

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/02/2020.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
Instituto de Biociências de Botucatu
Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia

**Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal
do óleo de *Bertholletia excelsa* Bonpl.**

Cristiane Mori



Botucatu – SP
2018



Cristiane Mori

**Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal
do óleo de *Bertholletia excelsa* Bonpl.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Titular Luiz Claudio Di Stasi

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

Mori, Cristiane.

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal do óleo de *Bertholletia excelsa* Bonpl. / Cristiane Mori. - Botucatu, 2018

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

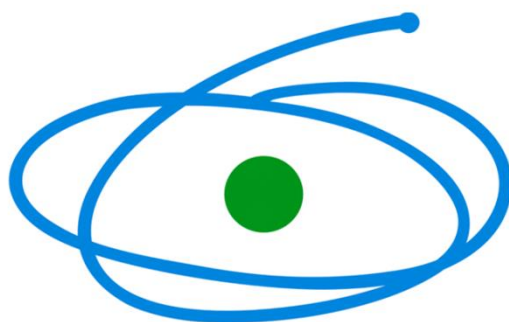
Orientador: Luiz Claudio Di Stasi

Capes: 21001006

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Castanha-do-Pará. 3. Agentes anti-inflamatórios. 4. Stress oxidativo. 5. Fitoterapia.

Palavras-chave: Anti-inflamatório; Castanha-do-pará; Doença Inflamatória Intestinal.

Auxílio financeiro



C A P E S



*“Se não houver frutos
Valeu a beleza das flores
Se não houver flores
Valeu a sombra das folhas
Se não houver folhas
Valeu a intenção da semente.”*

Henfil

Aos meus pais Roberto e Célia, pelo amor incondicional.

Aos meus irmãos, Robertinho e Luciane, por serem meus companheiros por toda a vida.

Aos meus avós José Mori e Maria Lúcia dos Santos.

*“Eis o meu segredo: só se vê bem com o coração.
O essencial é invisível aos olhos”*

Antoine de Saint-Exupéry

Aos colegas e amigos do FitoFarmaTec: Tainan, Luiz, Ariane, Gabriela, Késsien, Aline, Celso, Vinícius, Lesvi, Erika, Alexandre Silveira, Alexandre Tanimoto, Patrícia, Fernanda, Priscila, Eduardo e Ramon, por fazerem da nossa convivência fonte de alegria, risadas e boas histórias.

Agradeço especialmente à Ana Elisa, por participar de maneira mais próxima da minha formação e por toda assessoria científica fornecida nos finais de semana, férias e feriados.

Aos integrantes da Meriquei: Vitor, Isabela e Thársis, que compartilham comigo do mesmo teto e me salvam dos insetos que entram em casa.

Aos amigos-irmãos da graduação, que continuam comigo há 7 anos: Dianne, Renan, Júlia e Maysa.

À Rebecca, por ser a melhor das galáxias.

A todos os amigos que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização desse trabalho.

À Janete, por ter me ensinado a fazer café e aguentar nossas bagunças.

Aos funcionários do Departamento de Farmacologia e da Seção de Pós-Graduação, pelo suporte fornecido.

A CAPES pela bolsa concedida, e a FAPESP pelos demais recursos financeiros.

Aos membros da banca por aceitarem o convite.

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um grande prazer poder compartilhar um planeta e uma época com você”

Carl Sagan

Ao Prof. Di Stasi pela orientação, paciência e oportunidade concedida para que eu possa desenvolver meu potencial.

*"It's the terror of knowing
What the world is about
Watching some good friends
Screaming "Let me out!"
Pray tomorrow gets me higher
Pressure on people, people on streets"*

Queen feat. David Bowie

Formação:

Graduação em Ciências Biológicas modalidade Licenciatura (2011-2015) e Bacharelado (2015-2016) pelo Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus Botucatu – SP.

