuito de combinar os descritores.

Desse modo, foram incluídos na pesquisa os artigos publicados em revistas indexadas no período de 2007 a 2018, com a temática relacionada à implicação anti-inflamatória dos *Lactobacillus* probióticos na imunomodulação em doenças crônicas intestinais, bem como estudos experimentais aqui ponderados como estudos originais.

Para os critérios de exclusão, foram artigos que não corresponderam aos critérios já estabelecidos, tais como: textos repetidos (presentes em revistas indexadas em mais de uma base de dados), revisões narrativas, sistemáticas ou meta-análises, relatos de caso, artigos de opinião e reflexão, assim como estudos que não estivessem relacionados aos objetivos desta revisão, e em outros idiomas além de inglês e português.

Nesse sentido, foi realizada a análise dos títulos dos artigos e posteriormente adotados os critérios de inclusão e exclusão, e a avaliação dos resumos por meio da leitura, verificando o objetivo, os probióticos utilizados e a imunomodulação das células imunológicas no contexto de tais doenças crônicas. Em seguida, foi realizada a análise da metodologia e dos resultados, avaliando o método de análise do efeito anti-inflamatório dos *Lactobacillus sp.*, selecionando aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão, bem como os que possuíam resultados cabíveis de interpretação (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma das etapas da pesquisa



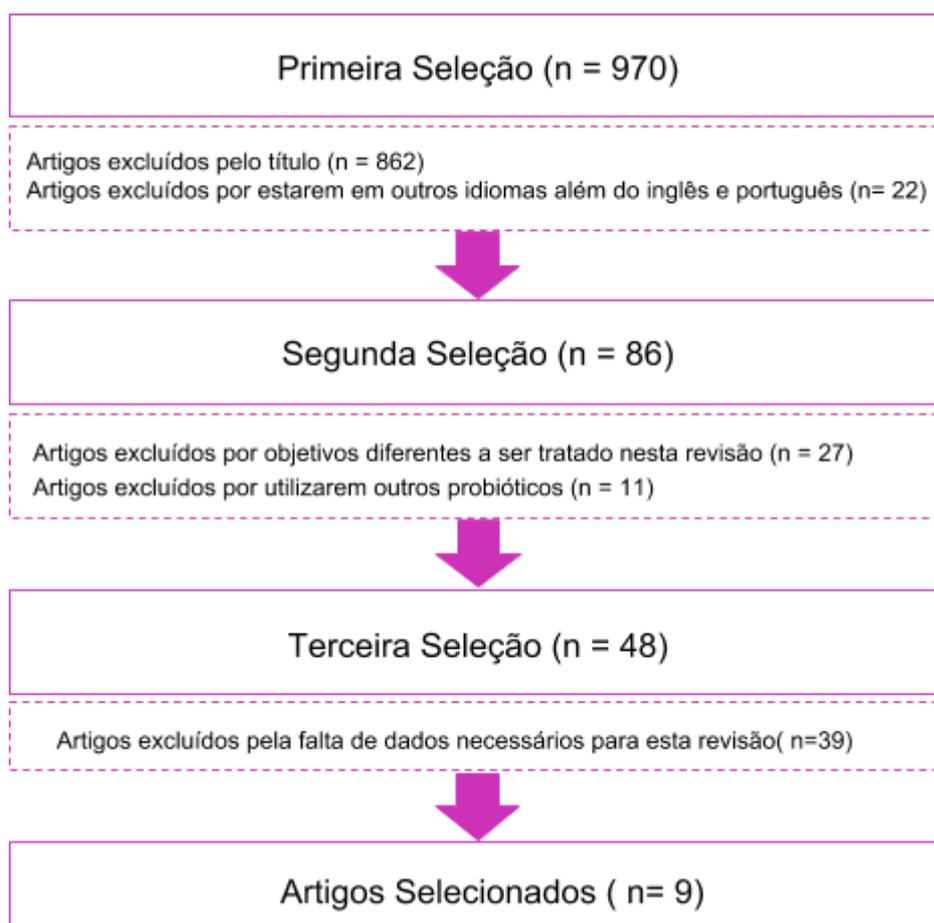
Fonte: Elaborada pela autora

3. RESULTADOS

Combinando-se os descritores *Probiotics*, *Lactobacillus*, *Immunomodulation*, *Anti-Inflammatory* e *Inflammatory bowel disease*, foram encontradas 970 referências; dessas 957 (novecentos e cinquenta e sete) na base de dados Google Acadêmico, 13 (treze) na PubMed/MEDLINE e 0 (zero) SCIELO. Diante disso, foram excluídos 884 artigos após análise dos títulos; entre esses, 22 artigos foram excluídos por estarem em outros idiomas.

Nesse sentido, foi dada a avaliação dos resumos, dos objetivos das pesquisas, bem como dos probióticos utilizados frente às referidas doenças crônicas, sendo selecionados 48 artigos. Posteriormente foi feita a análise desses artigos com ênfase na metodologia e nos resultados, averiguando o método utilizado para análise do efeito anti-inflamatório dos *Lactobacillus* e o modelo do ensaio, sendo eliminados 37 desses, e resultando em 9 artigos selecionados (Figura 4).

Figura 4: Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pela autora

Os diferentes estudos avaliaram os efeitos anti-inflamatórios de lactobacilos utilizando ensaios *In vitro* e *In vivo* (modelo murino). Todos os estudos utilizaram lactobacilos de diferentes origens. A tabela 1 caracteriza cada estudo utilizado nesta revisão.

