

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 14/12/2024.

**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Efeito da ingestão combinada de proteína do
soro do leite com probióticos na colite induzida
por Dextran Sulfato de Sódio**

Amanda Ascanio

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Alimentos e Nutrição para obtenção
do título de Mestre em Alimentos e
Nutrição.

Área de Concentração: Ciências
Nutricionais

Orientadora: Profa. Dra. Daniela
Cardoso Umbelino Cavallini

**Araraquara
2022**

Efeito da ingestão combinada de proteína do soro do leite com probióticos na colite induzida por Dextran Sulfato de Sódio

Amanda Ascanio

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de Concentração: Ciências Nutricionais

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Cardoso Umbelino Cavallini

**Araraquara
2022**

A812e

Ascanio, Amanda.

Efeito da ingestão combinada de proteína do soro do leite com probióticos na colite induzida por Dextran Sulfato de Sódio / Amanda Ascanio. – Araraquara, 2022.

71 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos, Nutrição e Engenharia de Alimentos. Área de Concentração em Ciências Nutricionais.

Orientadora: Daniela Cardoso Umbelino Cavallini.

1. Colite. 2. Probiótico. 3. Soro de leite. 4. Microbiota. I. Cavallini, Daniela Cardoso Umbelino, orient. II. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Efeito da ingestão combinada de proteína do soro do leite com probióticos na colite induzida por Dextran Sulfato de Sódio

AUTORA: AMANDA ASCANIO

ORIENTADORA: DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Alimentos e Nutrição, área: Ciências Nutricionais pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Prof. Dr. LUIS CARLOS SPOLIDORIO (Participação Virtual)
Departamento de Fisiologia e Patologia / Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Profa. Dra. RENATA PIRES DE ASSIS (Participação Virtual)
Instituto de Ciências da Saúde / Universidade Paulista - UNIP - Araraquara

Araraquara, 14 de dezembro de 2022

Resumo

Objetivo(s): a proposição desse estudo foi avaliar o efeito da ingestão combinada de proteína do soro do leite (0,2g/kg de peso) e da cepa probiótica *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG (8 log UFC por dia) na colite induzida em modelo animal. **Métodos:** o estudo foi conduzido com camundongos C57BL/6J e a indução da colite foi realizada por ingestão de Dextran Sulfato de Sódio (DSS – 3%), dissolvido na água oferecida diariamente aos animais. Os camundongos foram distribuídos em quatro grupos (n=10): Grupo C – controle saudável sem indução da colite; Grupo CL - com indução da colite e sem tratamento; Grupo CS - com indução da colite e que receberam proteína do soro de leite e Grupo CSP - com indução da colite e que receberam proteína do soro de leite e a cepa probiótica. Para a mensuração dos efeitos dos tratamentos foram avaliados o índice de atividade da doença, alterações histológicas no cólon, perfil de citocinas e composição da microbiota por sequenciamento do gene 16s rRNA. **Resultados:** A ingestão diária da proteína do soro de leite e da combinação proteína do soro de leite e probiótico resultou em menor perda de peso em relação ao controle, manutenção da relação peso/ comprimento do cólon e atenuou os demais sintomas da colite, efeito evidenciado pelo IAD. Não houve variação na concentração de TNF- α e IL-10, porém, as citocinas inflamatórias IL-12 e IL-6 apresentaram menores níveis nos grupos controle saudável, sem diferir dos grupos CS e CSP. A análise histológica evidenciou que a proteína do soro do leite associada ao probiótico (CSP) reduziu significativamente a intensidade do infiltrado inflamatório, mas não recuperou integridade do epitélio intestinal. **Conclusão:** Os resultados demonstram que a proteína do soro de leite, sozinha ou em combinação com *L. rhamnosus* GG, pode ser uma alternativa não farmacológica para auxiliar no controle da colite.

Palavras-chave: Colite; Probiótico; Soro de leite; Microbiota.