Atividades realizadas durante o mestrado (2016-2018)**I) Disciplinas cursadas**

Disciplina	Créditos	Conceito
Tópicos Avançados em Farmacologia e Biotecnologia	3	A
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	3	A
Plantas Medicinais: Abordagens de Estudo Interdisciplinar	6	B
Prática de Ensino de Farmacologia	4	A
Tópicos Especiais em Farmacologia e Biotecnologia:	2	A
Tópicos Integrados de Farmacologia e Biotecnologia da Doença Inflamatória Intestinal e Reprodução Bovina		
Farmacologia e Sociedade	3	B
Farmacologia e Sociedade	3	A
Mediadores da Resposta Inflamatória	3	A
Metodologia e Redação Científica	3	A
Total	30	

II) Participação em eventos

2016: Simpósio de Ética e Integridade na Pesquisa – UNESP – Araraquara/SP

2016: XII Workshop de Plantas Medicinais de Botucatu – UNESP – Botucatu/SP

2016: XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – UFMG – Belo Horizonte/MG

2017: Seminário de Ética em Pesquisa – FMB/UNESP – Botucatu/SP

2017: 3ª Jornada caipira da Doença Inflamatória Intestinal – FMB/UNESP – Botucatu/SP

2017: XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinais – FCLAR/UNESP – Araraquara/SP

III) Trabalhos apresentados em congresso

2016: XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil - “Caracterização fitoquímica, quantificação de fenóis totais e atividade antioxidante do fruto verde de *Musa* spp. AAA”. Autores: **Mori, C.**; Tanimoto, A.; Witaicenis, A.; Costa, E.F.; Dalmau, L.M.; Curimbaba, T.F.S.; Di Stasi, L.C.

2016: XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – “Avaliação da atividade antioxidante e dos compostos secundários de *Hibiscus esculentus* L.”. Autores: Oliva, K.R.S.; Witaicenis, A.; Tanimoto, A.; **Mori, C.**; Costa, E.F.; Dalmau, L.M.; Curimbaba, T.F.S.; Di Stasi, L.C.

2016: XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – “Caracterização fitoquímica e avaliação da atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico da farinha dos frutos de *Musa* spp AAB.”. Autores: Costa, E.F.; Witaicenis, A.; Tanimoto, A.; **Mori, C.**; Oliva, K.R.S.; Dalmau, L.M.; Curimbaba, T.F.S.; Di Stasi, L.C.

2016: XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – “Caracterização fitoquímica do extrato hidroalcoólico da polpa de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) como potencial protetor da inflamação intestinal”. Autores: Curimbaba, T.F.S.; Witaicenis, A.; Tanimoto, A.; **Mori, C.**; Costa, E.F.; Oliva, K.R.S.; Dalmau, L.M.; Di Stasi, L.C.

2017: XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinais – “Avaliação da atividade anti-Inflamatória intestinal do óleo de *Bertholletia excelsa* Bonpl.”. Autores: **Mori, C.**; Dalmau, L.M.; Di Stasi, L.C.

2017: XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinais – “Avaliação da atividade anti-inflamatória da *Cnidioscolus aconitifolius* no modelo experimental de doença inflamatória intestinal”. Autores: Dalmau, L.M.; Costa, E.F.; Oliva, K.R.S.; **Mori, C.**; Curimbaba, T.F.S.; Di Stasi, L.C.

IV) Formação complementar:

2016: Oficina Jardins Sensoriais – carga horária: 3h - Botucatu/SP

2016: Seminário “Pipetas Gilson: como aumentar a vida útil e obter melhores resultados” – carga horária: 3h – Botucatu/SP

2017: Mini-Curso ‘Bioensaios Aplicados ao Estudo de Plantas Medicinais’ – carga horária: 3h - Araraquara/SP

2017: Seminário “Western Blot: princípios básicos e vantagens dos produtos Abcam” – carga horária: 2h – Botucatu/SP

2017: Seminário “Nova tecnologia em anticorpos monoclonais primários: vantagens, benefícios e validação dos RabMabs” – carga horária: 2h – Botucatu/SP

V) Outras atividades

2017: Membro da comissão organizadora do VI Simfartec – IBB/UNESP – Botucatu/SP

2017: 20º Encontro Nacional de Biomedicina - participação em mesa-redonda na qualidade de palestrante – “Papel da mídia na divulgação científica”.

VI) Colaboração em projetos de pesquisa:

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal de *Cnidioscolus aconitifolius* no modelo experimental induzido por TNBS em ratos

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal da dieta enriquecida com banana prata verde (*Musa* sp AAB) no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal da dieta enriquecida com quiabo (*Hibiscus esculentus*) no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos.

