

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/03/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“Julio de Mesquita Filho” – Instituto de Biociências**  
**Campus de Botucatu – SP.**

**AVALIAÇÃO DA DIETA ENRIQUECIDA COM *PERSEA AMERICANA* MILL. NA INFLAMAÇÃO INTESTINAL INDUZIDA POR TNBS EM RATOS.**

**Ellen Cristina Souza de Oliveira**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Farmacologia).

*Orientadora: Dra. Aline Witaicenis Fantinati*



**Botucatu – SP**

**2016**

**AVALIAÇÃO DA DIETA ENRIQUECIDA COM *PERSEA AMERICANA* MILL. NA  
INFLAMAÇÃO INTESTINAL INDUZIDA POR TNBS EM RATOS.**

**Ellen Cristina Souza de Oliveira**

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Biociências, Câmpus de Botucatu, como  
parte dos requisitos para obtenção do título  
de Mestre em Ciências Biológicas  
(Farmacologia).

*Orientadora: Dra. Aline Witaicenis Fantinati*

**Botucatu – SP**

**2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Ellen Cristina Souza de.

Avaliação da dieta enriquecida com *Persea americana* Mill. na inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos.  
/ Ellen Cristina Souza de Oliveira. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

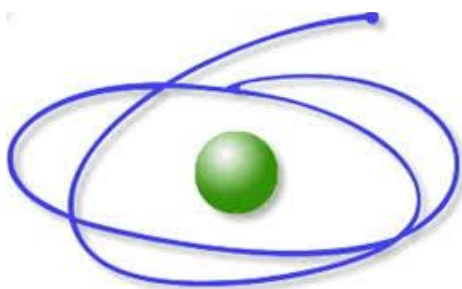
Orientador: Aline Witaicenis Fantinati

Capes: 21001006

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Alimentos funcionais. 3. Abacate.

Palavras-chave: Alimentos funcionais; Doença Inflamatória Intestinal; *Persea americana*; TNBS; abacate.

Auxílio Financeiro



C A P E S

*“Ter fé é acreditar naquilo que você não vê; a recompensa por essa fé  
é ver aquilo em que você acredita.”  
(Santo Agostinho)*

## Dedicatória

**A Deus, pois sem Ele guiando meus passos nada teria sido possível.**

*“Tu me mostras o caminho que leva à vida.”  
(Salmo, 16:11)*

**À minha mãe Maria de Fátima, que sempre foi uma guerreira, meu alicerce e exemplo de mulher e de mãe, agradeço por todo o apoio, dedicação e amor que fizeram de mim o que sou.**

*“MÃE... São três letras apenas, as desse nome bendito:  
Três letrinhas, nada mais... E nelas cabe o infinito...”  
(Mário Quintana)*

**Ao meu namorado Fernando, que a cada dia me ensina a ser uma pessoa melhor, obrigada por toda a paciência, companheirismo, carinho e por sempre me fazer sorrir.**

*“Eis, que te envio um anjo diante de ti para que te guarde pelo caminho,  
e te leve ao lugar que te tenho preparado”  
(Êxodo 23:20)*



**À minha irmã Erika e minhas sobrinhas Emilly e Sofia (nossa caçulinha), agradeço por estarem ao meu lado fazendo meus dias mais felizes.**

**Ao meu padrinho Ednaldo, obrigada por estar sempre presente em minha vida me orientando, apesar da distância.**

*“Dê a quem você ama: asas para voar, raízes para voltar, e motivos para ficar.”  
(Dalai Lama)*

**Aos meus amigos, em especial minhas amigas Marília e Maria Angélica, companheiras de longa estrada, obrigada por me ouvirem, me apoiarem e por fazerem parte da minha vida.**

*“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.”  
(O Pequeno Príncipe)*

## **Agradecimentos**

A todos do laboratório FitoFarmaTec pela colaboração em tudo e por todos os momentos que passamos juntos, aprendi muito e me diverti muito com todos vocês.

Ao Luiz por todo companheirismo, ensinamentos científicos e de vida, por toda a ajuda e conselhos e também pelas piadas dignas do “Troféu Luiz Domingues”.

À Lesvi por toda colaboração e principalmente pela amizade, muito obrigada por ter se tornado minha companheira de trabalho e de vida.

Ao Celso (Sáks) por todos os ensinamentos na área de comportamento e por todo o auxílio.

Ao Alexandre (Kita) pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, aprendi muito com o nosso convívio.

À Fabiana (Min) e ao Alexandre (PV) por toda disponibilidade em me ajudar.

Aos estagiários Vinícius e Cristiane por toda a ajuda na parte experimental do trabalho.

Aos funcionários da experimental-UNIPLEX, especialmente ao Delala, Renato e Mário por toda disposição e auxílio no preparo da ração.

Aos professores do Departamento de Farmacologia da UNESP de Botucatu e aos funcionários Paulão, Luiz, Pompom, Janete e Cris.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação da UNESP, especialmente ao Davi por toda disponibilidade em esclarecer as dúvidas sobre documentações, prazos e etc.

À CAPES pelo apoio financeiro.

À empresa Jaguacy Brasil pelo fornecimento dos abacates.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram em algum momento para realização deste trabalho e participaram desta etapa da minha vida, a vocês minha eterna gratidão!

*“Ninguém ignora tudo, ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa.  
Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.”  
(Paulo Freire)*

**Ao Prof. Dr. Luiz Cláudio Di Stasi**

**Obrigada por toda colaboração, por todos os ensinamentos e direcionamentos, principalmente agradeço pela oportunidade oferecida.**

**À minha orientadora Dra. Aline Witaicenis Fantinati**

**Agradeço imensamente por todos os ensinamentos, por toda paciência, orientação, companheirismo, pelos conselhos, tanto profissionais quanto de vida, pela disposição em ajudar sempre, por ter aceitado enfrentar os desafios ao meu lado, por ter acreditado e pela torcida. Muito obrigada!**

*“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra...”*

*(Rubens Alves)*

## Prólogo

### Formação:

Graduação em Ciências Biológicas modalidade Licenciatura (2008-2012) e Bacharelado (2013-2014) pelo Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu.

### Atividades realizadas durante o mestrado (2014-2016):

#### I) Disciplinas cursadas:

Disciplina	Créditos	Conceito
Projetos e Redação Científica	6	A
Plantas Medicinais: Abordagens de Estudo Interdisciplinar	6	B
Prática de Ensino de Farmacologia	4	A
Delineamento experimental para estudos em Botânica e Biologia Evolutiva	4	A
Tópicos Avançados em Farmacologia e Biotecnologia	3	A
Difundindo e popularizando a Ciência na Unesp: Interação entre Pós-graduação e Ensino Básico	6	A
Prática de Ensino de Farmacologia	4	A
Tópicos Avançados em Farmacologia e Biotecnologia	3	A
<b>Total</b>	<b>36</b>	

#### II) Participação em congressos e eventos:

IV Simpósio de Farmacologia (SIMFAR) – IBB/UNESP – Botucatu/SP (2014).

XXIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – UFG – Góias/GO (2014).

I Simpósio de Ética no Uso de Animais – FMVZ/UNESP – Botucatu/SP (2014).

V Simpósio de Farmacologia (SIMFAR) – IBB/UNESP – Botucatu/SP (2015).

XXX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE), USP – São Paulo/SP (2015).

XII Jornada Paulista de Plantas Medicinais – IBB/UNESP – Botucatu/SP (2015).

#### III) Trabalhos apresentados em congressos:

“Avaliação da atividade de 4-metilesculetina no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por DSS em camundongos.” na forma oral. Autores: **Oliveira E.C.S.**, Oliveira, S.L., Di Stasi, L.C., Witaicenis Fantinati A. XXIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Góias/GO (2014).

“Avaliação da atividade de 4-metilesculetina no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por DSS em camundongos.” na forma de pôster. Autores: **Oliveira E.C.S.**, Oliveira, S.L., Di Stasi, L.C., Witaicenis Fantinati A. XXIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Góias/GO (2014).

“Evaluation of the intestinal anti-inflammatory activity of *Persea americana* Mill. in experimental model induced by TNBS in rats.” na forma de poster. Autores: **Oliveira, E.C.S.**, Almeida-Junior L.D., Dalmau, L.M., Di Stasi L.C., Witaicenis, A. XXX Reunião Anual da FeSBE, São Paulo/SP (2015).

“Dieta enriquecida com *Persea americana* e sua associação com 5-ASA no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos.” na forma de pôster. Autores: **Oliveira, E.C.S.**, Witaicenis, A., Almeida-Junior, L.D., Dalmau, L.M., Di Stasi, L.C. XII Jornada Paulista de Plantas Medicinais, Botucatu/SP (2015).

“Avaliação da atividade anti-inflamatória da chaya no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos” na forma de pôster. Autores: Dalmau, L.M., Witaicenis, A., **Oliveira, E.C.S.**, Almeida Jr., L.D., Di Stasi, L.C. XII Jornada Paulista de Plantas Medicinais, Botucatu/SP (2015).

#### **IV) Trabalhos premiados:**

Menção Honrosa pela apresentação do trabalho “Avaliação da atividade de 4-metilesculetina no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por DSS em camundongos.” na forma de pôster. Autores: **Oliveira E.C.S.**, Oliveira, S.L., Di Stasi, L.C., Witaicenis Fantinati A. XXIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Góias /GO (2014).

Menção Honrosa pela apresentação do trabalho “Evaluation of the intestinal anti-inflammatory activity of *Persea americana* Mill. in experimental model induced by TNBS in rats.” na forma de poster. Autores: **Oliveira, E.C.S.**, Almeida-Junior L.D., Dalmau, L.M., Di Stasi L.C., Witaicenis, A. XXX Reunião Anual da FeSBE, São Paulo/SP (2015).

Premiação de 4º lugar pela apresentação do trabalho “Dieta enriquecida com *Persea americana* e sua associação com 5-ASA no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos.” na forma de pôster. Autores: **Oliveira, E.C.S.**, Witaicenis, A.,

Almeida-Junior, L.D., Dalmau, L.M., Di Stasi, L.C. No XII Jornada Paulista de Plantas Mediciniais, Botucatu/SP (2015).

**V. Formação complementar:**

Minicurso “Técnicas Aplicadas ao Estudo de Plantas Mediciniais”, com carga horária de 3h – Goiás/GO (2014).

Curso “Como redigir um artigo científico”, com carga horária de 2h40min – São Paulo/SP (2015).

Curso “Obesidade, microbiota e inflamação”, com carga horária de 2h30min – São Paulo/SP (2015).

Minicurso “Plantas alimentícias não convencionais”, com carga horária de 4h – Botucatu/SP (2015).