Abstract

Objective(s): The purpose of this study was to evaluate the effect of the combined intake of whey protein (0.2g/kg of weight) and the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG (8 log CFU per day) on induced colitis in animal model. **Methods:** the study was carried out with C57BL/6J mice and colitis was induced by ingestion of dextran sulfate sodium (DSS – 3%), dissolved in the water offered daily to the animals. Mice were divided into four groups (n=10): Group C – healthy control without colitis induction; Group CL - with colitis induction and without treatment; Group CS - with colitis induction and receiving whey protein and CSP Group - with colitis induction and receiving whey protein and the probiotic strain. To measure the effects of treatments, the disease activity index, histological alterations in the colon, cytokine profile and microbiota composition by sequencing the 16s rRNA gene were evaluated. **Results:** The daily intake of whey protein and the whey protein plus probiotic combination resulted in less weight loss compared to the control, maintenance of the weight/colon length ratio and attenuation of the other symptoms of colitis. There was no variation in the concentration of TNF- α and IL-10, however, the inflammatory cytokines IL-12 and IL-6 showed lower levels in the healthy control groups, without differing from the CS and CSP groups. Histological analysis showed that the whey protein associated with the probiotic (CSP) significantly reduced the intensity of the inflammatory infiltrate, but did not recover the integrity of the intestinal epithelium. **Conclusion:** The results demonstrate that whey protein, alone or in combination with *L. rhamnosus* GG, can be a non-pharmacological alternative to help control colitis.

Keywords: Colitis; Probiotic; Whey; Microbiota.

Introdução

As doenças Inflamatórias Intestinais (DII), representadas majoritariamente pela colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC), são complexas e provocam inflamações crônicas e recidivantes associadas ao trato gastrointestinal acometendo, principalmente, o colón, ceco e reto. Além disso, os sinais são semelhantes aos das gastroenterites simples, o que pode dificultar o diagnóstico da doença (BAUMGART et al., 2007). Os sintomas típicos das DII incluem diarreia, presença de sangue e muco nas fezes, dor abdominal, fadiga e perda de peso. Esses sintomas têm impacto direto no cotidiano do indivíduo, pois essa doença altera o bem-estar do paciente (DILLY et al., 2020).

Embora a incidência das DII esteja se estabilizando em muitos países ocidentais, em 2018, a prevalência excedeu 0,3% da população na América do Norte e na Europa e chegou a 0,7% no Canadá. A incidência e prevalência no Brasil mostram um notável aumento nas regiões mais desenvolvidas (Sul e Sudeste). Neste cenário, a prevalência de DII no Estado do Piauí (12,8 por 100.000) é significativamente menor do que no estado de São Paulo (52,6 por 100.000) (QUARESMA et al., 2019).

A etiologia das DII é multifatorial e está relacionada a fatores genéticos, ambientais e alteração na composição da microbiota intestinal, que resultam em perda da função protetora da barreira intestinal e exacerbação do processo inflamatório (FERRAZ, 2016).

O tratamento farmacológico das DII é complicado e envolve a administração de diferentes fármacos anti-inflamatórios (ácido 5 -

aminosalicílico, corticosteróides) e imunossupressores, cujo uso está associado a vários efeitos adversos, que prejudicam a efetividade e adesão ao tratamento (FORD et al., 2011; CORRÊA et al., 2017).

Dietas ricas em carboidratos simples, gorduras, alimentos processados à base de carne e baixa ingestão de fibra são associadas à alteração na composição da microbiota intestinal e produção de metabólitos, na resposta imune e na permeabilidade da mucosa intestinal, levando a uma inflamação sistêmica (MANZEL et al., 2014; KNIGHT-SEPULVEDA et al., 2015; STATOVCI et al., 2017). Por outro lado, a ingestão de probióticos, prebióticos e proteína do soro do leite tem sido associada à melhora no quadro das DII, com potencial para serem utilizados na redução de risco ou controle dos sintomas de tais doenças (LINDSAY et al., 2006; STEED et al., 2010; MEDINA-REMÓN et al., 2017).