Tabela 1: Características gerais dos estudos

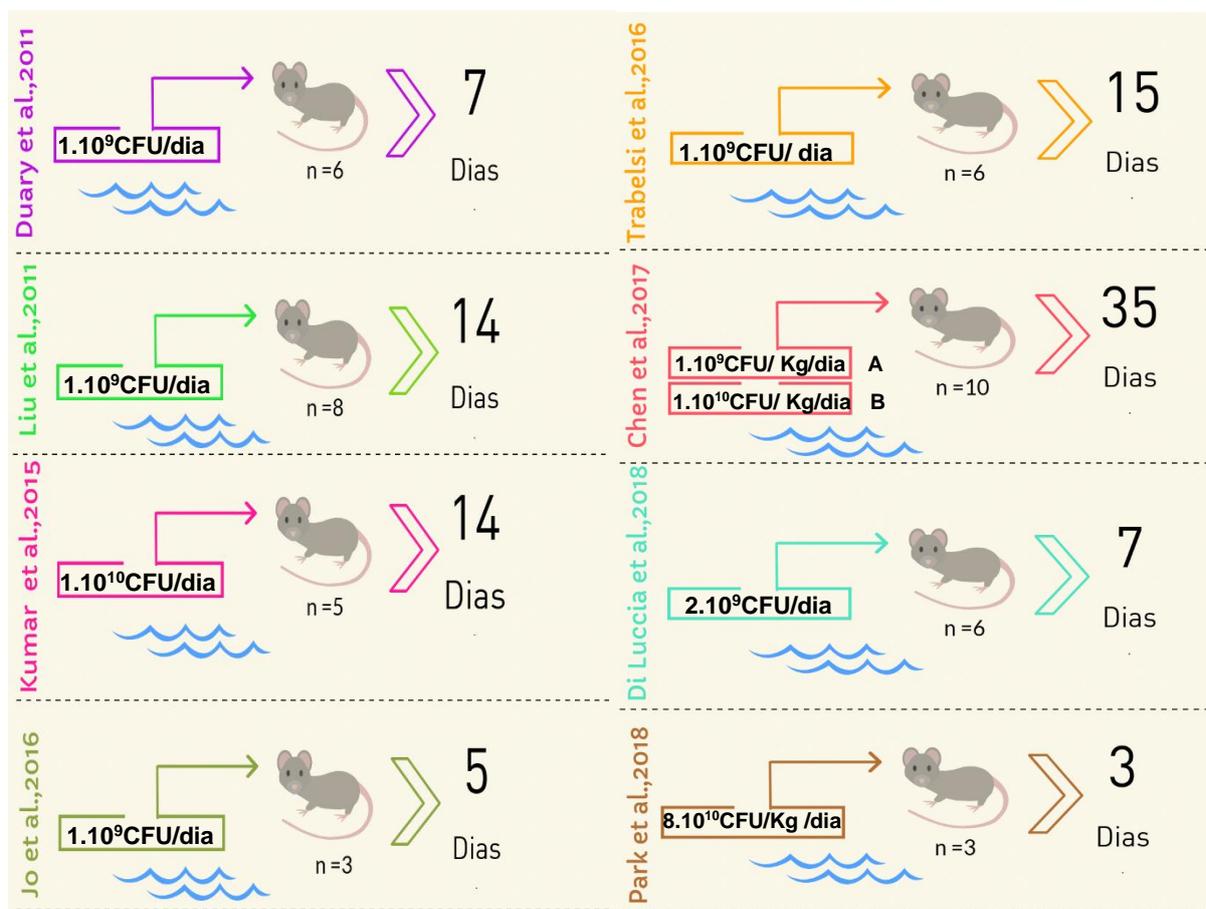
Artigos	Tipo de Ensaio	Amostra (n)	Espécie	Origem
Duary <i>et al.</i> , 2011	<i>In vivo</i>	n=36 subdivididos (n=6 /grupo)	<i>Lactobacillus plantarum</i> Lp91 e <i>Lactobacillus plantarum</i> CSCC5276	Lp91 – origem humana; CSCC5276 - cepa padrão
Liu <i>et al.</i> , 2011	<i>In vivo</i> e <i>In vitro</i>	n=24 subdivididos (n=8/ grupo)	<i>Lactobacillus plantarum</i> K68	Comida típica do Taiwan (futsal)
Choi <i>et al.</i> , 2012	<i>In vitro</i>	NA	<i>Lactobacillus casei</i> MCL	Leite cru
Kumar <i>et al.</i> , 2015	<i>In vivo</i>	n=50 subdivididos (n=5/ grupo)	<i>Lactobacillus plantarum</i> 21	Presente em vegetais
Jo <i>et al.</i> , 2016	<i>In vivo</i> e <i>In vitro</i>	n=6 subdivididos (n=3/ grupo)	<i>Lactobacillus curvatus</i> WiKim 38	Comida típica da Coreia (kimchi)
Trabelsi <i>et al.</i> , 2016	<i>In vivo</i>	n= 18 subdivididos (n=6/grupo)	<i>Lactobacillus plantarum</i> TN8	Trato gastrointestinal de aves indígenas da Tunísia
Chen <i>et al.</i> , 2017	<i>In vivo</i>	n=40 subdivididos (n=10/ grupo)	<i>Lactobacillus fermentum</i> HY01	logurte típico da China (yak yoghurt)
Di Luccia <i>et al.</i> , 2018	<i>In vivo</i>	n=18 subdivididos (n=6/ grupo)	<i>Lactobacillus gasseri</i> SF1183	Biópsia Intestinal Humanos (saudáveis)
Park <i>et al.</i> , 2018	<i>In vivo</i> e <i>In vitro</i>	n=9 subdivididos (n=3/ grupo)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Microflora intestinal de humanos

Legenda: *In Vivo* – Testes com camundongos; *In Vitro* – Testes com culturas de células; NA – não se aplica

Fonte: Elaborado pela autora

Os estudos realizaram a administração dos lactobacilos em camundongos por via oral (presente na água). Contudo, a quantidade de *Lactobacillus* variou de acordo com cada estudo, como demonstra a Figura 5.