**VI. Outras atividades:**

Professora voluntária do Projeto de Extensão Universitária Cursinho Pré-Vestibular – Instituto de Biociências: Sinapse e Eukapia, ministrando aulas da disciplina de Biologia para o Curso Semi-Extensivo (2º semestre de 2014).

Monitora do curso “Investigando a Vida das Plantas” do Programa de Extensão Universitária “Difundindo e Popularizando a Ciências na UNESP: Interação entre Pós-Graduação e Ensino Básico” com carga horária de 48 horas (2015).

Membro da comissão organizadora do XIV Workshop da Pós-Graduação – IBB/UNESP – Botucatu/SP (2015).

**VII. Colaboração em outros projetos de pesquisa:**

Avaliação das propriedades anti-inflamatórias da chaya (*Cnidoscolus aconitifolus*) no tratamento da doença inflamatória intestinal;

Desenvolvimento de nano e micropartículas de quitosana com 4-metilesculetina e avaliação no tratamento da doença inflamatória intestinal.

Avaliação das propriedades anti-inflamatórias da *Bertholletia excelsa* (castanha do Pará) no modelo de inflamação intestinal induzido por TNBS;

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal do extrato hidroalcoólico de *Solanum paniculatum* L. (Solonaceae).

## Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba duas principais doenças: a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa. Esta doença é multifatorial com etiologia complexa e não totalmente elucidada. Considerando-se que não existe cura e que os fármacos utilizados podem apresentar sérios efeitos colaterais, além de muitos pacientes não responderem aos tratamentos disponíveis; estudos voltados para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento são importantes. Estudos têm evidenciado que a associação entre fármacos e alimentos funcionais, pode resultar em uma relação de muito sucesso no tratamento de pacientes com doenças crônicas, sobretudo nas doenças que afetam o trato gastrointestinal. Assim, o uso de alimentos funcionais, especialmente, os ricos em fibras, compostos antioxidantes e lipídeos bioativos podem ser potenciais na prevenção ou tratamento da DII. Com base nisto, a espécie *Persea americana* Mill., conhecida popularmente como abacate ou avocado, foi selecionada para o presente estudo, pois além de possuir estes compostos, apresenta descrita atividade antioxidante, anti-cancerígena, anti-bacteriana, anti-inflamatória e cicatrizantes. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade da dieta enriquecida com a polpa de *Persea americana* Mill. var. Hass no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos. Para tanto, a polpa da espécie foi incorporada na dieta de ratos *Wistar* machos, nas concentrações de 5%, 10% ou 20%, por 21 dias antes e 7 dias após a indução do processo inflamatório intestinal por TNBS, e os animais foram mortos no 29º dia. Adicionalmente, foi avaliada a atividade da associação da dieta enriquecida na concentração de 20% com o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) na dose de 50mg/Kg, fármaco padrão utilizado na clínica. Para caracterização da atividade anti-inflamatória intestinal foram analisados parâmetros macroscópicos (relação peso/comprimento colônico, extensão da lesão, escore e diarreia), análise de microscopia óptica e determinações bioquímicas (MPO, GSH, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ). Complementarmente, foram realizados estudos comportamentais e bioquímicos para avaliar se o consumo prolongado da espécie poderia causar algum efeito inespecífico. Os resultados demonstraram que a dieta enriquecida com a polpa de abacate na concentração de 10% foi capaz de reduzir os níveis de IL-1 $\beta$  e evitar a depleção da GSH, assim como a concentração de 20%, que, além disso, inibiu a atividade da enzima MPO, os níveis de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , e diminuiu a relação peso/comprimento colônico e a extensão da lesão. A administração da associação evitou a depleção de GSH e diminuiu os níveis de TNF- $\alpha$ . O consumo prolongado da espécie não promoveu nenhum efeito inespecífico considerável. O presente estudo demonstrou que a dieta enriquecida com polpa de *Persea americana* na concentração de 20% apresenta atividade anti-inflamatória intestinal no modelo do TNBS em ratos e esses efeitos estão associados as propriedades antioxidante e anti-inflamatória da espécie que podem estar relacionados à presença de lipídeos bioativos, fibras e compostos fenólicos, sugerindo ser esta espécie um alimento funcional promissor para o tratamento e/ou prevenção da DII.

**Palavras-chaves:** Doença Inflamatória Intestinal, TNBS, alimentos funcionais, *Persea americana*, abacate.



## Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) comprises two major diseases: Crohn Disease and Ulcerative Colitis. This disease is multifactorial with complex and not fully elucidated etiology. Considering that there is no cure and the drugs may cause serious side effects, and many patients do not respond to the available treatments; therefore researches focused on the development of new treatment strategies are important. Studies have evidenced that the association between drugs and functional foods can result in a very successful relationship forward treating patients with chronic diseases, mainly diseases that affect the gastrointestinal tract. Thus, the use of functional foods, especially ones rich in fibers, antioxidants and bioactive lipids could be potential candidates to the prevention or treatment of IBD. Based on this, *Persea americana* Mill., popularly known as avocado, was selected for this study, due to the presence of mentioned compounds and also for the antioxidant, anti-cancer, anti-bacterial, anti-inflammatory and cicatrizing activities. Therefore the present study aimed to evaluate the activity of enriched diet with *Persea americana* Mill. var. Hass pulp in the experimental model of intestinal inflammation induced by TNBS in rats. For this, the fruit pulp was incorporated in the diet of male *Wistar* rats, in concentrations of 5%, 10% or 20% for 21 days before and 7 days after of induction of intestinal inflammation by TNBS and the animals were killed on the 29<sup>o</sup> day. Additionally, the association activity of enriched diet in concentration of 20% with 5-aminosalicylic acid (5-ASA), a standard drug used in the clinical, was evaluated. Intestinal anti-inflammatory activity was analyzed macroscopically (weight/length colonic ratio, extent of lesion, score and diarrhea), biochemically (MPO, GSH, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) and through optical microscopy. Complementarily, biochemical and behavioral studies were performed to analyze nonspecific effects of avocado long-term consumption. The results demonstrated that the enriched diet with avocado pulp in the concentration of 10% reduced IL-1 $\beta$  levels and counteracted GSH depletion, so did the concentration of 20%, which also inhibited MPO activity, reduced TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  levels and decreased the weight/length colon ratio and the extension of lesions. The association maintained GSH levels and reduced TNF- $\alpha$  concentration. Prolonged consumption of the species did not cause any significant nonspecific effects. This study demonstrated that enriched diet with *Persea americana* pulp in concentration of 20% showed anti-inflammatory activity against the model of TNBS in rats, these effects are associated with the antioxidant and anti-inflammatory properties of the species which could be related to the presence of bioactive lipids, fibers and phenolic compounds, suggesting that this species could be a promising functional food for the treatment and/or prevention of IBD.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, TNBS, functional foods, *Persea americana*, avocado.

## Lista de Figuras

Figura 1. Consumo de ração por grupo. Dados expressos em consumo de ração (g)/número de animais por caixa (n=7).....	28
Figura 2. Média do ganho de peso corpóreo dos animais. Dados expressos em média (Peso final – Peso inicial) X 100/ Peso inicial) (n=7). ....	29
Figura 3. Avaliação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Dados expressos em média ± E.P.M. com **p<0,01, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS.....	30
Figura 4. Avaliação do conteúdo de glutathiona total (GSH) colônico. Dados expressos em média ± E.P.M. com *p<0,05 e **p<0,01, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS. ....	31
Figura 5. Avaliação dos níveis de IL-1β, TNF-α e INF-γ no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS. Dados expressos em média ± E.P.M. com *p<0,05 e **p<0,01, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS.....	32
Figura 6. Média do consumo de ração por grupo. Dados expressos em consumo de ração (g)/número de animais por caixa (n=7).....	34
Figura 7. Média do ganho de peso corpóreo dos animais. Dados expressos em média (Peso final – Peso inicial) X 100/ Peso inicial) (n=7). ....	35
Figura 8. Avaliação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Dados expressos em média ± E.P.M. com *p<0,05 e **p<0,01, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS. ....	36
Figura 9. Avaliação do conteúdo de glutathiona total (GSH). Dados expressos em média ± E.P.M. com *p<0,05, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS.....	37
Figura 10. Avaliação dos níveis de TNF-α (A), IL-1β (B), e INF-γ (C) no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS. Dados expressos em média ± E.P.M. com *p<0,05 e **p<0,01, analisados por ANOVA seguido de teste Dunnett vs. grupo controle-TNBS.....	38
Figura 11. Fotomicrografias da mucosa do cólon de ratos dos diferentes grupos experimentais 7 dias após a administração do TNBS. Cortes corados com hematoxilina e eosina (HE). Microfotografadas com microscópio óptico Leica Qwin Plus versão 3.40, no aumento 5X. (A) Grupo não-colítico, (B) Grupo não colítico + dieta 20%, (C) Grupo controle-TNBS, (D) Grupo 5-ASA 50mg/Kg, (E) Grupo dieta 20%+5-ASA 50mg/Kg e (F) Grupo dieta 20%. L=lúmen, M=mucosa, S=submucosa, CM=camada muscular, a=infiltração celular, b=alteração da citoarquitetura, c=edema, d=secreção do muco, seta preta=depleção do muco e seta vermelha=vascularização.....	40
Figura 12. Escore microscópico expresso em mediana, analisados estatisticamente por teste Dunn com teste a posteriori de Kruskal-Wallis vs. grupo controle-TNBS, onde ** p<0,01. ....	41
Figura 13. Análise histológica do fígado de ratos que consumiram dieta normal (A) ou dieta enriquecida (B). Capilares sinusóide (seta preta); vaso centrol-lobular (asterisco); hepatócito (seta branca). ....	44

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Componentes da ração padrão Nuvilab em pó, para roedores. Dados fornecidos pelo fabricante. ....	18
Tabela 2. Critérios da avaliação da avaliação da severidade e da extensão da lesão colônica. ....	21
Tabela 3. Critério de avaliação microscópico de lesão colônica. ....	24
Tabela 4. Avaliação dos parâmetros macroscópicos dos animais que receberam dieta enriquecida com <i>Persea americana</i> (5 e 10%) no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos. ....	29
Tabela 5. Avaliação dos parâmetros macroscópicos dos animais que receberam dieta enriquecida com <i>Persea americana</i> (20%) e sua associação com 5-ASA no modelo experimental de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos. ....	35
Tabela 6. Número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados no labirinto em cruz elevado. ....	42
Tabela 7. Avaliação dos movimentos de levantamento e do número de quadrantes percorridos no campo aberto. ....	42
Tabela 8. Avaliação do peso dos órgãos dos animais que consumiram dieta enriquecida com a polpa de <i>Persea americana</i> (20%) por 28 dias. ....	43
Tabela 9. Análise bioquímica do soro dos animais para avaliação de possíveis efeitos não específicos do consumo prolongado da dieta enriquecida com a polpa de <i>Persea americana</i> a 20%. ....	45