Efeitos da dieta enriquecida com os frutos de *Euterpe oleraceae* Mart. no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS.

Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal da dieta enriquecida com farinha de *Coix lachryma-jobi* L. no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos

Resumo

O termo Doença Inflamatória Intestinal (DII) compreende duas doenças, a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC), caracterizadas por inflamação crônica que compromete o trato gastrointestinal. Estudos mostram que o estresse oxidativo é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento da DII. A terapêutica atual não proporciona cura permanente, demonstrando a necessidade de novas estratégias terapêuticas. A espécie *Bertholletia excelsa* (Lecythidaceae), popularmente conhecida como castanha-do-pará, é uma árvore nativa da Floresta Amazônica; de seu fruto retira-se a castanha, semente oleaginosa com alto teor de ácidos graxos, selênio e outros componentes como vitaminas e minerais, que podem apresentar atividade farmacológica associada a efeitos benéficos. Devido à sua composição, o objetivo do presente estudo foi avaliar a atividade anti-inflamatória da castanha-do-pará como potencial terapia adjuvante para o tratamento da DII. Ratos Wistar receberam por via oral cinco doses do óleo (18,75; 37,5; 75; 150 e 300 mg/kg) durante 5 dias consecutivos. Após o tratamento, foi feita indução do processo inflamatório por meio da administração via retal de 0,25 mL de solução contendo 10 mg de TNBS em etanol a 50% (v/v). Após 72h da indução do processo inflamatório, os animais foram mortos e os cólons retirados para análises macroscópicas (tamanho e escore da lesão, relação peso-comprimento colônico) e bioquímicas tais como atividade das enzimas mieloperoxidase (MPO) e fosfatase alcalina (FA), e níveis de glutathiona total. As doses de 75 e 150 mg/kg do óleo de castanha-do-pará melhoraram a relação peso-comprimento colônico em comparação ao grupo controle. A dose de 150mg/kg também apresentou melhora no tamanho da lesão em comparação ao grupo controle. O tratamento também não recuperou a atividade da MPO e FA, mas evitou a depleção dos níveis cólicos de glutathiona nas doses de 18,75 e 37,5 mg/kg, mantendo-os semelhantes aos dos animais saudáveis. Os resultados, em conjunto, não indicam atividade anti-inflamatória nas doses testadas.

Palavras chave: Doença Inflamatória Intestinal, anti-inflamatório, castanha-do-pará

Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a term that comprises two disorders, Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (DC), which are chronic inflammation that compromise the gastrointestinal tract. Studies show that the oxidative stress is one of the many factors involved in IBD pathogenesis. The pharmacological treatment doesn't bring cure, highlighting the necessity of new therapeutical strategies. The species *Bertholletia excelsa* Bonpl. (Lecythidaceae), popularly known as Brazil nut, is a native tree from the amazon rainforest. From its fruit is removed a oilseed with high contents of fatty acids, selenium and another components such vitamins and minerals, that can produce pharmacological activity associated with beneficial effects. Due to its composition, the objective of this project was to evaluate the anti-inflammatory activity of the Brazil nut oil as a potential adjuvant therapy for the treatment of IBD. Male wistar rats received orally five doses of oil (18,75; 37,5; 75; 150 e 300 mg/kg) through five consecutive days. After treatment the inflammatory process was induced by rectally administration of 0,25 mL of a solution containing 10 mg of TNBS diluted in ethanol 50% (v/v). Seventy two hours after induction of the inflammatory process, the animals were killed and the colons removed for macroscopic (size and score of lesion, weight/length ratio) and biochemical analysis such as activity of the enzymes myeloperoxidase (MPO) and alkaline phosphatase (AP), and total levels of glutathione. The 75 mg/kg and 150 mg/kg doses of the oil ameliorated the weight/length ratio in comparison with the control group. The 150 mg/kg dose also ameliorated the size of lesion in comparison with the control group. The treatment didn't recovered the activity of the enzymes MPO and AP, but prevented the depletion of colonic levels of glutathione in the 18,75 mg/kg and 37,5 mg/kg doses. The results of the glutathione levels in these doses were similar to the healthy group. The results, in conjoint, didn't indicate the anti-inflammatory activity on the tested doses.