Figura 5: Administração dos *Lactobacillus* em relação ao número de dias em cada estudo



Legenda: No estudo de Chen *et al.* (2017) A: alta dose e B: baixa dose

Fonte: Elaborado pela autora

Para avaliar se o uso dos *Lactobacillus* probióticos em modelos murinos com colite induzida e cultura de células induziam a imunomodulação, os estudos avaliaram ainda, o perfil de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias produzidas. Alguns dos estudos utilizaram apenas o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para fazer dosagens destas citocinas, outros utilizaram apenas PCR em tempo real (RT-PCR), e outros, as duas metodologias. As Tabelas 2 e 3 demonstram estes resultados como uma regulação para “baixo” ou regulação “para cima” dos níveis dos mediadores inflamatórios, quando comparados com grupos controles. A Tabela 2 apresenta a detecção dos níveis de transcrito utilizando RT – PCR, enquanto que a Tabela 3 apresenta os níveis detectados por ELISA.

Tabela 2: Nível de mediadores de inflamação em modelos de ratos com colite/ cultura de células – RT PCR

RT - PCR Artigos	Anti-inflamatórios		Pró-inflamatórios				
	IL-4	IL-10	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-12	COX-2
Duary <i>et al.</i> , 2011 (Lp 91)	↑	↑	ND	↓	ND	SA	↓
Duary <i>et al.</i> , 2011 (CSCC5276)	↑	↑	ND	↓	ND	↓	↓
Liu <i>et al.</i> , 2011	ND	ND	ND	↓	ND	ND	↓
Choi <i>et al.</i> , 2012	ND	↑	↓	↓	↓	ND	↓
Kumar <i>et al.</i> , 2015	ND	↑	↓	↓	ND	ND	ND
Park <i>et al.</i> , 2018	ND	ND	↓	↓	↓	ND	ND

Legenda: ↑ - regulado para cima; ↓ - regulado para baixo; ND – não determinado; SA – sem alteração. Todos os dados apresentados têm significância estatística.

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 3: Nível de mediadores de inflamação em modelos de ratos com colite/ cultura de células – ELISA

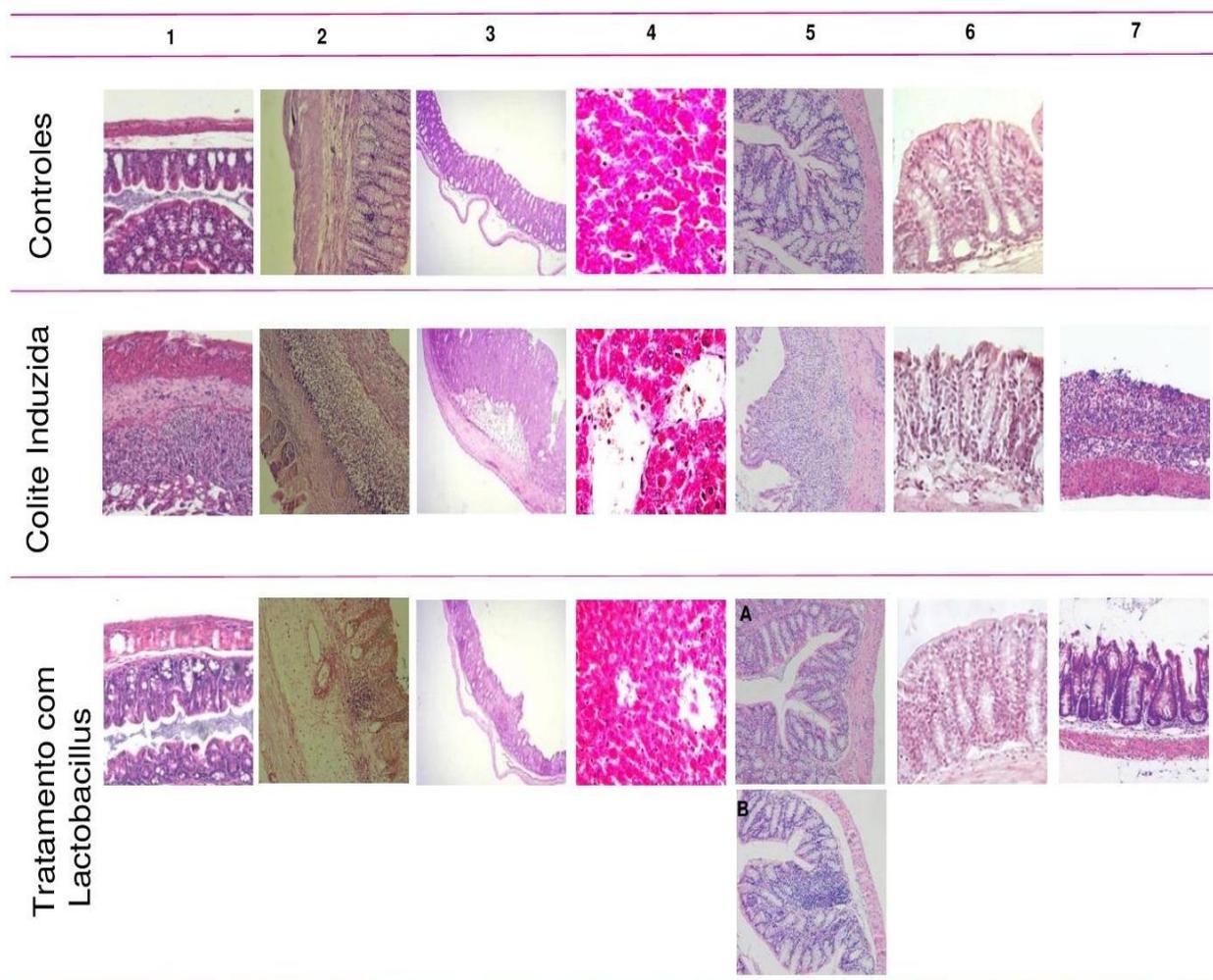
ELISA Artigos	Anti-inflamatórios	Pró-inflamatórios				
	IL-10	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-12	IFN- γ
Liu <i>et al.</i> , 2011	ND	↓	↓	↓	ND	ND
Kumar <i>et al.</i> , 2015	↑	↓	↓	ND	ND	ND
Jo <i>et al.</i> , 2016	↑	ND	↑	ND	ND	ND
Chen <i>et al.</i> , 2017	ND	ND	↓	↓	↓	↓
Di Luccia <i>et al.</i> , 2018	↑	ND	↓	ND	↓	ND
Park <i>et al.</i> , 2018	↑	↓	↓	↓	ND	ND