## Lista de abreviações

**5-ASA** – ácido 5-aminossalicílico  
**AIEC** – Escherichia coli aderente-invasiva  
**AGCC** – ácido graxo de cadeia curta  
**ALFAC** – álcool 80%, formaldeído e ácido acético  
**ALT** – alanina aminotransferase  
**AST** – aspartato aminotransferase  
**BHT** – hidroxitolueno butilado  
**COX** – ciclo-oxigenase  
**DC** – Doença de Crohn  
**DII** – Doença Inflamatória Intestinal  
**DSS** – sulfato de sódio dextrano  
**DTNB** – ditiobisnitrobenzóico  
**EROS** – espécies reativas de oxigênio  
**GGT** – gama-glutamil-transferase  
**GSH** – glutathiona  
**GSSG** – glutathiona oxidada  
**HDL** – lipoproteína de alta densidade  
**IL** – interleucina  
**I $\kappa$ B $\alpha$**  – inibidor  $\kappa$ B $\alpha$   
**INF** – interferon  
**iNOS** – óxido nítrico sintetase induzível  
**LDL** – lipoproteína de baixa densidade  
**LOX** – lipo-oxigenase  
**LTB<sub>4</sub>** – leucotrieno B<sub>4</sub>  
**MPO** – mieloperoxidase  
**MUFAS** – ácidos graxos monoinsaturados  
**NADPH** – nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzida  
**NF- $\kappa$ B** – fator nuclear kappa B  
**NO** – óxido nítrico  
**PPAR- $\gamma$**  – receptores ativados por proliferadores de peroxissomo  
**PUFAs** – ácidos graxos poli-insaturados  
**RENISUS** – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS  
**RPM** – rotação por minuto  
**RCU** – Retocolite ulcerativa  
**SUS** – Sistema Único de Saúde  
**TFH** – T helper follicular  
**Th** – T helper  
**TGI** – trato gastrointestinal  
**TNBS** – ácido trinitrobenzenosulfônico  
**TNF** – fator de necrose tumoral  
**Treg** – T reguladora  
**VLDL** – lipoproteína de muito alta densidade

## Sumário

I.	Introdução.....	1
1.	O sistema imune Intestinal .....	1
2.	Microbiota intestinal.....	2
3.	Doença Inflamatória Intestinal .....	4
II.	Objetivo.....	16
III.	Material e Métodos .....	17
1.	Material Vegetal.....	17
2.	Animais.....	18
3.	Delineamento Experimental .....	19
4.	Indução do Processo Inflamatório Intestinal.....	20
5.	Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal .....	21
6.	Efeitos não específicos do consumo prolongado de <i>Persea americana</i> Mill. ...	24
7.	Análise Estatística .....	26
IV.	Resultados.....	27
	FASE EXPERIMENTAL I .....	27
1.	Análise clínica dos animais e macroscópica .....	27
2.	Análises bioquímicas .....	30
	FASE EXPERIMENTAL II .....	33
1.	Avaliação macroscópica .....	33
3.	Análises bioquímicas .....	36
4.	Análises microscópicas.....	38
5.	Efeitos não específicos do consumo prolongado da espécie <i>Persea americana</i> Mill.....	41
V.	Discussão .....	46
VI.	Conclusão .....	60
VII.	Referências .....	61
VIII.	Anexos .....	73

## **I. Introdução**

O trato gastrointestinal (TGI) compreende uma rede complexa e dinâmica, com interações entre diferentes células da mucosa, moléculas de defesa, sistema imunológico, partículas de alimento e a microbiota residente (LOPETUSO et al., 2016; MANSON et al., 2008). Este "ecossistema", mais especificamente o intestino, funciona como uma unidade organizada, com sistema de multicamadas semipermeáveis que permitem a absorção de nutrientes e macromoléculas necessários para processos metabólicos, ao mesmo tempo em que protege o indivíduo de potenciais microorganismos invasores (LOPETUSO et al., 2016). Para tanto, possui um complexo sistema de defesa que separa os conteúdos luminais, regula a absorção de nutrientes, e permite a tolerância entre a flora bacteriana e o sistema imune intestinal, enquanto inibe a translocação de agentes infecciosos para os tecidos internos (LOPETUSO et al., 2016).

Alterações desse organizado complexo estão relacionadas com o desenvolvimento de diversas doenças, como por exemplo, a síndrome do cólon irritável, a doença inflamatória intestinal (DII) e o câncer de cólon (GHAISAS et al., 2015; SANTHANAM et al., 2015; SEIDELIN et al., 2015).

### **1. O sistema imune Intestinal**

O sistema imune intestinal é composto por uma complexa população de células que equilibram a necessidade fisiológica de tolerância aos antígenos luminais (agentes não-nocivos) e a necessidade de defesa contra os patógenos (agentes nocivos) (LARMONIER et al., 2015).

As respostas do sistema imune intestinal podem ser do tipo inata ou adaptativa. Os componentes celulares da imunidade inata compreendem as células fagocíticas, como os neutrófilos, macrófagos e células natural killer (NK) (MCDADE

et al., 2016; MOWAT; AGACE, 2014). Já os da resposta imune adaptativa são os linfócitos T e B, que são estimulados por exposição a um antígeno específico (MCDADE et al., 2016; MOWAT; AGACE, 2014).

No caso de doenças intestinais, como a DII, quando encontra-se ativa, as respostas imunitárias são caracterizadas por uma infiltração intensa de células imunes inatas (principalmente neutrófilos, macrófagos e células dendríticas) e adaptativas (células T e B). Dentre as células T, as células efetoras TCD4<sup>+</sup> (Th1, Th2, Th17 e T helper folicular-TFH) são críticas na defesa contra agentes patogênicos, enquanto as células T reguladoras (Treg, TR1 e Th3) regulam a expansão e hiperatividade das células TCD4<sup>+</sup>.

Na DII ocorre uma ativação excessiva de células T efectoras e uma alteração na atividade imunossupressora de células Treg (LARMONIER et al., 2015), levando a uma intensa e persistente resposta imune, o que pode causar um desequilíbrio da simbiose entre o intestino do hospedeiro e sua microbiota, e conseqüentemente desencadear uma inflamação intestinal.

De fato, tem sido evidenciado que as bactérias e seus metabólitos exercem um importante papel na manutenção da homeostase intestinal, e um desequilíbrio entre o sistema imune e essa microbiota podem levar a progressão de doenças do TGI inferior, como a DII (SHARON et al., 2014).

## **2. Microbiota intestinal**

O trato intestinal abriga uma complexa e diversa comunidade microbiana (GUINANE; COTTER, 2013; LEY et al., 2006), sendo que os dois principais filos de bactérias são os Bacteroidetes (bactérias gram-negativas) e Firmicutes (bactérias gram-positivas) que englobam gêneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* e *Butyricoccus* (ECKBURG et al., 2005; GEIRNAERT et al., 2014;

MORELLI, 2008).

As atividades das bactérias que habitam o intestino são consideradas importantes no papel de manutenção da saúde do intestino e também estão relacionadas com a etiologia das doenças inflamatórias intestinais (LOUIS et al., 2007), bem como de outras doenças. Tem sido demonstrado que uma disbiose da microbiota intestinal, ou seja, aumento de espécies patogênicas e diminuição do número de bactérias benéficas, está relacionada com obesidade, desnutrição e doenças sistêmicas, como diabetes (KAU et al., 2012; LEY et al., 2006; QIN et al., 2012; ZHANG et al., 2009).

Muitos estudos evidenciam tal disbiose em pacientes com DII, onde encontra-se uma maior presença de bactérias patogênicas, principalmente *E. coli* aderente-invasiva (AIEC), em detrimento de bactérias que conferem proteção da doença, como as do filo Firmicutes (ANANTHAKRISHNAN, 2015; CONTE et al., 2014; KOSTIC et al., 2014).

Estudos demonstram que espécies bacterianas benéficas, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, e *Faecalibacterium*, podem diminuir o risco do hospedeiro desenvolver o processo inflamatório intestinal por vários mecanismos, incluindo a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), e/ou estimulação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 (LLOPIS et al., 2009; SOKOL et al., 2008), além de atuarem como uma barreira física, exercendo uma proteção da mucosa contra a invasão de patógenos e competindo com estes por nutrientes, estimulando a produção de substâncias antimicrobianas, como defensinas, lisozimas, catelicidinas e histatina pelas células do hospedeiro, melhorando a reparação epitelial entre os componentes da resposta imune inata e garantindo a integridade da barreira intestinal (DUERKOP et al., 2009;



GARRETT et al., 2007; HOOPER et al., 2001).

Concomitantemente, o sistema imune do intestino desenvolve inúmeras estratégias para manter a população dessas bactérias equilibradas, possibilitando a colonização da camada externa da mucosa intestinal, ao passo que protege a camada interna contra invasão pelas mesmas (FRAHER et al., 2012). Além disso, a camada epitelial também auxilia nesta proteção, pois possui uma ligação entre as células, chamada *tight junction*, que possibilitam a passagem de nutrientes entre os tecidos, enquanto impede a penetração das bactérias (GARRETT et al., 2007).

Um desbalanço na interação entre sistema imune e a microbiota pode por em risco a integridade da barreira e conseqüentemente a homeostase intestinal, podendo desencadear doenças, como a DII.

### **3. Doença Inflamatória Intestinal**

#### **3.1. Definição e etiologia**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba duas principais doenças conhecidas como Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), que acometem o trato gastrointestinal provocando inflamações crônicas, dores abdominais, diarreia e perda de peso, sendo que estes sintomas podem apresentar períodos de remissão e recidiva, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (BOUMA; STROBER, 2003; PEYRIN-BIROULET et al., 2012; STROBER et al, 2002).

Embora apresentem sintomas semelhantes, essas doenças diferem quanto às características inflamatórias e distribuição pelo TGI. Na DC o processo inflamatório pode ocorrer ao longo de todo TGI, desde a boca até o ânus, mais comumente na porção terminal do íleo, ceco, área perianal e cólon (BOUMA; STROBER, 2003). Apresenta lesões descontínuas, ao longo do TGI, transmuralis, podendo

desencadear complicações como estenose, abscessos e/ou fístulas, bem como infiltrações de linfócitos, formação de granulomas e fibrose (BAUMGART; SANDBORN, 2007; ZORZI et al., 2014).