Os mecanismos de ação associados aos probióticos e prebióticos envolve a modulação da microbiota e da produção de metabólitos, como substâncias antimicrobianas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), manutenção da integridade da barreira intestinal e, conseqüente, redução da inflamação (CELIBERTO et al., 2018; SHEN et al., 2018). Já a proteína do soro de leite exerce seus efeitos via liberação de peptídeos bioativos e aminoácidos, que atuam na modulação da microbiota e do sistema imune e estimula a síntese de mucina (HERRERA-PONCE et al., 2019; MAQUEDA et al., 2012)

Diferentes estudos mostram que a cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG (antes *Lactobacillus rhamnosus* GG) atua de forma positiva na redução

das recidivas da colite (ZOCCO et al, 2006), controle da diarreia do viajante e infecção por *Clostridium difficile* (REID; BURTON, 2002), sendo que tais efeitos foram associados à sua capacidade de aderir e colonizar a mucosa intestinal e modular o sistema imune (SCHULTZ et al., 2003).

Frente ao exposto, acredita-se que a ingestão regular de uma bebida à base de proteína do soro do leite contendo *L. rhamnosus* GG possui potencial para auxiliar na atenuação dos sintomas e redução do risco de recidivas da colite. O estudo foi conduzido em modelo animal de colite induzida por DSS.

Conclusão

A ingestão de proteína do soro de leite e da combinação de proteína do soro de leite e *L. rhamnosus* GG minimizou a perda de peso e os demais sintomas característicos da fase ativa da colite (presença de sangue nas fezes e diarreia) e aumentou a população de *Akkermansia muciniphila* na microbiota fecal. Os animais o grupo CSP ainda apresentaram menor média da relação peso/comprimento do cólon e menores escores histopatológicos (com ênfase na inflamação e hiperplasia) comparado aos demais grupos induzidos à colite. Tais resultados indicam que a ingestão da proteína do soro do leite e de probióticos pode ser uma alternativa para controlar os sintomas da colite, auxiliando nos tratamentos farmacológicos.

Referências

ADAMS, R. L.; BROUGHTON, K. S. Insulinotropic effects of whey: mechanisms of action, recent clinical trials, and clinical applications. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 69, n. 1, p. 56-63, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada no 18, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, no 231, de 03 de dezembro de 1999a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada no 19, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, no 236-E, de 10 de dezembro de 1999b.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC n.18/1999, n.19/1999, n.2/2002. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 21 de janeiro 2022.

ARAB, H. H. et al. Camel's milk ameliorates TNBS-induced colitis in rats via downregulation of inflammatory cytokines and oxidative stress. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 294-302, 2014.

ARAUJO, D. F. S. et al. Intestinal anti-inflammatory effects of goat whey on DNBS-induced colitis in mice. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0185382, 2017.

AUESTAD, N.; LAYMAN, D.K. Dairy bioactive proteins and peptides: A narrative review. **Nutr Rev.** 2021, 79, 36–47

BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **The Lancet**, v. 369, n. 9573, p. 1627-1640, 2007.

BENDTSEN, L. Q. et al. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. **Advances in nutrition**, v. 4, n. 4, p. 418-438, 2013.

BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Nutrition**, 2023.

CELIBERTO, L. S. et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. **Immunology**, v. 155, n. 1, p. 36-52, 2018.

CELIBERTO, L. S. et al. Isolation and characterization of potentially probiotic bacterial strains from mice: proof of concept for personalized probiotics. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1684, 2018.

CHAVES, F. M. et al. High-intensity-exercise-induced intestinal damage is protected by fermented milk supplemented with whey protein, probiotic and pomegranate (*Punica granatum L.*). **British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 8, p. 896-909, 2018.

CORRÊA, I. S. et al. Interações medicamentosas no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 2, 2017.

COSTA, F. R. et al. Proteínas do soro do leite: propriedades funcionais e benefícios para a saúde humana. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, v. 25, n. 272, 2021.

CZUBER-DOCHAN, W. et al. Perceptions and psychosocial impact of food, nutrition, eating and drinking in people with inflammatory bowel disease: A qualitative investigation of food-related quality of life. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 33, n. 1, p. 115-127, 2020.