Legenda: ↑ - regulado para cima; ↓ - regulado para baixo; ND – não determinado. Todos os dados apresentados têm significância estatística.

Fonte: Elaborado pela autora

Alguns dos estudos selecionados fizeram a análise histológica do cólon intestinal dos grupos de camundongos. O grupo “controle” foi formado por camundongos que não receberam substâncias para induzir colite e tratamento com lactobacilos. O grupo “colite induzida” foi formado por camundongos que receberam apenas substâncias para induzir inflamação e não receberam tratamento com lactobacilos. E o grupo “tratamento com lactobacilos” foi formado por camundongos que receberam substâncias para induzir a colite inflamatória e depois o tratamento com lactobacilos. A figura 6 mostra as fotos dos cortes histológicos de todos os estudos.

Figura 6: Análise histológica do cólon intestinal de cada estudo



Legenda: 1 – Liu *et al.*(2011); 2 – Kumar *et al.*(2015); 3 – Jo *et al.*(2016); 4 – Trabelsi *et al.* (2016); 5 – Chen *et al.*(2017) (A: dose alta de *Lactobacillus*; B: baixa dose de *Lactobacillus*); 6 – Di Luccia *et al.* (2018); 7 – Park *et al.*(2018).

Fonte: Elaborado pela autora

4. DISCUSSÃO

A imunopatogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais, de acordo com Longo *et al.* (2015), inicia-se pela não tolerância de antígenos alimentares e bactérias, pertencentes à microbiota, por células da imunidade inata, as quais liberam mediadores inflamatórios, a exemplo da TNF - α , da interleucina 6 (IL-6) e da interleucina 1 β (IL- 1 β). Nos estudos selecionados, pôde-se observar que a indução da colite *In vivo* gerou um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas são sintetizadas em razão da inflamação, no entanto são reguladas ou inibidas ao final da resposta inflamatória. Em portadores de doenças inflamatórias crônicas intestinais, existe um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em vista da não regulação de mediadores pró-inflamatórios. É nesse contexto que o uso de *Lactobacillus* probióticos pode ser utilizado como ferramenta para devolver a homeostase perdida.

Para cada estudo selecionado, foi analisado o perfil de mediadores induzidos após o tratamento com *Lactobacillus*. Os mediadores foram categorizados em pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. O perfil geral desses mediadores, após a administração oral, sugere que o tratamento induz um perfil anti-inflamatório e inibe o perfil pró-inflamatório. No estudo de Duary *et al.* (2011), que utilizou *Lactobacillus plantarum* Lp91 e *Lactobacillus plantarum* CSCC5276, ambos os probióticos regularam positivamente os níveis de interleucina 10 (IL-10), interleucina 4 (IL-4), IL-6 e ciclooxigenase 1 (COX-1), mas regularam negativamente os níveis de TNF- α . As pesquisas de LIU *et al.* (2011) e Kumar *et al.* (2015) usaram os probióticos da mesma espécie (*Lactobacillus plantarum*), os quais demonstraram resultados semelhantes aos de Duary *et al.* (2011) com regulação negativa dos níveis do TNF- α . A análise de Liu *et al.* (2011) demonstrou que, a após a utilização dos *Lactobacillus p.*, os mediadores pró-inflamatórios IL-6, ciclooxigenase 2 (COX-2) e interleucina 1 β (IL-1 β) foram regulados para baixo. E os níveis de IL-10 foram regulados para cima com uso dos *Lactobacillus p.* por Kumar *et al* (2015).

Analisando os artigos selecionados, pode-se observar que a produção desregulada de citocinas pró-inflamatórias é um dos fatores contribuintes para a patogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais. Entre essas citocinas, destaca-se o TNF - α , uma citocina pleiotrópica sintetizada por células da imunidade inata (ex.: macrófagos e células dendríticas), como também por células T diferenciadas. Desempenha função pró-inflamatória pela sua capacidade de estimular a produção de IL-6 e IL-1 β e expressão de moléculas de adesão, bem como de contribuir para a ativação e a diferenciação de células T, o que inicia respostas citotóxicas, apoptóticas, de fase de aguda. Além disso, estimulam a produção exacerbada de metaloproteinases de matriz (enzimas proteolíticas), as quais geram danos na matriz extracelular e deterioração da mucosa (ATREYA *et al.*,2008; MUÑOZ *et al.*, 2008). Com

níveis séricos e teciduais de TNF - α aumentados, após a indução de colite, os estudos selecionados administraram *Lactobacillus* em modelos de murinos e fizeram co-cultivo desses probióticos com células da imunidade inata e esplenócitos. Dado isso, todos os estudos *In vivo* tiveram como resultado a regulação para baixo dos níveis de TNF- α após a administração de *Lactobacillus*; os estudos *In vitro* também obtiveram o mesmo resultado, exceto o estudo de Jo *et al.* (2016), o qual teve o nível de TNF- α regulado para cima depois do co-cultivo do *Lactobacillus curvatus* WiKim 38 com células dendríticas. Tal resultado deve-se ao fato de cepas diferentes de *Lactobacillus* possuírem características distintas na ativação de células dendríticas. A estimulação da regulação dos níveis de TNF- α pode ser determinada pela quantidade de *Lactobacillus* administrados, como explica Duary *et al.* (2011); isso pode ser atribuído à diferença nas propriedades na superfície celular dos *Lactobacillus*.