Já na RCU, o processo inflamatório restringe-se ao cólon e reto, atingindo camadas mais superficiais da mucosa, apresentando principalmente infiltração de linfócitos, granulócitos e neutrófilos e perda de células caliciformes, podendo formar abscesso das criptas, com presença de neutrófilos e ocorrência de ulcerações. Além, dos sintomas descritos acima, pode ocorrer perda progressiva da função peristáltica, o que pode ocasionar rigidez do tecido colônico (BOUMA; STROBER, 2003).

A DII vem sendo estudada há décadas, porém sua etiologia não está totalmente elucidada, mas sabe-se que trata-se de uma doença multifatorial (BARABÁSI, 2007; FIOCCHI, 2012), resultado de uma interação complexa entre alterações da microbiota, imunológicas, genéticas, associadas a fatores ambientais, como estresse, dieta e medicamentos (anti-inflamatórios não-esteroidais e anticoncepcionais via oral) (SU et al., 2009).

### **3.2. Epidemiologia**

A DII afeta um número estimado de 1,5 milhões de americanos, 2,2 milhões de europeus e centenas de milhares de pessoas em todo o mundo (ANANTHAKRISHNAN, 2015; MOLODECKY et al., 2012).

Estudos epidemiológicos recentes têm mostrado que a DC e a RCU têm uma prevalência similar de cerca de 100-200 casos para cada 100.000 indivíduos na Europa e na América do Norte (ANANTHAKRISHNAN, 2015; MALIK, 2015; MOLODECKY et al., 2012).

No passado, a DII tinha sido considerada uma condição que ocorria principalmente em populações brancas da Europa, América do Norte e Austrália (ANANTHAKRISHNAN, 2015; COSNES et al., 2011; MALIK, 2015; MOLODECKY et al., 2012). Apesar destas regiões ainda apresentarem o maior número de casos quando comparados às outras regiões, a DII está aumentando com o passar do tempo em diferentes regiões do mundo, indicando sua emergência como doença global (ANANTHAKRISHNAN, 2015; MALIK, 2015; MOLODECKY et al., 2012).

No Brasil, a prevalência de DII não é bem documentada, porém alguns estudos sugerem que esta tem aumentado na população brasileira, seguindo a tendência observada em muitas populações ocidentais (ELIA et al., 2007; PARENTE, 2015; VICTORIA et al., 2009).

O aumento na incidência da DII tem sido associado, a mudanças nos hábitos alimentares, tabagismo, sedentarismo e estresse, bem como perturbações da microbiota intestinal através de uso de antibióticos (ANANTHAKRISHNAN, 2015; COSNES et al., 2011; ELIA et al., 2007; MALIK, 2015). Além disso, pacientes com DII apresentam maiores riscos de desenvolverem câncer de cólon, devido ao processo inflamatório crônico, característico da doença, representar um potencial risco de mutações e proliferações celulares do trato-gastrointestinal (CHOI et al., 2014; FRANCESCONE et al., 2015).

Além do aumento do número de casos, outro problema que envolve a doença é o alto custo dos fármacos disponíveis para o seu tratamento. Foi estimado um custo de mais de US\$ 6 bilhões nos EUA (KAPLAN, 2015; KAPPELMAN; RIFASHIMAN, 2008) e de 5,6 bilhões de euros na Europa por ano (BURISCH et al., 2013; KAPLAN, 2015), tais gastos são devido ao uso prolongado dos medicamentos,

necessidade de inúmeros e complexos exames diagnósticos, frequentes internações hospitalares e cirurgias (ELIA et al., 2007).

### **3.3. Terapêutica disponível**

Dentro da terapêutica utilizada para a DII destacam-se: os aminossalicilatos, os glicocorticóides, os imunossupressores, os imunomoduladores (YAMAMOTO-FURUSHO, 2007) e a terapia biológica (MORRISON et al., 2009).

Os aminossalicilatos compreendem a classe dos derivados do ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que atuam bloqueando a produção de prostaglandinas e leucotrienos, inibindo o peptídeo bacteriano capaz de induzir a quimiotaxia dos neutrófilos e a secreção de adenosina induzida, que retira os metabólitos reativos do oxigênio (PODOLSKY, 2002). Tem como principais representantes a sulfassalazina, balsalazina, olsalazina e mesalazina.

A sulfassalazina, composta por 5-ASA e sulfapiridina, tem sido um dos principais agentes na terapia de DC e RCU leves e moderadas por mais de 50 anos, porém, após comprovação de que o 5-ASA é o composto ativo da sulfassalazina e que a sulfapiridina seria responsável por acentuar os seus efeitos adversos, a mesalazina, composta apenas por 5-ASA, tornou-se mais utilizada atualmente no tratamento da DC e RCU leves e moderadas (GISBERT et al., 2007; KANE et al., 2003; KHAN et al., 1977). No entanto, ambos os fármacos podem desencadear efeitos adversos similares, tais como doenças renais e cardiovasculares (SONU et al., 2013; VAN STAA et al., 2004).

Os glicocorticóides ou corticosteróides são fármacos com efeito anti-inflamatório utilizados no tratamento dos casos severos de RCU e nos casos moderados e severos da DC (NAVARRO; HANAUER, 2003), sendo a prednisolona e a prednisona os fármacos mais utilizados desta classe. Devido ao

fato dos receptores para os glicocorticóides estarem presentes em vários tecidos, o seu uso prolongado e em altas doses leva a graves efeitos colaterais, que são decorrentes principalmente da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (ROGLER, 2010), dentre estes podemos citar o desbalanço eletrolítico e de fluidos corpóreos, distúrbios ácido-base, anormalidades metabólicas, alterações nos sistemas hepático, cardiovascular, mental e músculo-esquelético, hiperglicemia, aumento do risco de diabetes, desenvolvimento de hipertensão arterial e edema.

Quanto aos imunossupressores destacam-se a azatioprina e seu metabólito ativo 6-mecarptopurina, que apresentam efeitos na doença ativa, bem como na manutenção da remissão tanto da DC como da RCU (ROGLER, 2010). Seu principal mecanismo de ação se dá através da supressão de células T (BIONDO-SIMÕES; MANDELLI, 2003). Apesar do importante efeito imunossupressor, essa classe de medicamentos possui como principal efeito colateral a toxicidade da medula óssea, desenvolvimento de leucopenia e trombocitopenia, além de estarem amplamente associados com o desenvolvimento de linfomas e risco de diabetes nos pacientes (ANANTHAKRISHNAN et al., 2015; NAVARRO; HANAUER, 2003).

Por fim a terapia biológica, que incluem os agentes anti-TNF, tais como infliximab e adalimumab, são anticorpos que se ligam ao TNF- $\alpha$  e promovem inibição do tráfego de leucócitos, bloqueio de integrinas e citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23 (DANESE, 2012). No entanto, a resposta terapêutica a estes agentes não é uniforme e grande parte dos pacientes não apresentam melhora ou deixam de responder após um período de tratamento (ZAMPELI et al., 2014).

Apesar desses fármacos promoverem efeitos benéficos no tratamento da doença (NAVARRO; HANAUER, 2003), eles não representam a cura e/ou

promovem sérios efeitos colaterais. Somado a isso, ainda apresentam alto custo e muitos pacientes não respondem a nenhum dos fármacos disponíveis (WITAICENIS et al., 2013).

Diante do exposto, novas pesquisas, tanto na busca por novos compostos, quanto na busca por novas estratégias de tratamento e/ou prevenção para a DII são muito importantes e necessárias.

### **3.4. Novas estratégias no tratamento da DII**

Uma interessante estratégia terapêutica evidenciada é a utilização em conjunto de fármacos e alimentos, o que pode resultar em uma relação de muito sucesso e de grande custo-benefício para os pacientes com diferentes doenças crônicas, especialmente doenças que afetam o TGI, como a DII (ALISSA; FERNS, 2012; ANDERSEN; FERNANDEZ, 2013; EUSSEN et al., 2011; JEW et al., 2009; SCARMINIO et al., 2012; TRIGUEROS et al., 2013).

#### **3.4.1. Alimentos funcionais como estratégia de tratamento na DII**

Os alimentos funcionais são alimentos, que além de apresentarem valor nutricional, afetam benéficamente uma ou mais funções do organismo, promovem bem-estar e saúde e reduzem o risco de doenças (ROBERFROID, 2002).

A importância dos alimentos funcionais nas doenças do TGI reside na enorme relação entre o sistema imune do intestino com a microbiota intestinal (GUINANE; COTTER, 2013; MAGRONE; JIRILLO, 2013). Dentre estes encontram-se os alimentos probióticos (produtos lácteos ricos em bactérias do ácido lático e leveduras não patogênicas) (DAMASKOS; KOLIOS, 2008; QUIGLEY, 2012), os prebióticos (produtos ricos em fibra dietária, carboidratos, amido resistente, oligossacarídeos e/ou inulina) (ROBERFROID et al., 2010) e os simbióticos (associação de probióticos com prebióticos) (SCALDAFERRI et al., 2013).

Os probióticos são microrganismos vivos, capazes de sobreviver ao pH gástrico e a ação da bile, atingindo o intestino, e quando ingeridos em quantidades adequadas conferem benefícios ao hospedeiro (DAMASKOS; KOLIOS, 2008; QUIGLEY, 2012).

Estes alimentos probióticos apresentam em sua composição bactérias como as espécies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli* Nissle 1917 (cepa não patogênica), *Saccharomycesboulardii* e *C. butyricum*, ou associações delas como o VSL#3 (probiótico contendo 8 diferentes cepas) (DAMASKOS; KOLIOS, 2008; QUIGLEY, 2012). Vários mecanismos de ação dos probióticos, como supressão do crescimento de bactérias patogênicas, capacidade de modular o sistema imunológico e manter a função da barreira intestinal, são importantes na prevenção e tratamento de doenças crônicas, como a DII (GIACINTO et al., 2005; RIOUX; FEDORAK, 2006).

Sabe-se que muitas das propriedades benéficas da microbiota intestinal também são atribuídas à fermentação de prebióticos por bactérias, com a consequente produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e principalmente o butirato) (MACFARLANE; MACFARLANE, 2011), que podem restaurar o equilíbrio da microbiota gastrointestinal de modo a reduzir ou impedir a inflamação intestinal (WITAICENIS et al., 2010).

Os prebióticos são carboidratos não digeríveis, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro, pois promovem a modulação da microbiota intestinal (TOWARD et al., 2012), favorecendo o crescimento de espécies como, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *E. coli* não patogênica (DAMASKOS; KOLIOS, 2008). Os prebióticos mais comumente utilizados são a lactulose, lactosacarose, oligossacarídeos (fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeo), inulina, *Plantago*

*ovata* (psyllium), alimentos que contenham cevada, amido resistente e fibras (DAMASKOS; KOLIOS, 2008; TOWARD et al., 2012).