DA CUNHA, V. P. et al. Efeitos imunomoduladores de uma linhagem de *Lactococcus lactis* invasiva e produtora do antígeno Hsp65 de *Mycobacterium*

leprae em modelos murinos de colite aguda e crônica induzidas pelo ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS). 2020.

DERWA, Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 46, n. 4, p. 389-400, 2017.

DILLY, R. S. et al. Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. **Journal of Coloproctology**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 99-104, 2020.

ERBEN, U. et al. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 7, n. 8, p. 4557, 2014.

FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. (2002). Report of a Joint FAO/WHO...; Ontario, Canada. April 30, May 1. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf>

FERRAZ, F. B. Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: Imunidade e suscetibilidade da doença de crohn e colite ulcerativa. **Journal of Health Sciences**, v. 18, n. 2, p. 139-143, 2016

FIERS, W. Tumor necrosis factor characterization at the molecular, cellular and in vivo level. **FEBS letters**, v. 285, n. 2, p. 199-212, 1991.

FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology**, v. 115, n. 1, p. 182-205, 1998.

FLACH, J. et al. Probiotic research priorities for the healthy adult population: A review on the health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies lactis BB-12. **Cogent Food & Agriculture**, v. 4, n. 1, p. 1452839, 2018.

FORD, A. C. et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 2011; 106:590–9.

FRANK, D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 104, n. 34, p. 13780-13785, 2007.

GHASEMI-NIRI, S. F. et al. On the benefit of whey-cultured *Lactobacillus casei* in murine colitis. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 62, n. 3, p. 341, 2011.

GHOLAMI, M. et al. Experimental and Pathological study of *Pistacia atlantica*, butyrate, *Lactobacillus casei* and their combination on rat ulcerative colitis model. **Pathology-Research and Practice**, v. 212, n. 6, p. 500-508, 2016.

GU, P.; FEAGINS, L. A. Dining with inflammatory bowel disease: a review of the literature on diet in the pathogenesis and management of IBD. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 26, n. 2, p. 181-191, 2020

HAN, M. et al. Protective effects of *Lacticaseibacillus rhamnosus* Hao9 on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 133, n. 3, p. 2039-2049, 2022.

HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, n. suppl_1, p. S3-S9, 2006.

HERRERA-PONCE, A. L. et al. Physiological health effects of whey protein-derived bioactive peptides: A review. **Revista Chilena de Nutricion**, v. 46, n. 2, p. 205-214, 2019.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014.

JOOSSENS, M. et al. Dysbiosis of the fecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. **Gut**, v. 60, n. 5, p. 631-637, 2011.

KATO, K. et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 20, n. 10, p. 1133-1141, 2004.

KAUR, H. et al. *Lactobacillus fermentum* (MTCC-5898) based fermented whey renders prophylactic action against colitis by strengthening the gut barrier function and maintaining immune homeostasis. **Microbial Pathogenesis**, p. 105887, 2022.

KAUR, H. et al. Protective effects of potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* (MTCC-5897) fermented whey on reinforcement of intestinal epithelial barrier function in colitis induced murine model. **Food & Function**, 2021.

KIM, H. W. et al. Role of myeloperoxidase in abdominal aortic aneurysm formation: mitigation by taurine. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 313, n. 6, p. H1168-H1179, 2017.

KIM, Y. S.; HO, S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. **Current gastroenterology reports**, v. 12, n. 5, p. 319-330, 2010.

KNIGHT-SEPULVEDA, K. et al. Diet and inflammatory bowel disease. **Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 8, p. 511, 2015.

LEE, B. et al. Attenuation of colitis by *Lactobacillus casei* BL23 is dependent on the dairy delivery matrix. **Applied and environmental microbiology**, v. 81, n. 18, p. 6425-6435, 2015.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. Management of Crohn's disease in adults. **Official journal of the American College of Gastroenterology ACG**, v. 104, n. 2, p. 465-483, 2009.

LIMKETKAI, B. N. et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2019.

LINDSAY, J. O. et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. **Gut**, v. 55, n. 3, p. 348-355, 2006.