Assim como o TNF - α , a IL-6 possui níveis séricos aumentados em portadores de doenças inflamatórias crônicas intestinais e em colite experimental devido à produção dessa por células da imunidade inata, presentes na lâmina própria intestinal, em resposta a antígenos alimentares e da microbiota. Essa citocina possui a capacidade de ativar células dos tipos APCs e linfócitos T; é secretada na resposta de fase aguda, e induz a síntese de mediadores pró-inflamatórios pelas células T. Portanto, a IL-6 possui diversos efeitos pró-inflamatórios (NEURATH *et al.*, 2014). Segundo Furusho (2018), os níveis séricos de IL-6 estão relacionados com o curso das doenças inflamatórias intestinais; e, após um tratamento anti-inflamatório, os níveis séricos de IL-6 em declínio contribuiriam para uma melhora no curso da doença, além de melhorar a atividade histológica. Nesse sentido, alguns dos estudos selecionados avaliaram a regulação de IL-6 após a administração de *Lactobacillus* em colite experimental. Nesses estudos, Park *et al.* (2018), Liu *et al.* (2011) e Chen *et al.* (2017) analisaram essa regulação em ratos com colite induzida. Por sua vez, Choin *et al.* (2012) e Park *et al.* (2018) pesquisaram os efeitos anti-inflamatórios dos *Lactobacillus* em cultura de células dendríticas e esplenócitos respectivamente. E, em todos os estudos os *Lactobacillus* probióticos regularam negativamente os níveis de IL-6.

Outra citocina estimulada por células da imunidade inata é a IL- 1 β . Trata-se de uma citocina pró-inflamatória com propriedades pleiotrópicas. É sintetizada por leucócitos da imunidade inata, possui a capacidade de ativar funções de células efetoras (ex.: células dendríticas e macrófagos), bem como pode induzir a neutrofilia uma vez que impulsiona a migração de neutrófilos para o local da inflamação. A IL- 1 β estimula a ativação de células T que, associadas a outras citocinas pró-inflamatórias, são capazes de gerar a diferenciação de células TCD4+. Estudos recentes têm mostrado uma produção exacerbada de IL- 1 β devido a mutações em receptores do tipo NOD2 em células apresentadoras de antígenos, em

pacientes com doenças inflamatórias crônicas intestinais. Tais níveis elevados na lâmina própria do cólon correlacionam com lesões ativas, o que confirma a IL- 1 β ser um dos efetores centrais nas vias inflamatórias relacionadas à patogenicidade das doenças crônicas intestinais (COCCIA *et al.*, 2012). Níveis aumentados de IL- 1 β também são uma característica em modelos de animais com colite; esse efeito foi observado em alguns dos estudos selecionados, sendo eles Kumar *et al.* (2015), Park *et al.* (2018) e Liu *et al.* (2011). Tais estudos analisaram os níveis de IL- 1 β após a administração de *Lactobacillus plantarum* 21, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum* K68. Respectivamente. Em ambos os estudos, os níveis de IL- 1 β foram regulados para baixo. Os resultados da análise desse efeito imunomodulatório dos *Lactobacillus In vitro* por Choin *et al.* (2012) e Park *et al.* (2018) foram equivalentes aos estudos *In vivo*, o que sugere que os tratamentos com *Lactobacillus* poderia melhorar a lesão e a inflamação intestinais, visto que esses probióticos são capazes de diminuir os níveis de IL- 1 β .

Nesse contexto, tais mediadores pró-inflamatórios contribuem para as células Th0 ativas diferenciarem-se em células Th1 ou Th2 ou Th17; essas irão sintetizar um padrão de citocinas e quimiocinas responsáveis pelas funções das células T efectoras e pelo desenvolvimento de respostas imunes com efeitos diretos sobre o tecido. Portanto, uma resposta desregulada de células T com produção atípica de subconjuntos de células T ativas pode desencadear o início da inflamação em razão da liberação exacerbada de citocinas e quimiocinas, as quais contribuem para a doenças inflamatórias intestinais (GEREMIA *et al.* ,2013). A interleucina - 12 (IL-12), expressa por macrófagos e células dendríticas derivados do sistema inato, estimula a diferenciação de células T *naive* em Th1. É uma citocina pró-inflamatória e, em doenças inflamatórias crônicas intestinais, é regulada positivamente, o que impulsiona a resposta imune adaptativa Th1. Acredita-se que respostas anormais de Th1 sejam importantes para desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas (ZENEWICZ *et al.*, 2009). Dos estudos selecionados, três avaliaram os níveis séricos de IL-12 antes e depois da administração de *Lactobacillus* em modelos murinos com colite. Chen *et al.* (2017) e DI LUCCIA *et al.* (2018) obtiveram regulação dos níveis, aumentados de IL-12 para baixo após a administração de *Lactobacillus* probióticos. No entanto, Duary *et al.* (2011) não obteve regulação das altas concentrações de IL-12 em murinos com colite após doses de *Lactobacillus plantarum* Lp91. E os *Lactobacillus plantarum* CSCC5276 regularam positivamente os níveis desse mediador pró-inflamatório nesse mesmo estudo. Tais diferenças observadas nos resultados são justificadas por variações inerentes em termos de atividade metabólica e funcionalidade entre os probióticos utilizados nos estudos. Outro fator que contribui para o resultado de Duary *et al.* (2011) ser divergente dos demais dá-se pelo fato de esse estudo ser aquele que administrou umas das menores quantidade de

Lactobacillus probióticos (analisando a Figura 4), sugerindo um perfil dose dependente para essa citocina; isso é confirmado no estudo de Chen *et al.* (2017), em que a alta de probióticos obteve melhores resultados na regulação de IL-12 quando comparado com a baixa dose.