No cólon, os prebióticos são fermentados por bactérias anaeróbicas, e esse processo de fermentação gera ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o acetato, propionato, butirato, ácido pentanóico e ácido hexanóico, sendo os três primeiros os principais envolvidos em vários sistemas celulares e moleculares do intestino, como preservação da barreira epitelial e modulação do sistema imune (TAN et al., 2014).

O acetato, propionato e butirato, após produzidos por fermentação, são rapidamente absorvidos pelo intestino, mas a distribuição, destino e efeitos destes AGCC no metabolismo celular do hospedeiro são diferentes (LOUIS et al., 2014). O butirato é usado preferencialmente como fonte de energia pelas células epiteliais do intestino, atuando como anti-inflamatório e imunomodulador; o propionato é metabolizado pelo fígado servindo como substrato na gliconeogênese, e também pode inibir a síntese de colesterol; já o acetato, o AGCC produzido em maior proporção no cólon, passa livremente para circulação periférica atingindo concentrações elevadas no sangue, e é utilizado como substrato na síntese de ácidos graxos de cadeia longa, como glutamato, glutamina e beta-hidroxibutirato (BLOEMEN et al., 2010; SLEETH et al., 2010).

Estudos demonstram que tanto o propionato quanto o acetato apresentam atividades anti-inflamatória intestinal, porém são menos potentes que o butirato, demonstrando que os efeitos anti-inflamatórios dos AGCC, além de serem importantes para as células do intestino, também contribuem para a homeostase da microbiota intestinal (LOUIS et al., 2014; TEDELIND et al., 2007).

Além dos probióticos e dos prebióticos, outro importante grupo de substâncias



biologicamente ativas encontradas nos alimentos funcionais são os lipídeos bioativos (MORAES; COLLA, 2006) que estão presentes em diferentes alimentos, principalmente em peixes, ovos, leite e espécies vegetais, como frutos, sementes e óleos (CHEN et al., 2013; TANEJA; SINGH, 2012).

Os lipídeos bioativos podem ser categorizados em quatro grupos principais: os carotenóides, como o  $\beta$ -caroteno, luteína e licopeno; os fitoesteróis, como estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol; as vitaminas lipossolúveis, como A, D, E e K; e o grupo dos ácidos graxos, como os ácidos graxos saturados (ácidos palmítico, esteárico e mirístico), monoinsaturados (ácidos palmitoléico e oleico – ômega 9) e poli-insaturados (ácidos linoléico – ômega 6 e linolênico – ômega 3) sendo que grande parte destes lipídeos podem representar importantes benefícios a saúde humana (CHEN et al., 2013).

Estudos em animais e ensaios clínicos têm relatado várias atividades biológicas competentes dos lipídeos, apresentando positivos efeitos em doenças cardiovasculares (MATHUR et al., 2015), câncer (DI FRANCESCO et al., 2015; JU et al., 2009), obesidade (KENNEDY et al., 2010) e na DII (CALDER, 2009, 2012).

Recentemente têm-se sugerido que a associação do ômega 6 e ômega 3, ácidos graxos poli-insaturados (PUFAS), promovem efeitos benéficos na DII (DE SILVA et al., 2014; HUANG et al., 2014; MASOODI et al., 2013; TYAGI et al., 2014), devido ao ômega 3 ser capaz de inibir a produção de mediadores inflamatórios, tais como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , eicosanóides e espécies reativas de oxigênio (EROS), além de estimular a produção de IL-10, citocina anti-inflamatória (CALDER, 2012; HOU et al., 2015) e poder exercer um controle nos níveis de ômega 6, competindo por mediadores lipídicos, controlando assim a produção de leucotrienos e prostaglandinas (SIMOPOULOS, 2002). Enquanto o ômega 6 sugere-se que sua

atividade esteja relacionada a regulação da expressão de genes anti-inflamatórios e a modulação do sistema imune (SCARPA et al., 2008; VILADOMIU et al., 2015).

Com base no exposto, a espécie vegetal *Persea americana* Mill. foi selecionada para o presente estudo, devido aos constituintes presentes na espécie, apresentando-se como um alimento funcional potencial para ser estudado no tratamento e/ou prevenção da DII.

### **3.4.2. *Persea americana* Mill. (Abacate)**

A *Persea americana* Mill. é conhecida popularmente por abacate ou avocado (WITJAKSONO et al., 1999), esta espécie apresenta duas variedades comuns, a Fuerte e a Hass (RODRÍGUEZ-CARPENA et al., 2011), e tem como sinonímia *Persea gratissima*, *Persea nubigena* e *Persea persea* (THE PLANTLIST; TROPICOS, 2014).

Pertencente à família Lauraceae é uma espécie nativa do Sul do México, porém atualmente é cultivada na América, Austrália, Sul da África e Espanha. No ano de 2008, sua produção foi de mais de 3,2 milhões de toneladas, sendo 2/3 produzidos na América Latina e Caribe e atualmente seu maior importador é a Europa (RODRÍGUEZ-CARPENA, et al., 2011). O interesse da indústria, tanto de cosméticos como alimentícia, pela fruta tem aumentado consideravelmente (RODRÍGUEZ-CARPENA et al., 2011).

Devido ao seu alto valor nutricional e aumento de seu consumo, as pesquisas para avaliar seus efeitos benéficos, compreendem uma importante área de investigação dentro da farmacologia de produtos naturais.

A espécie *Persea americana* Mill. foi selecionada para o presente estudo, pois é rica em fibras, potássio, magnésio, vitaminas A, C, B-2, B-5, B-6, E e K1, ácido fólico, niacina, ácido pantotênico, riboflavina, colina, carotenóides ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -

caroteno, luteína, zeaxantina), fitoesteróis e ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (DREHER; DAVENPORT, 2013; HURTADO-FERNÁNDEZ et al., 2013).

As fibras totais presentes no abacate representam cerca de 6,8g a cada 100g do fruto, sendo que aproximadamente 75% são fibras insolúveis e 25% fibras solúveis (DREHER; DAVENPORT, 2013; NAVEH et al., 2002).

Dentre os principais ácidos graxos descritos estão os ácidos linoléico (13,4%), alfa linolênico (1,6%), oleico (47,2%), palmitoléico (3,58%), palmítico (23,6%), esteárico, docosadienóico (8,8%), eicosenóico (1,29%) e ácido mirístico (0,3%), compreendendo uma importante fonte de ácidos graxos (DE OLIVEIRA et al., 2013; LU et al., 2009).

Além disso, a *Persea americana* possui glutationa e outros compostos polifenólicos, o que sugere potencial atividade antioxidante para a espécie (LI et al., 2013).

De fato, um estudo recente demonstrou que a espécie *Persea americana* apresentou alta atividade antioxidante e antimicrobiana no modelo *in vitro*, utilizando o extrato da polpa, semente e casca do fruto (RODRÍGUEZ-CARPENA, et al., 2011). Li et al., (2013) demonstraram que a ingestão da polpa da fruta junto com hambúrguer, evitou o aumento da secreção de IL-6, e inibiu a expressão de inibidor- $\kappa$ B- $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) e, portanto, inibiu a ativação de fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) em células polimorfonucleadas humanas, sugerindo atividade anti-inflamatória para a espécie.

O extrato acetônico do fruto de *Persea americana* apresentou atividade antiproliferativa e antitumoral no câncer de próstata (LU et al., 2005) e o extrato hidroalcolólico apresentou a mesma atividade em linhagens celulares de câncer de esôfago e de cólon (LARIJANI et al., 2014). Estudos pré-clínicos, demonstraram que o óleo da espécie aplicado topicamente em feridas na pele de ratos, promoveu uma

aceleração da cicatrização, evidenciada por um aumento na formação de colágeno e uma atividade anti-inflamatória destacada pela redução do número de células inflamatórias no local da lesão (DE OLIVEIRA et al., 2013).

Outros estudos sugerem que a introdução da *Persea americana* na dieta promove um aumento na ingestão de nutrientes, como fibras e ácidos graxos monoinsaturados (MUFAS), resultando em níveis mais elevados de lipoproteínas de alta densidade (HDL), menor risco do desenvolvimento de síndrome metabólica e do aumento do peso corpóreo (FULGONI et al., 2013). Pieterse et al., (2005) demonstraram que o consumo de meia fruta da espécie *Persea americana* em cada refeição, promoveu controle e/ou perda de peso de pacientes com sobrepeso e obesidade.

Uma pesquisa realizada em humanos, saudáveis e com sobrepeso, que consumiram diariamente, durante 4 semanas, um abacate da variedade Hass, apresentaram uma redução nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e portanto menores riscos de doenças cardiovasculares, sugerindo que tal efeito se deva a combinação de MUFAS, fitoesteróis e fibras presentes na espécie (WANG et al., 2015).

Apesar de seus importantes compostos com potencial anti-inflamatório e antioxidante, do aumento na produção e consumo desta fruta, a espécie *Persea americana* Mill. ainda possui poucos estudos, e nenhum estudo que caracterize sua atividade anti-inflamatória intestinal. Além disso, o gênero *Persea* faz parte da lista de Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) (RENISUS), projeto do Ministério da Saúde que pretende incorporar espécies vegetais com comprovada atividade farmacológica no SUS, o que reforça ainda mais a pesquisa com esta espécie vegetal.

## VI. Conclusão

De acordo com o objetivo proposto, os resultados e discussões apresentados, concluímos que:

- ✓ A dieta enriquecida com a polpa da fruta da espécie *Persea americana* na concentração de 20% apresenta atividade anti-inflamatória intestinal no modelo de indução por TNBS em ratos;
- ✓ A atividade anti-inflamatória intestinal da espécie é devida as suas propriedade antioxidantes e anti-inflamatórias, e provavelmente estão relacionadas com a presença de lipídeos bioativos, presença de fibras e de compostos fenólicos;
- ✓ O consumo da espécie na concentração efetiva, por um período prolongado, não promoveu nenhum efeito inespecífico considerável.