Palavras chave: Inflammatory Bowel Disease, anti-inflammatory, Brazil nut

Lista de abreviações

AA – Ácido araquidônico

AINES – Anti-inflamatório não esteroideal

AL – Ácido linoleico

ALA – Ácido alfa-linolênico

COX - Cicloxigenase

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

GPCR – Receptores acoplados à proteína G

GSH – Glutathiona reduzida

GSSG – Glutathiona oxidada

LOX - Lipoxigenase

LTB4 – Leucotrieno B4

MPO – Mieloperoxidase

MUFA – Ácido graxo mono-insaturado

NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

PUFA – Ácido graxo poli-insaturado

RCU – Retocolite ulcerativa

TNBS – Ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico

Sumário

I – Introdução	1
II - Objetivo	11
III – Material e métodos	12
1 - Material Vegetal	12
2 - Animais	12
3 - Delineamento experimental	13
4 – Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal.....	14
4.1. Avaliações macroscópicas.....	14
4.2. Avaliações bioquímicas	15
4.3. Avaliação microscópica	16
5 - Análises estatísticas	17
IV - Resultados.....	18
1 – Avaliações macroscópicas.....	18
2 – Avaliações bioquímicas.....	20
3 – Avaliação microscópica.....	22
V – Discussão e conclusão	25
VI - Referências.....	33

VI - Referências

- ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 205–217, 2015.
- ANDERSON, C. A. et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. **Nature genetics**, v. 43, n. 3, p. 246–52, 2011.
- ANDERSON, M. E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. **Methods of Enzymology**, v. 113, p. 548-55, 1985.
- BELL, C. J.; GALL, D. G.; WALLACE, J. L. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. **American Journal of Physiology**, v. 268, p. 622-630, 1995.
- BESSEY, O.; LOWRY, O.; BROOK, M. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 164, p. 321-329, 1946.
- BLOMHOFF, R. et al. Health benefits of nuts: Potential role of antioxidants. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n. SUPPL. 2, p. 52–60, 2006.
- BOUMA, G.; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 7, p. 521–533, 2003.
- CAMMAROTA, G. et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. **Pharmacology and Therapeutics**, 2015.
- CARTER, M. J.; LOBO, A. J.; TRAVIS, S. P. L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 53 Suppl 5, n. suppl_5, p. V1-16, 2004.
- 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, n. 1, p. 35–56, 2013.
- COLPO, E. et al. Brazilian nut consumption by healthy volunteers improves inflammatory parameters. **Nutrition**, v. 30, n. 4, p. 459–465, 2014.
- COSNES, J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1785–1794, 2011.
- 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.
- DAS, U. N. Essential fatty acids: Biochemistry, physiology and pathology. **Biotechnology Journal**, v. 1, n. 4, p. 420–439, 2006.
- DAS, U. N. Inflammatory bowel disease as a disorder of an imbalance between pro- and anti-inflammatory molecules and deficiency of resolution bioactive lipids. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 11, 2016.
- DE SOUZA, H. S. P.; FIOCCHI, C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 1, p. 13–27, 2016.
- DI STASI, L. C.; COSTA, C. A. R. A.; WITAICENIS, A. Products for the treatment of inflammatory bowel disease: a patent review (2013-2014). **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, v. 25, n. 6, p. 629–642, 2015.
- FIOCCHI, C. Towards a “Cure” for IBD. **Digestive Diseases**, v. 30, n. 4, p. 428–433, 2012.