Além de estimular a diferenciação de células Th0 em Th1, as IL-12 ativam vias de sinalização, as quais ativam genes que codificam a transcrição de Interferon - γ (IFN- γ) por células Th1, sendo essa uma citocina importante para o desenvolvimento de colite. O IFN- γ é um mediador pró-inflamatório e, associado às interleucinas, eles estão relacionados à patogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais, visto que são encontradas em grandes quantidades na lâmina própria do intestino de portadores de tais doenças e em modelos de animais com inflamação intestinal crônica (ZENEWICZ *et al.*, 2009; NEURATH *et al.*, 2014). Chen *et al.* (2017) avaliou a concentração IFN- γ em murinos com colite induzida, antes e após o tratamento com *Lactobacillus fermentum* HY0. E, dado esse tratamento, as altas concentrações de IFN- γ foram significativamente reduzidas por doses diferentes de probióticos.

Em relação à ciclooxygenase 2, essa é induzida por meio de ativação celular após reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos por receptores TLRs, especificamente o TLR4, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. A COX - 2 tem como metabólitos as prostaglandinas E 2, as quais geram processos inflamatórios pela modulação de produção de citocinas pró-inflamatórias, mediadoras de dor e pela modificação na barreira da mucosa. Desse modo, as prostaglandinas derivadas da COX-2 demonstram um ponto crítico para a cicatrização intestinal (CASTRO-LÓPEZ *et al.*, 2018). Nos estudos de Duary *et al.* (2011) e Liu *et al.* (2011), os níveis de COX-2 no cólon intestinal de ratos com colite eram elevados, e, dado o tratamento com *Lactobacillus*, esses níveis foram regulados para baixo. Além disso, a expressão do RNA mensageiro dos receptores de TLR4 foi significativamente reduzida após o tratamento *Lactobacillus*. CHOIN *et al.* (2012) obteve resultados em concordância com os demais em pesquisa *In vitro* na qual os níveis de COX-2 elevados foram reduzidos após co-cultivo com *Lactobacillus* probióticos.

Por outro lado, as células Th0 da imunidade adaptativa podem diferenciar-se no subtipo Th2 e sintetizar padrões de citocinas, em geral, anti-inflamatórias; para essa polarização, é essencial a presença da Interleucina 4 (IL-4). Assim como IL-12 promove a diferenciação para Th1, os níveis de IL-4 com relação a IL-12 são importantes para determinar a polarização de células Th0 em Th1 ou Th2 (ROITT *et al.*, 2014). Segundo Muñoz *et al.* (2008), estudos que utilizaram camundongos tratados com anticorpo monoclonal anti-IL-4 demonstraram diminuição na produção de citocinas dos tipos Th2 e aumento de IFN- γ , sugerindo que IL-4 é essencial para indução de células CD4+ do subtipo Th2. As citocinas produzidas por esse subtipo de células T são protetivas às inflamações geradas nas doenças

inflamatórias crônicas intestinais, sendo a IL-4 uma citocina pleiotrópica anti-inflamatória, considerada importante na patogenicidade nas doenças inflamatórias crônicas intestinais (ZENEWICZ *et al.*, 2009). No estudo de Duary *et al.* (2011), o nível de IL-4, no cólon intestinal de modelos murinos com colite, teve um aumento significativo após da administração de *Lactobacillus plantarum* Lp91. Esses demonstraram uma maior indução em comparação aos *Lactobacillus plantarum* CSCC5276 utilizados no estudo.

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, pleiotrópica relacionada à regulação das respostas imunes mediadas por células T e B, envolvida na inibição de apresentação de antígeno e produção posterior de citocinas pró-inflamatórias por células T, além de pertencer a um subtipo de células B regulatórias (Bregs); portanto, possui a capacidade de atenuar a inflamação na mucosa. Diante disso, entende-se que a produção reduzida de IL-10 é uma característica fundamental das doenças inflamatórias crônicas intestinais, sendo um potencial biomarcador funcional para investigar os efeitos anti-inflamatórios de probióticos (MUÑOZ *et al.*, 2008; NEURATH *et al.*, 2014; KUMAR *et al.*, 2015; DUARY *et al.*, 2011). As pesquisas de Duary *et al.*, (2011), Kumar *et al.* (2015) e Di Luccia *et al.* (2018) induziram colite em camundongos e demonstraram que, após a indução da inflamação, os níveis de IL-10 estavam abaixo do normal quando comparados ao grupo controle, processo característico em doenças inflamatórias crônicas intestinais; e, após o uso *Lactobacillus*, os níveis de IL-10 foram expressados para cima. Os estudos *In vitro* de Jo *et al.* (2016), Park *et al.* (2018) e Choin *et al.* (2012) obtiveram os mesmos resultados quanto ao nível de IL-10 em culturas de células imunológicas, ou seja, tiveram o nível dessa citocina regulada positivamente. No entanto, os níveis de IL-10 regulados para cima no estudo de Jo *et al.* (2016) foi dose dependente de *Lactobacillus*. No referido estudo, após 6 horas de tratamento com probióticos, não era detectado IL-10 em culturas de células; após 12 horas, houve a detecção de pequenos níveis da citocina; e somente depois de 24 horas, teve-se uma produção considerável. Tal resultado pode ser justificado pelo fato de os probióticos somente conferirem um benefício para a saúde do hospedeiro se administrados em quantidades adequadas. Como se pode analisar na Figura 4, o estudo de Jo *et al.* (2016) foi aquele que administrou *Lactobacillus* em um número menor de dias. De igual modo, o estudo de Chen *et al.* (2017) demonstrou que as doses com maiores concentrações de *Lactobacillus* exerceram melhores resultados na imunomodulação das citocinas envolvidas na patogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais, incluindo a IL-10.