MA, S. et al. Protein diets with the role of immune and gut microbial regulation alleviate DSS-induced chronic ulcerative colitis. **Food Science & Nutrition**, v. 9, n. 3, p. 1259-1270, 2021.

MADUREIRA, A. R. et al. Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins. **Journal of dairy science**, v. 93, n. 2, p. 437-455, 2010.

MAIA, P. L.; DE CERQUEIRA FIORIO, B.; DA SILVA, F. R. A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de cólon. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 1, p. 182-197, 2018.

MANICHANH, C. et al. Reduced diversity of fecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. **Gut**, v. 55, n. 2, p. 205-211, 2006.

MANZEL, A. et al. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases. **Current allergy and asthma reports**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2014.

MARTINEZ-MAQUEDA, D. et al. Food-derived peptides stimulate mucin secretion and gene expression in intestinal cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 35, p. 8600-8605, 2012.

MARTIROSYAN, D.; KANYA, H.; NADALET, C. Can functional foods reduce the risk of disease? Advancement of functional food definition and steps to create functional food products. **Functional Foods in Health and Disease**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 213, 2021.

MCDONALD, D. et al. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. **The ISME journal**, v. 6, n. 3, p. 610-618, 2012.

MEDINA-REMÓN, A. et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. **British journal of clinical pharmacology**, v. 83, n. 1, p. 114-128, 2017.

MILLS, R. H. et al. Multi-omics analyses of the ulcerative colitis gut microbiome link *Bacteroides vulgatus* proteases with disease severity. **Nature Microbiology**, v. 7, n. 2, p. 262-276, 2022.

MITSUYAMA, K.; SATA, M.; TANIKAWA, K. Significance of interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterologia Japonica**, v. 26, n. 1, p. 20-28, 1991.

MIZUHARA, H. et al. T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. **The Journal of experimental medicine**, v. 179, n. 5, p. 1529-1537, 1994.

MURTHY, S. et al. The efficacy of BAY y 1015 in dextran sulfate model of mouse colitis. **Inflammation research**, v. 46, n. 6, p. 224-233, 1997.

NAVIS, M. et al. Beneficial effect of mildly pasteurized whey protein on intestinal integrity and innate defense in preterm and near-term piglets. **Nutrients**, v. 12, n. 4, 2020.

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

NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769-2778, 2017.

NIKOLAUS, S. et al. Evaluation of interleukin-6 and its soluble receptor components sIL-6R and sgp130 as markers of inflammation in inflammatory bowel diseases. **International journal of colorectal disease**, v. 33, n. 7, p. 927-936, 2018.

ÖHMAN, L.; SIMRÉN, M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 7, n. 3, p. 163-173, 2010.

OSADCHIY, V.; MARTIN, C. R.; MAYER, E. A. The gut–brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 2, p. 322-332, 2019.

OSMAN, N. et al. *Bifidobacterium infantis* strains with and without a combination of Oligofructose and Inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats. **BMC gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2006.

PAPA, E. et al. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. e39242, 2012.

PARRONCHI, P. et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. **The American journal of pathology**, v. 150, n. 3, p. 823, 1997.

PELUSO, I.; PALLONE, F.; MONTELEONE, G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 35, p. 5606, 2006.

PIERDOMENICO, M. et al. NOD2 is regulated by Mir-320 in physiological conditions but this control is altered in inflamed tissues of patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 22, n. 2, p. 315-326, 2016.

PLAZA-DIAZ, J. et al. Mechanisms of action of probiotics. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. suppl_1, p. S49-S66, 2019.

PUGAZHENDHI, S. et al. Association of ATG16L1 gene haplotype with inflammatory bowel disease in Indians. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0178291, 2017.

QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259-264, 2019.

REID, G.; BURTON, J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. **Microbes and infection**, v. 4, n. 3, p. 319-324, 2002.

ROSELLI, M. et al. Probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* MB5 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG protect intestinal Caco-2 cells from the inflammation-associated response induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 1177-1184, 2006.