- FIOCCHI, C. Integrating omics: The future of IBD? **Digestive Diseases**, v. 32, n. suppl 1, p. 96–102, 2014.
- FRITSCHKE, K. L. Too much linoleic acid promotes inflammation-doesn't it? **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 79, n. 3–5, p. 173–175, 2008.
- GOYAL, N. et al. Animal models of inflammatory bowel disease: A review. **Inflammopharmacology**, 2014.
- HERNÁNDEZ-CHIRLAQUE, C. et al. Germ-free and antibiotic-treated mice are highly susceptible to epithelial injury in DSS colitis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 11, 2016.
- HU, Y. et al. Supplementation with Brazil nuts and green tea extract regulates targeted biomarkers related to colorectal cancer risk in humans. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 11, p. 1901–1911, 2016.
- HUGON, P. et al. Repertoire of human gut microbes. **Microbial Pathogenesis**, p.1-10, 2016
- HUI, K. Y. et al. Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. **Science Translational Medicine**, v. 10, n. 423, p. eaai7795, 2018.
- IANIRO, J. M. G.; HANSEN, I. M. R. Review article : the gut microbiome in inflammatory bowel disease — avenues for microbial management. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, May, p.26-42, 2017.
- IMHANN, F. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. **Gut**, p. 1–12, 2016.
- KARP, S. M.; KOCH, T. R. Oxidative Stress and Antioxidants in Inflammatory Bowel Disease. **Disease-a-Month**, v. 52, n. 5, p. 199–207, 2006.
- KRAWISZ, J.E., *et al.* Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in the rat and hamster model. **Gastroenterology**, Vol.87, pp.1344-1350, 1984
- LÓPEZ-POSADAS, R. et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase is activated in enterocytes by oxidative stress via changes in glycosylation. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 2, p. 543–556, 2011.
- LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, v.2, 1992.
- MARION-LETELLIER, R. et al. Polyunsaturated Fatty Acids in Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 3, p. 650–661, 2013.
- MICHALAK, A.; MOSIŃSKA, P.; FICHNA, J. Polyunsaturated fatty acids and their derivatives: Therapeutic value for inflammatory, functional gastrointestinal disorders, and colorectal cancer. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. DEC, p. 1–16, 2016.
- NASIRI, S.; KUENZIG, M. E.; BENCHIMOL, E. I. Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 26, n. 6, p. 398–404, 2017.
- NG, S. C. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. **Gastroenterology**, v. 145, n. 1, p. 158–165, 2013.
- NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: Emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, n. 11, p. 1313–1359, 2011.

- OLIVEIRA, D. R. et al. Ethnopharmacological evaluation of medicinal plants used against malaria by quilombola communities from Oriximiná, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 173, p. 424–434, 2015.
- PARK, J. R.; PFEIL, S. A. Primary Care of the Patient with Inflammatory Bowel Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 99, n. 5, p. 969–987, 2015.
- PATTERSON, E. et al. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v.2012
- PAVLICK, K. P. et al. Serial Review: Reactive Oxygen and Nitrogen in Inflammation Guest Editor: Giuseppe Poli ROLE OF REACTIVE METABOLITES OF OXYGEN AND NITROGEN IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 33, n. 3, p. 311–322, 2002.
- RAYMAN, M. P.; INFANTE, H. G.; SARGENT, M. Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation. **British Journal of Nutrition**, v. 100, n. 2, p. 238–253, 2008.
- 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. 12, p. 2317–2326, 2004.
- SMITH, J. W.; CASTRO, A. Relation of peroxidase mucosa to inflammation activity in gut. **American Journal of Physiology**, v. 234, n. 7, p. R72-9, 1978.
- SORGI, C. A. et al. Dormant 5-lipoxygenase in inflammatory macrophages is triggered by exogenous arachidonic acid. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017.
- 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, 2009.
- TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D.; TAPIERO, H. The importance of glutathione in human disease. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 57, n. 3, p. 145–155, 2003.
- TRAN, C. D.; KATSIKEROS, R.; ABIMOSLEH, S. M. Current and novel treatments for ulcerative colitis. **Ulcerative Collitis Genet. Complications**, p. 189–222, 2012.
- UNGARO, F. et al. Actors and factors in the resolution of intestinal inflammation: Lipid mediators as a new approach to therapy in inflammatory bowel diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. OCT, p. 1–13, 2017.
- VLIET, VAN DER, A.; BAST, A. Role of reactive oxygen species in intestinal diseases. **Free Radical Biology & Medicine**, Vol. 12, p. 499-513, 1992.
- XAVIER, R. J.; PODOLSKY, D. K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 448, n. 7152, p. 427–434, 2007.
- YANG, J. Brazil nuts and associated health benefits: A review. **LWT - Food Science and Technology**, v. 42, n. 10, p. 1573–1580, 2009.