Além de exercer um efeito imunomodulatório sobre as citocinas relacionadas a imunopatogenicidade das doenças inflamatórias crônicas intestinais os *Lactobacillus* probióticos demonstraram reduzir os sintomas da colite em modelos de murinos com colite induzida. Bem como, minimizar os efeitos gerados pela inflamação no cólon intestinal.

Analisando a Figura 5 (1) pode se observar que no estudo de Liu *et al.* (2011) a administração dos *Lactobacillus plantarum* K68 atenuou a inflamação da mucosa em que as camadas musculares e submucosas continuaram intactas no grupo de murinos com colite. Sugerindo que esse probiótico possui ação protetora no muco intestinal e regulação da imunidade da mucosa. As análises histológicas da Figura 5 (2) demonstrou no estudo de Kumar *et al.* (2015) o grupo de murinos com colite induzida o cólon intestinal apresentava espessamento na parede intestinal, necrose da mucosa e edema na submucosa comparado ao grupo controle. Enquanto que o grupo com colite tratado com *Lactobacillus plantarum* 21 demonstrou inibir a inflamação com alterações macroscópicas e histopatológicas reduzidas com a histologia semelhante ao grupo controle. Na Figura 5 (3) Jo *et al.* (2016), o grupo de camundongos com colite induzida apresentou destruição dos epitélios da mucosa, infiltração de células inflamatórias e edemas na submucosa. Contudo, a administração de *Lactobacillus curvatus* WiKim 38 melhoraram tais lesões, apresentando aspectos semelhantes ao grupo controle.

A Figura 5 (4) demonstra o estudo de Trabelsi *et al.* (2016) no qual histologia do colon intestinal do grupo de ratos com colite induzida possui dano na mucosa colônica com hiperplasia e diminuição das áreas das criptas indicando dano celular. Diferente do grupo tratado com *Lactobacillus plantarum* TN8 o qual apresentava arquitetura típica e similar ao grupo controle. Sugerindo que tais danos foram atenuados pelo tratamento dos probióticos devido ao influxo de células inflamatórias e epitélio da mucosa íntegro. No estudo de Chen *et al.* (2017), Figura 5 (5), apresentou que as secções do tecido do cólon intestinal dos tecidos de murinos com colite possuíam danos na mucosa, com células caliciformes diminuídas e infiltrações nas criptas e infiltrações de células inflamatórias. No entanto, o grupo de murinos com colite tratado com *Lactobacillus fermentum* HY01 tratado com diferentes doses possuíam epitélio intacto com menos reações inflamatórias. De tal modo o estudo de Di Luccia *et al.* (2018), Figura 5 (6), demonstrou erosão epitelial, inflamação na mucosa e submucosa, edema e desaparecimento das criptas em murinos com colite induzida. Enquanto que tais danos não foram observados em murinos tratados com *Lactobacillus gasseri* SF1183 semelhante ao demonstrado no grupo controle. A Figura (7) apresenta a histopatologia do estudo de Park *et al.* (2018), e este apresentou como resultado que a administração de *Lactobacillus acidophilus* preveniu o encurtamento do cólon intestinal e alterações histológicas reduzidas.

Diante disso, sugere se que o tratamento com *Lactobacillus* probióticos quando administrados em quantidades adequadas confere efeitos anti-inflamatórios a partir da imunomodulação de mediadores inflamatórios, devolvendo a homeostase perdida. Além de melhorar os danos gerados pela inflamação na mucosa e submucosa intestinal. Atenuando os sinais clínicos em doenças inflamatórias crônicas intestinais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando tais resultado pode se concluir que os *Lactobacillus* probióticos quando administrados em quantidades adequadas confere efeitos anti-inflamatórios a partir da imunomodulação de mediadores inflamatórios.

Um dos fatores relacionados a imunopatogenicidade das doenças crônicas intestinais é o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em vista da não regulação de mediadores pró-inflamatórios. Resultados dos estudos selecionados demonstraram que o tratamento com *Lactobacillus* atenuou a síntese das principais citocinas pró-inflamatória envolvidas na inflamação crônica intestinal (TNF - α , IL- 6, IL- 1 β e IL-12) em ensaios *In vitro* e *In vivo*. Tais citocinas são produzidas por células da imunidade inata, induzem a polarização de células T efectoras em Th1 e TH17, anulando a produção de linfócitos Tregs. Gerando a não tolerância de antígenos alimentares e da microbiota.

Também foi observado que o tratamento com *Lactobacillus* induziu a produção de citocinas anti-inflamatórias como: IL-10 e IL-4, devolvendo a homeostase perdida. E melhora nos sinais e sintomas da doença como perda de peso, diarreia e falta de apetite em modelos de murinos com colite.