## VII. Referências

- ALISSA, E. M.; FERNS, G. A. Functional foods and nutraceuticals in the primary prevention of cardiovascular diseases. **Journal of nutrition and metabolism**, v. 2012, p. 569486, jan. 2012.
- ALMEIDA, R. N. PSICOFARMACOLOGIA - Fundamentos Práticos. 1. ed. Rio de Janeiro: **Editora Guanabara Koogan S.A.**, 2006
- AL-SADI, R. M.; MA, T. Y. IL-1 $\beta$  Causes an Increase in Intestinal Epithelial Tight Junction Permeability<sup>1</sup>. **Journal Immunology**, v. 178, n. 7, p. 4641–4649, 2007.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 41, n. 11, p. 1141–1148, 2015.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, p. 205–217, 2015.
- ANDERSEN, C. J.; FERNANDEZ, M. L. Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 14, n. 3, p. 241–54, set. 2013.
- ANDERSON, M. Glutathione and glutathione disulfide in biological samples. **Methods Enzymology**, v. 113, p. 548–555, 1985.
- BARABÁSI, A. Network medicine—from obesity to the “diseasome”. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 4, p. 404–407, 2007.
- BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. **The Lancet**, v. 369, p. 1641–1657, 2007.
- BELL, C. J.; GALL, D. G.; WALLACE, J. L. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. **The American journal of physiology**, v. 268, p. G622–G630, 1995.
- BIONDO-SIMÕES, M.; MANDELLI, K. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 23, n. 3, p. 172–182, 2003.
- BLOEMEN, J. G. et al. Short chain fatty acids exchange: Is the cirrhotic, dysfunctional liver still able to clear them? **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 3, p. 365–369, 2010.
- BOUMA, G.; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 7, p. 521–533, jul. 2003.
- BRAI, B. I. C.; ADISA, R. A.; ODETOLA, A. A. HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF AQUEOUS LEAF EXTRACT OF PERSEA AMERICANA, MILL (LAURACEAE) “AVOCADO” AGAINST CCL4-INDUCED DAMAGE IN RATS. **African Journal of Traditional Complementary, and Alternative Medicines**, v. 11, n. 2, p. 237–244, 2014.
- BURISCH, J. et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. **Journal of Crohn’s and Colitis**, v. 7, n. 4, p. 322–337, 2013.
- CALDER, P. C. Fatty acids and immune function: relevance to inflammatory bowel diseases. **International Reviews of Immunology**, v. 28, n. 6, p. 506–534, 2009.
- CALDER, P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 645–662, 2012.
- CAMPOS, F. G. et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 57, n. 4, p. 187–98, 2002.
- CÁRDENO, A. et al. The unsaponifiable fraction of extra virgin olive oil promotes apoptosis and attenuates activation and homing properties of T cells from patients with inflammatory bowel disease. **Food Chemistry**, v. 161, n. 2014, p. 353–360, 2014.
- CHEN, B.; MCCLEMENTS, D. J.; DECKER, E. A. Design of foods with bioactive lipids for improved

- health. **Annual review of food science and technology**, v. 4, p. 35–56, jan. 2013.
- CHO, E. et al. Anti-inflammatory effects of methanol extract of *Patrinia scabiosaefolia* in mice with ulcerative colitis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 136, n. 3, p. 428–35, 2011.
- CHOI, S. H. et al. Synthetic triterpenoid induces 15-PGDH expression and suppresses inflammation-driven colon carcinogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 6, p. 2472–2482, 2014.
- CIRCU, M. L.; AW, T. Y. Glutathione and modulation of cell apoptosis. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1823, n. 10, p. 1767–77, out. 2012.
- CONTE, M. P. et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) in pediatric Crohn's disease patients: phenotypic and genetic pathogenic features. **BioMed Central**, v. 7, n. 748, p. 1–12, 2014.
- COSNES, J. et al. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1785–1794.e4, 2011.
- COSTA, C. A. R. A. et al. Anti-inflammatory effects of Brazilian ginseng (*Pfaffia paniculata*) on TNBS-induced intestinal inflammation: Experimental evidence. **International Immunopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 459–469, 2015.
- DA SILVA, I. et al. Maturation of human iDCs by IL-18 plus PGE2, but not by each stimulus alone, induced migration toward CCL21 and the secretion of IL-12 and IFN- $\gamma$ . **Immunobiology**, v. 218, n. 2, p. 238–44, 2013.
- DAMASKOS, D.; KOLIOS, G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: Microflora “on the scope”. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 4, p. 453–467, 2008.
- DANESE, S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. **Gut**, v. 61, n. 6, p. 918–32, 2012.
- DE OLIVEIRA, A. P. et al. Effect of semisolid formulation of persea americana mill (avocado) oil on wound healing in rats. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**, v. 2013, p. 472382, jan. 2013.
- DE PRETER, V. et al. Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin in Crohn's disease patients: a double-blinded randomized controlled trial. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 4, n. 1, p. e30, 2013.
- DE SILVA, P. S. A. et al. Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 26, n. 1, p. 11–18, 2014.
- DI FRANCESCO, A. et al. Extravirgin olive oil up-regulates CB1 tumor suppressor gene in human colon cancer cells and in rat colon via epigenetic mechanisms. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n. 3, p. 250–8, 2015.
- DODDA, D.; CHHAJED, R.; MISHRA, J. Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical alterations. **Pharmacological reports : PR**, v. 66, n. 1, p. 169–73, fev. 2014.
- DREHER, M. L.; DAVENPORT, A. J. Hass avocado composition and potential health effects. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 53, n. 7, p. 738–50, jan. 2013.
- DUERKOP, B. A.; VAISHNAVA, S.; HOOPER, L. V. Immune Responses to the Microbiota at the Intestinal Mucosal Surface. **Immunity**, v. 31, n. 3, p. 368–376, 2009.
- DURAND, E. et al. Assessing interactions between lipophilic and hydrophilic antioxidants in food emulsions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2015.
- ECKBURG, P. B. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1635–1638, 2005.
- ELIA, P. P. et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de

- pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 4, p. 332–339, 2007.
- EUSSEN, S. R. B. M. et al. Functional foods and dietary supplements: products at the interface between pharma and nutrition. **European journal of pharmacology**, v. 668 Suppl , p. S2–9, set. 2011.
- FAGHFOORI, Z. et al. Effects of an Oral Supplementation of Germinated Barley Foodstuff on Serum CRP Level and Clinical Signs in Patients with Ulcerative Colitis. **Health Promotion Perspectives**, v. 4, n. 1, p. 116–121, 2014.
- FICHTNER-FEIGL, S. et al. Cytokines Mediating the Induction of Chronic Colitis and Colitis Associated Fibrosis. **Mucosal Immunology**, v. 1, n. 0 1, p. S24–S27, 2008.
- FIOCCHI, C. Towards a “cure” for IBD. **Digestive diseases (Basel, Switzerland)**, v. 30, n. 4, p. 428–33, jan. 2012.
- FRAHER, M. H.; O'TOOLE, P. W.; QUIGLEY, E. M. M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 6, p. 312–322, 2012.
- FRANCESCONI, R.; HOU, V.; GRIVENNIKOV, S. I. Cytokines, IBD, and Colitis-associated Cancer. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 2, p. 409–418, 2015.
- FRUCHT, D. M. et al. IFN-  $\gamma$  production by cells : mechanisms emerge. **Trends in Immunology**, v. 22, n. 10, p. 556–560, 2001.
- FRUET, A. C. et al. Dietary intervention with narrow-leaved cattail rhizome flour ( *Typha angustifolia* L.) prevents intestinal inflammation in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 12, p. 62–73, 2012.
- FULGONI, V. L.; DREHER, M.; DAVENPORT, A. J. Avocado consumption is associated with better diet quality and nutrient intake, and lower metabolic syndrome risk in US adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. **Nutrition journal**, v. 12, p. 1, jan. 2013.
- GÁLVEZ, J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. **ISRN inflammation**, v. 2014, p. 928461, 2014.
- GARRETT, W. S. et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. **Cell**, v. 131, n. 1, p. 33–35, 2007.
- GEIRNAERT, A. et al. Anaerobe *Butyrivibrio pullicaecorum* , a butyrate producer with probiotic potential , is intrinsically tolerant to stomach and small intestine conditions. **Anaerobe**, v. 30, p. 70–74, 2014.
- GHAISAS, S.; MAHER, J.; KANTHASAMY, A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, 2015.
- GIACINTO, C. DI et al. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF- $\beta$ -bearing regulatory cells. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 6, p. 3237–3246, 2005.
- GISBERT, J. P.; GONZÁLEZ-LAMA, Y.; MATÉ, J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 13, n. 5, p. 629–38, maio 2007.
- GOLAB, J. et al. Direct stimulation of macrophages by IL-12 and IL-18 - A bridge too far? **Immunology Letters**, v. 72, n. 3, p. 153–157, 2000.
- GONZÁLEZ, R. et al. Dietary vitamin E supplementation protects the rat large intestine from experimental inflammation. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.



71, n. 4, p. 243–250, 2001.

- GRAYDON, R. et al. The effect of lutein- and zeaxanthin-rich foods v. supplements on macular pigment level and serological markers of endothelial activation, inflammation and oxidation: pilot studies in healthy volunteers. **The British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 2, p. 334–42, 2012.
- GRAEFF F.G., GUIMARÃES F.S. *Fundamentos da Psicofarmacologia*. São Paulo: **Atheneu**, 1999.
- GUINANE, C. M.; COTTER, P. D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. **Therapeutic advances in gastroenterology**, v. 6, n. 4, p. 295–308, jul. 2013.
- HALL, C. S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v. 18, n. 3, p. 385–403, 1934.
- HAMER, H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 104–19, 15 jan. 2008.
- HAMER, H. M. et al. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 6, p. 738–44, 2010.
- HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of “fear”-motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology**, v. 327, n. 1, p. 1–5, 1984.
- HARTOG, A. et al. A potential role for regulatory T-cells in the amelioration of DSS induced colitis by dietary non-digestible polysaccharides. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n. 3, p. 227–33, 2015.
- HIGA, R. et al. Effects of maternal dietary olive oil on pathways involved in diabetic embryopathy. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 49C, n. 2014, p. 185–195, 2014.
- HOOPER, L. V et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, v. 291, n. 5505, p. 881–884, 2001.
- HOU, T. Y.; MCMURRAY, D. N.; CHAPKIN, R. S. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling. **European Journal of Pharmacology**, p. 1–8, 2015.
- HUANG, C. B.; GEORGE, B.; EBERSOLE, J. L. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. **Archives of Oral Biology**, v. 55, n. 8, p. 555–560, 2010.
- HUANG, C.-H. et al. A soybean and fish oil mixture with different n-6/n-3 PUFA ratios modulates the inflammatory reaction in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 5, p. 1018–1024, 2014.
- HUDA-FAUJAN, N. et al. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. **The Open Biochemistry Journal**, v. 4, n. 1c, p. 53–58, 2010.
- HUR, S. J. et al. Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. **Nutrition Research**, v. 32, n. 11, p. 801–816, 2012.
- HURTADO-FERNÁNDEZ, E. et al. Merging a sensitive capillary electrophoresis-ultraviolet detection method with chemometric exploratory data analysis for the determination of phenolic acids and subsequent characterization of avocado fruit. **Food chemistry**, v. 141, n. 4, p. 3492–503, 15 dez. 2013.
- JEW, S.; ABUMWEIS, S. S.; JONES, P. J. H. Review Evolution of the Human Diet: Linking Our Ancestral Diet to Modern Functional Foods as a Means of Chronic Disease Prevention.