SAINI, S.; LIU, T.; YOO, J. TNF- α stimulates colonic myofibroblast migration via COX-2 and Hsp27. **Journal of Surgical Research**, v. 204, n. 1, p. 145-152, 2016.

SANDY, N. S. et al. Elevated IgA and IL-10 levels in very-early-onset inflammatory bowel disease secondary to IL-10 receptor deficiency. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 40, 2021.

SCHULTZ, M. et al. Immunomodulatory consequences of oral administration of *Lactocaseibacillus rhamnosus* strain GG in healthy volunteers. **The Journal of dairy research**, v. 70, n. 2, p. 165, 2003.

SEGRS, M. E.; LEBEER, S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG-host interactions. **Microbial cell factories**, v. 13, n. 1, p. 1-16, 2014.

SHEN, Z. H. et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 1, p. 5, 2018.

SOKOL, H. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. **Proc. Natl Acad. Sci. USA** 105, 16731–16736 (2008).

SON, S. J. et al. Effect of the *Lactocaseibacillus rhamnosus* strain GG and tagatose as a synbiotic combination in a dextran sulfate sodium-induced colitis murine model. **Journal of dairy science**, v. 102, n. 4, p. 2844-2853, 2019.

SOUZA, G. T. D. et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. **Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p. 67, 2012.

STATOVCI, D. et al. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 838, 2017.

STEED, H. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of symbiotic consumption—a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 32, n. 7, p. 872-883, 2010.

ŠTOFILOVÁ, J. et al. Cytokine production in vitro and in rat model of colitis in response to *Lactobacillus plantarum* LS/07. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 1176-1185, 2017.

SZAJEWSKA, H. et al. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 49, n. 11, p. 1376-1384, 2019.

TILG, H. et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. 1994.

VIGSNAES, L. K. et al. Gram-negative bacteria account for main differences between fecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. **Beneficial microbes**, v. 3, n. 4, p. 287-297, 2012.

WAN, C. et al. Exopolysaccharide from *Lactobacillus rhamnosus* ZFM231 alleviates DSS-induced colitis in mice by regulating gut microbiota. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2022.

WEINBERG, J. B. Nitric oxide synthase 2 and cyclooxygenase 2 interactions in inflammation. **Immunologic research**, v. 22, n. 2, p. 319-341, 2000.

WENDLING, L. K.; WESCHENFER, S. Probióticos e alimentos lácteos fermentados-uma revisão. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 68, n. 395, p. 49-57, 2013.

WHITTEM, C. G.; WILLIAMS, A. D.; WILLIAMS, C. S. Murine colitis modeling using dextran sulfate sodium (DSS). **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 35, 2010.

WILLIAMS, L. et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is the dominant mediator of the anti-inflammatory effects of IL-10 in human macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 1, p. 567-576, 2004.

XIAO, Y. T. et al. Neutralization of IL-6 and TNF- α ameliorates intestinal permeability in DSS-induced colitis. **Cytokine**, v. 83, p. 189-192, 2016.

YAN, S. et al. *Bifidobacterium longum subsp. longum* YS108R fermented milk alleviates DSS induced colitis via anti-inflammation, mucosal barrier maintenance and gut microbiota modulation. **Journal of Functional Foods**, v. 73, p. 104153, 2020.

YASMINE B.; TIMOTHY W. H. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. **Cell** 157, March 27, 2014.

YASUDA, T. et al. Multiple Cerebral Infarction Associated with Cerebral Vasculitis in a Patient with Ulcerative Colitis. **Internal Medicine**, v. 60, n. 1, p. 59-66, 2021.

YEN, D. C. J. et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. **J Clin Invest**, v. 116, p. 1310-1316, 2006.

YOON, J. W. et al. Antioxidant activity of yogurt fermented at low temperature and its anti-inflammatory effect on DSS-induced colitis in mice. **Food Science of Animal Resources**, v. 39, n. 1, p. 162-176, 2019.

ZHANG, T. et al. The potential of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 105, n. 14, p. 5785-5794, 2021.

ZOCCO, M. A. et al. Efficacy of *Lactocaseibacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 23, n. 11, p. 1567-1574, 2006