Além disso, a histologia dos estudos selecionados demonstrou que o uso dos *Lactobacillus* probióticos melhorou os danos na mucosa e submucosa do colón intestinal causado pelo processo inflamatório crônico em camundongos com colite induzida. Bem como, diminui a infiltração de células imunitárias na região (ex.: neutrófilos), edema e necrose no epitélio intestinal. Tais benefícios gerados após o uso dos *Lactobacillus* foram demonstrados em razão da histologia de murinos com colite, tratado com *Lactobacillus*. apresentar semelhança a histologia do grupo de murinos controle, ou seja, aqueles que não sofreram danos inflamatórios.

Diante disso, sugere se o uso *Lactobacillus* probióticos como forma de tratamento das doenças inflamatórias crônicas intestinais. No entanto, se faz necessário a realização de mais pesquisas a cerca do assunto de modo a garantir tais efeitos em seres humanos.

6. REFERÊNCIAS

- ATREYA, I. et al. NF-kB in inflammatory bowel disease. **Journal of Internal Medicine**. Manila. v.263, n.1, p.591-596, jun.2008.
- CARMEN, S. et al. Anti-cancer effect of lactic acid bacteria expressing antioxidant enzymes or IL-10 in a colorectal cancer mouse model. **International Immunopharmacology**. Amsterdã. v.42, n.1, p.122-129, jan. 2017.
- CASTRO-LÓPEZ, J. et al. Cyclooxygenase-2 immunoexpression in intestinal epithelium and lamina propria of cats with inflammatory bowel disease and low grade alimentary lymphoma. **BMC Veterinary Research**. Londres, v. 14, n.158, p.2 -9, maio 2018.
- CHEN, X. et al. Prevent Effects of *Lactobacillus Fermentum* HY01 on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colits in Mice. **Nutrients**. Postfach. v.9, n.545, p.1-10, maio 2017.
- CHOIN, J.K. et al. Screening and Characterization of *Lactobacillus cansei* MCL Strain Exhibiting Immunomodulatory Activity. **Korean Journal for Food Science of Animal Resources**. Korean v.32, n.5, p.635-643, out.2012.
- COCCIA, M. et al. IL- 1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4+ Th17 cells. **Journal of Experimental Medicine**. Nova York. v, 209, n.9, p.1595-1609, ago. 2012.
- DUARY, K.R. et al. Anti-inflammatory efficacy of indigenous probiotic *Lactobacillus plantarum* Lp91 in colitis mouse model. **Molecular Biology Reports**. Cham.v.39, n.4, p. 4765–4775, jun.2011.
- Di LUCCIA, B. et al. *Lactobacillus gasseri* SF1183 protects the intestinal epithelium and prevents. **Journal of Functional Foods**. Londres. v.42, n.1, p.195-202, dec.2018.
- FURUSHO, J.K.Y. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. **Current Opinion in Gastroenterology**. Filadélfia. v.34, n.0, p.1-7, maio.2018.
- GEREMIA, A. et al. Innate and Adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews**. California. v.13, n.1, p.3 -10, jan.2014.
- HILL, C. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. Londres. v.11, n.8, p.506 - 514, ago.2014.
- HU, C. A.A. et al. Autophagy and tight junction proteins in the intestine and intestinal diseases. **Animal Nutrition**. Beijing. v.1, n.1. p.123-127, set.2015.
- JO, S.G. et al. *Lactobacillus curvatus* WiKim38 isolated from kimchi induces IL-10 production in dendritic cells and alleviates DSS-induced colitis in mice. **Journal Microbiology**. Korean.v.54, n.7.p.503-509, maio 2016.
- KUMAR, C.S.V.S, et al. Protective effect of *Lactobacillus plantarum* 21, a probiotic on trinitrobenzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats. **International Immunopharmacology – Journal Elsevier**. Nova York. v. 25 n.2. p. 504-510, nov.2015.

LEBLANC, A.M. et al. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. **World Journal of Gastroenterology**. Pequim. v.20, n.44, p. 16518–16528, nov.2014.

LIU, Y.W. et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* K68 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice via the anti-inflammatory and immunomodulatory activities. **International Immunopharmacology**. Nova York. v.11, n.1, p.2159-2166, out.2011.

LONGO, D.L. et al. **Gastrenterologia e Hepatologia de Harrison**. 2° ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

MARTINI, E. et al. The epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**. Philadelphia. Beijing. v.4, n.1, p. 33 – 46, jul.2017.

MATRICON, J. et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Self/Nonself — Immune Recognition and Signaling**. Austin. v.1, n.4, p.299–309, out. 2010.

MUÑOZ, F.S. et al. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. v.14, n.27, p;4280-4288, jun.2008.

NEURATH, M.F. et al. Cytokines in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**. Londres. v.14, n.5, p.329- 342, abr.2014.

PARK, J.S. et al. *Lactobacillus acidophilus* Improves Intestinal Inflammation in an Acute Colitis Mouse Model by Regulation of Th17 and Treg Cell Balance and Fibrosis Development. **Journal of Medicine Food**. Nova York. v.21, n.3, p.215-224, mar.2108.

ROITT, I.M. et al. **Fundamentos da Imunologia**.12° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SAROWSKA, J. et al. The Therapeutic Effect of Probiotic Bacteria on Gastrointestinal Diseases. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. Wroclaw. v.22, n.5, p.759 - 766, out.2013.

SMITS, H. H. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. Cairo. v. 115, n. 6, p.1260 - 1267, mar. 2005.

TRABELSI, N.K. Effect of a probiotic *Lactobacillus plantarum* TN8 strain on tritrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**. Berlim. v. 101, n.1, p. 311–319, abr.2016.

WELLS, J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. **Microbial Cell Factories**. Londres. v.10, n.17, p.2-15, ago.2011.

ZENEWICZ, L.A. et al. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. **Trends in Molecular Medicine**. Philadelphia. v.15, n.5, p. 199 -2007, maio 2009.