- Journal of Medicinal Food**, v. 12, n. 5, p. 925–934, 2009.
- JIN, Y. et al. *IL-17/IFN- $\gamma$*  Interactions Regulate Intestinal Inflammation in TNBS-Induced Acute Colitis. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 32, n. 11, p. 548–556, 2012.
- JU, J. et al. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 4, p. 533–542, 2009.
- KAISTHA, A.; LEVINE, J. Inflammatory Bowel Disease: The Classic Gastrointestinal Autoimmune Disease. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 44, p. 328–334, 2014.
- KANE, S. V; BJORKMAN, D. J.; EPID, S. M. The Efficacy of Oral 5-ASAs in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review. **REVIEWS IN GASTROENTEROLOGICAL DISORDERS**, v. 3, n. 4, p. 210–218, 2003.
- KANG, S. et al. High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+ T cell subsets and Effectively Control Intestinal Inflammation. **Gastroenterology**, v. 137, n. 4, p. 1391–1402, 2009.
- KAPLAN, G.; PANACCIONE, R. Use of combination therapy in IBD. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 14 Suppl 2, p. S219–S221, 2008.
- KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. **Nature Publishing Group**, v. 12, n. 12, p. 720–727, 2015.
- KAPPELMAN, M.; RIFAS-SHIMAN, S. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in United States children and adults. **Gastroenterology**, v. 135, n. 6, p. 1907–1913, 2008.
- KARP, S. M.; KOCH, T. R. Oxidative stress and antioxidants in inflammatory bowel disease. **Disease-a-month : DM**, v. 52, n. 5, p. 199–207, maio 2006.
- KARROUT, Y. et al. In vivo efficacy of microbiota-sensitive coatings for colon targeting: A promising tool for IBD therapy. **Journal of Controlled Release : Official Journal of The Controlled Release Society**, v. 197C, n. 2015, p. 121–130, 2014.
- KATO, Y. et al. Inhibition of myeloperoxidase-catalyzed tyrosylation by phenolic antioxidants in vitro. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 67, n. 5, p. 1136–1139, 2003.
- KAU, A. L. et al. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 327–336, 2012.
- KAWAGISHI, H. et al. Liver Injury Suppressing Compounds from Avocado (*Persea americana*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 2215–2221, 2001.
- KENNEDY, A. et al. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, n. 3, p. 171–179, 2010.
- KHAN, A.; PIRIS, J.; TRUELOVE, S. C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. **The Lancet**, v. 2, n. 8044, p. 892–895, 1977.
- KIM, C. H. Retinoic acid, immunity, and inflammation. **Vitamins and Hormones**, v. 86, p. 83–101, 2011.
- KIM, H.-R. et al. Attenuation of Experimental Colitis in Glutathione Peroxidase 1 and Catalase Double Knockout Mice through Enhancing Regulatory T Cell Function. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. 1–12, 2014.
- KOPEC, R. E. et al. Avocado Consumption Enhances Human Postprandial Provitamin A Absorption and Conversion from a Novel High- $\beta$ -Carotene Tomato Sauce and from Carrots. **The Journal of Nutrition**, p. jn.113.187674–, 2014.
- KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, AND D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–

1499, 2014.

- KRAWISZ, J. E.; SHARON, P.; STENSON, W. F. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. **Gastroenterology**, v. 87, p. 1344–1350, 1984.
- KURAYA, E. et al. Simultaneous Electrochemical Analysis of Hydrophilic and Lipophilic Antioxidants in Bicontinuous Microemulsion. **Analytical Chemistry**, v. 87, n. 3, p. 1489–1493, 2015.
- LARIJANI, L. V. et al. Evaluating the Effect of Four Extracts of Avocado Fruit on Esophageal Squamous Carcinoma and Colon Adenocarcinoma Cell Lines in Comparison with Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Acta Medica Iranica**, v. 52, n. 3, p. 201–205, 2014.
- LARMONIER, C. B. et al. T Lymphocyte Dynamics in Inflammatory Bowel Diseases: Role of the Microbiome. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–9, 2015.
- LEY, R. E.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 837–848, 2006.
- LI, J. et al. Efficacy of topical versus oral 5-aminosalicylate for treatment of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats. **Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science**, v. 34, n. 1, p. 59–65, 2014.
- LI, Z. et al. Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. **Food & function**, v. 4, n. 3, p. 384–91, 26 fev. 2013.
- LIMA, A. A. M. et al. Vitamin A supplementation effects on intestinal barrier function, growth, total parasit and epecific Giardia spp. infections in Brazilian children: a prospective randomize, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal Pediatrics Gastroenterology Nutrition**, v. 50, n. 1315, p. 309–315, 2010.
- LLOPIS, M. et al. Lactobacillus casei downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 15, n. 2, p. 275–283, 2009.
- LOGUERCIO, C. et al. Glutathione supplementation improves oxidative damage in experimental colitis. **Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, v. 35, p. 635–641, 2003.
- LOPETUSO, L. R. et al. Gut Microbiota Modulation and Mucosal Immunity: Focus on Rifaximin. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 179–185, 2016.
- LORIA, V. et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. **Mediators of inflammation**, v. 2008, p. 135625, 2008.
- LOUIS, P. et al. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. **Journal of Applied Microbiology**, v. 102, n. 5, p. 1197–1208, 2007.
- LOUIS, P.; HOLD, G. L.; FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, n. September, p. 1–12, 2014.
- LU, Q. et al. California Hass Avocado: Profiling of Carotenoids, tocopherol, fatty acid, and fat content during maturation and from different growing areas. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 21, p. 10408–10413, 2009.
- LU, Q.-Y. et al. Inhibition of prostate cancer cell growth by an avocado extract: role of lipid-soluble bioactive substances. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 16, n. 1, p. 23–30, jan. 2005.
- LUCHINI, A. C. et al. Intestinal anti-inflammatory activity of coumarin and 4-hydroxycoumarin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 31, n. 7, p. 1343–1350, 2008.

- LUCHINI, A. C. **Avaliação dos efeitos da cumarina e da 4-hidroxi-cumarina e de diferentes associações com a sulfassalazina no modelo de colite induzida por ácido trinitrobenzenosulfônico (TNBS) em ratos.** 2009. 130 f. Tese (Doutorado, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, 2009).
- LUGER, D. et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 4, p. 799–810, 2008.
- MA, L. et al. The Acute Liver Injury in Mice Caused by Nano-Anatase TiO<sub>2</sub>. **Nanoscale Research Letters**, v. 4, n. 11, p. 1275–1285, 2009.
- MACFARLANE, G. T.; MACFARLANE, S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 45 Suppl, p. S120–7, 2011.
- MAGRONE, T.; JIRILLO, E. The interplay between the gut immune system and microbiota in health and disease: nutraceutical intervention for restoring intestinal homeostasis. **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 7, p. 1329–42, jan. 2013.
- MALIK, T. A. Inflammatory Bowel Disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, n. 6, p. 1105–1122, 2015.
- MANSON, J. M.; RAUCH, M.; GILMORE, M. S. The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 635, p. 15–28, 2008.
- MASOODI, M. et al. Altered Colonic Mucosal Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) Derived Lipid Mediators in Ulcerative Colitis: New Insight into Relationship with Disease Activity and Pathophysiology. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 2013.
- MATHUR, P. et al. Tocopherols in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Disease. **Clinical Cardiology**, v. 38, n. 9, p. 570–576, 2015.
- MAZZOLIN, L. P. et al. Antidiarrheal and intestinal antiinflammatory activities of a methanolic extract of *Qualea parviflora* Mart. in experimental models. **Journal of ethnopharmacology**, v. 150, n. 3, p. 1016–23, 12 dez. 2013.
- MCDADE, T. W.; GEORGIEV, A. V; KUZAWA, C. W. Trade-offs between acquired and innate immune defenses in humans. **Evolution, Medicine, & Public Health**, v. 2016, p. 1–16, 2016.
- MICHAEL, B. et al. Evaluation of organ weights for rodent and non-rodent toxicity studies: a review of regulatory guidelines and a survey of current practices. **Toxicologic Pathology**, v. 35, n. 5, p. 742–750, 2007.
- MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46–54.e42, 2012.
- MONTGOMERY, K. C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 48, n. 4, p. 254–260, 1955.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS: DEFINIÇÕES, LEGISLAÇÃO E BENEFÍCIOS À SAÚDE. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109–122, 2006.
- MORELLI, L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 9, p. 1791S–1795S, 2008.
- MORRIS, G. P. et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. **Gastroenterology**, v. 96, p. 795–803, 1989.
- MORRISON, G.; HEADON, B.; GIBSON, P. Update in inflammatory bowel disease. **Australian**

- family physician**, v. 38, n. 12, p. 956–961, 2009.
- MOTTA, V. T. BIOQUÍMICA CLÍNICA PARA O LABORATÓRIO - Princípios e interpretações. 5. ed. Rio de Janeiro: **Editora Medbook**, 2009.
- MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 10, p. 667–685, 2014.
- MUKHERJEE, P. K. et al. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 19, n. 1, p. 64–73, 15 dez. 2011.
- NAVARRO, F.; HANAUER, S. Treatment of inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. **The American journal of gastroenterology**, v. 98, n. 12, p. S18–S23, dez. 2003.
- NAVEH, E. et al. Defatted Avocado Pulp Reduces Body Weight and Total Hepatic Fat But Increases Plasma Cholesterol in Male Rats Fed Diets with Cholesterol. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 7, p. 2015–2018, 2002.
- NISHIMURA, T. et al. Cellobiose Prevents the Development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Experimental Colitis. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 46, p. 105–110, 2010.
- OHAMA, T. et al. Chronic treatment with interleukin-1beta attenuates contractions by decreasing the activities of CPI-17 and MYPT-1 in intestinal smooth muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 49, p. 48794–804, 2003.
- OZOLUA, R. I. et al. ACUTE AND SUB-ACUTE TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF THEAQUEOUS SEED EXTRACT OF PERSEA AMERICANAMILL (LAURACEAE) IN RATS. **African Journal of Traditional Complementary, and Alternative Medicines**, v. 6, n. 4, p. 573–578, 2009.
- PAHUA-RAMOS, M. E. et al. Reduced-calorie Avocado Paste Attenuates Metabolic Factors Associated with a Hypercholesterolemic-high Fructose Diet in Rats. **Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)**, v. 69, n. 1, p. 18–24, mar. 2014.
- PARENTE, J. M. L. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 4, p. 1197, 2015.
- PEKMEZCI, D. Vitamin E and immunity. **Vitamins and Hormones**, v. 86, p. 179–215, 2011.
- PELLETIER, M. et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. **Blood**, v. 115, n. 2, p. 335–343, 2010.
- PELLOW, S. et al. Validation of open "closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neurosciencie Methods**, v. 14, p. 149–167, 1985.
- PÉREZ-MARTÍNEZ, P. et al. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, p. 769–777, 2011.
- PEYRIN-BIROULET, L. et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. **Gut**, v. 61, n. 2, p. 241–7, mar. 2012.
- PIETERSE, Z. et al. Substitution of high monounsaturated fatty acid avocado for mixed dietary fats during an energy-restricted diet: effects on weight loss, serum lipids, fibrinogen, and vascular function. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 21, n. 1, p. 67–75, jan. 2005.
- PODOLSKY, D. K. Inflammatory Bowel Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p. 417–429, 2002.
- PRUT, L. et al. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors : a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, p. 3–33, 2003.
- QIN, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. **Nature**, v.

490, n. 7418, p. 55–60, 4 out. 2012.

- QUIGLEY, E. M. M. Prebiotics and Probiotics: Their Role in the Management of Gastrointestinal Disorders in Adults. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 2, p. 195–200, 2012.
- RAO, U. S. M.; ADINEW, B. REMNANT B-CELL-STIMULATIVE AND ANTI-OXIDATIVE EFFECTS OF PERSEA AMERICANA FRUIT EXTRACT STUDIED IN RATS INTRODUCED INTO STREPTOZOTOCIN - INDUCED HYPERGLYCAEMIC STATE. **African Journal of Traditional Complementary, and Alternative Medicines**, v. 8, n. 3, p. 210–217, 2011.
- RENISUS. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/3487-ms-elabora-relacao-de-plantas-medicinais-de-interesse-ao-sus> (acesso março de 2014).
- RIOUX, K. P.; FEDORAK, R. N. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 40, n. 3, p. 260–263, 2006.
- ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, v. 34 Suppl 2, p. S105–10, set. 2002.
- ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **The British journal of nutrition**, v. 104 Suppl , p. S1–S63, 2010.
- ROBERTS, R. L.; GREEN, J.; LEWIS, B. Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 2, p. 195–201, 2009.
- RODRÍGUEZ-CABEZAS, M. E. et al. Dietary Fiber Down-Regulates Colonic Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Nitric Oxide Production in Trinitrobenzenesulfonic Acid-Induced Colitic Rats. **Biochemical and Molecular Actions of Nutrients**, v. 132, p. 3263–3271, 2002.
- RODRÍGUEZ-CARPENA, J.-G. et al. Avocado (*Persea americana* Mill.) phenolics, in vitro antioxidant and antimicrobial activities, and inhibition of lipid and protein oxidation in porcine patties. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 59, n. 10, p. 5625–35, 25 maio 2011.
- RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, D. et al. Activity-guided identification of acetogenins as novel lipophilic antioxidants present in avocado pulp (*Persea americana*). **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 942-943, n. 2013, p. 37–45, 2013.
- ROGLER, G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 157–165, abr. 2010.
- ROSJO, E. et al. Increasing serum levels of vitamin A, D and E are associated with alterations of different inflammation markers in patients with multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 271, n. 1-2, p. 60–65, 2014.
- SALES-CAMPOS, H. et al. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 201–210, 2013.
- SÁNCHEZ DE MEDINA, F. et al. Induction of alkaline phosphatase in the inflamed intestine: A novel pharmacological target for inflammatory bowel disease. **Biochemical Pharmacology**, v. 68, n. 2004, p. 2317–2326, 2004.
- SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al. PARP inhibition reduces acute colonic inflammation in rats. **European journal of pharmacology**, v. 563, n. 1-3, p. 216–223, 2007.
- SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al. Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 663–673, 2010.
- SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al. Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. **European journal of nutrition**, v. 51, n. 4, p. 497–506, 2012.

- SÁNCHEZ-FIDALGO, S. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. **The Journal of nutritional ...**, v. 24, n. 7, p. 1401–1413, jul. 2013.
- SANTHANAM, S.; ALVARADO, D. M.; CIORBA, M. A. Therapeutic targeting of inflammation and tryptophan metabolism in colon and gastrointestinal cancer. **Translational Research**, p. 1–13, 2015.
- SASAKI, M. et al. Neuroprotective effect of an antioxidant, lutein, during retinal inflammation. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 50, n. 3, p. 1433–1439, 2009.
- SCALDAFERRI, F. et al. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 435268, 2013.
- SCARMINIO, V. et al. Dietary intervention with green dwarf banana flour (*Musa sp AAA*) prevents intestinal inflammation in a trinitrobenzenesulfonic acid model of rat colitis. **Nutrition research (New York, N.Y.)**, v. 32, n. 3, p. 202–9, mar. 2012.
- SCARPA, M. et al. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: Impact on lipid metabolism and adipose tissue and serum fatty acids. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 12, n. 2, p. 279–287, 2008.
- SEIDELIN, J. B. et al. Cellular inhibitor of apoptosis protein 2 controls human colonic epithelial restitution, migration, and Rac1 activation. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 308, n. 2, p. G92–G99, 2015.
- SHARON, G. et al. Specialized Metabolites from the Microbiome in Health and Disease. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 719–730, 2014.
- SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 495–505, 2002.
- SINGH, U. P. et al. Cytokine Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. **Cytokine**, v. 77, n. 2016, p. 44–49, 2015.
- SLEETH, M. L. et al. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. **Nutrition research reviews**, v. 23, n. 1, p. 135–145, 2010.
- SOBOUTI, B.; HOOMAN, N.; MOVAHED, M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. **Pediatric Nephrology**, v. 28, n. 2, p. 277–283, 2013.
- SOKOL, H. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 43, p. 16731–16736, 2008.
- SONU, I.; WONG, R.; ROTHENBERG, M. E. 5-ASA induced recurrent myopericarditis and cardiac tamponade in a patient with ulcerative colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 8, p. 2148–50, ago. 2013.
- SOUZA, H. S. P. DE; FIOCCHI, C. Immunopathogenesis of IBD: **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 1, p. 13–27, 2016.
- STROBER, W.; FUSS, I. J.; BLUMBERG, R. S. The immunology of mucosal models of inflammation. **Annual review of immunology**, v. 20, p. 495–549, jan. 2002.
- STUCCHI, A F. et al. NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 279, n. 6, p. G1298–306, dez. 2000.
- SU, L. et al. Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. **Gastroenterology**, v. 136, n. 2, p. 551–563, fev.

2009.

- SUN, J. et al. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 23, p. 7449–7454, 2002.
- TAN, J. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. **Advances in Immunology**, v.121, p.91-119, 2014.
- TANEJA, A.; SINGH, H. Challenges for the delivery of long-chain n-3 fatty acids in functional foods. **Annual review of food science and technology**, v. 3, p. 105–23, jan. 2012.
- TARRANT, J.; MEYER, D.; KATAVOLOS, P. Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 4, p. 535–538, 2013.
- TEDELIND, S. et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 20, p. 2826–2832, 2007.
- THE PLANT LIST. Disponível em: <http://www.theplantlist.org> (acesso março de 2014).
- TOWARD, R. E. et al. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. **Gut Microbes**, v. 3, n. 1, p. 57–60, 2012.
- TRIGUEROS, L. et al. Food ingredients as anti-obesity agents: a review. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 53, n. 9, p. 929–42, jan. 2013.
- TROPICOS. Disponível em: <http://www.tropicos.org> (acesso março de 2014).
- TYAGI, A. et al. Partial replacement of dietary linoleic acid with long chain n-3 polyunsaturated fatty acids protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 91, n. 6, p. 289–297, 2014.
- VAN STAA, T. P. et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: A large British epidemiologic study☆. **Gastroenterology**, v. 126, n. 7, p. 1733–1739, jun. 2004.
- VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. D. C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.
- VILADOMIU, M.; HONTECILLAS, R.; BASSAGANYA-RIERA, J. Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. **European Journal of Pharmacology**, p. 1–9, 2015.
- WALF, A. A.; FRYE, C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nature Protocols**, v. 2, n. 2, p. 322–328, 2007.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: A Critical Review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482–504, 1976.
- WANG, L. et al. Effect of a Moderate Fat Diet With and Without Avocados on Lipoprotein Particle Number, Size and Subclasses in Overweight and Obese Adults: A Randomized, Controlled Trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 1, p. 1–14, 2015.
- WHITE, A. C.; THANNICKAL, V. J.; FANBURG, B. L. Glutathione deficiency in human disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 5, n. 5, p. 218–226, 1994.
- WILLIAMS, C. et al. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 4, n. 4, p. 237–48, 2011.
- WITAICENIS, A. et al. Dietary polydextrose prevents inflammatory bowel disease in trinitrobenzenesulfonic acid model of rat colitis. **Journal of medicinal food**, v. 13, n. 6, p. 1391–6, dez. 2010.
- WITAICENIS, A. et al. Mechanism and effect of Esculetin in an experimental animal model of Inflammatory Bowel Disease. **European Journal of Inflammation**, v. 11, p. 433–446, 2013.



- WITJAKSONO; LITZ, R. E.; PLIEGO-ALFARO, F. Somatic Embryogenesis of Avocado ( *Persea americana* Mill .). **Somatic Embryogenesis in Woody Plants**, v. 59, p. 197–214, 1999.
- WON, A. J. et al. Discovery of urinary metabolomic biomarkers for early detection of acute kidney injury. **Molecular BioSystems**, 2015.
- WU, J.; TAYLOR, R. N.; SIDELL, N. Retinoic acid regulates gap junction intercellular communication in human endometrial stromal cells through modulation of the phosphorylation status of connexin 43. **Journal of Cellular Physiology**, v. 228, n. October, p. 903–910, 2013.
- XU, M. et al. Preparation and evaluation of colon adhesive pellets of 5-aminosalicylic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 468, n. 1-2, p. 165–71, 2014.
- YAMAGUCHI, N. et al. Interferon-gamma production by human cord blood monocyte-derived dendritic cells. **Annals of hematology**, v. 84, n. 7, p. 423–8, 2005.
- YAMAMOTO-FURUSHO, J. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 13, p. 1893–1896, 2007.
- YOUNES, N. R. BEN et al. Subacute toxicity of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in male rats: emotional behavior and pathophysiological examination. **Environmental Science and Pollution Research**, n. 2015, p. 8728–8737, 2010.
- ZAMPELI, E. et al. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 5, n. 3, p. 293–303, 2014.
- ZHANG, H. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 7, p. 2365–2370, 2009.
- ZORZI, F. et al. A Sonographic Lesion Index for Crohn's Disease Helps Monitor Changes in Transmural Bowel Damage During Therapy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 2071–2077, 2014.