

Como as alterações da microbiota intestinal influenciam a resposta imunológica em pacientes com a Doença de Crohn

Maria Eloisa Cirilo dos Santos, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Rayane Eduarda Sanches Mel, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Gabriela Fiori Cortez, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Rafaella Martins Pirucelli, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Ísis de Paiva Chinaglia, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Jéssica Maiara do Nascimento, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Clara de Oliveira Pereira, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Lilian Gavazzoni, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

lilian.gavazzoni@grupointegrado.br

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma patologia inflamatória crônica do trato gastrointestinal, caracterizada por períodos alternados de remissão e recaída, podendo acometer diferentes regiões do intestino. Sua etiologia é considerada multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos (HAAG; SIEGMUND, 2015). Atualmente, sabe-se que essa doença está diretamente associada a uma resposta imune desregulada frente a estímulos do próprio organismo, especialmente aqueles provenientes da microbiota intestinal (ALDARS-GARCIA et al., 2021).

As alterações na microbiota, que são conhecidas como disbiose, podem comprometer esse equilíbrio e favorecer o desenvolvimento de processos inflamatórios. Em pacientes com a DC, é comum observar uma redução da diversidade bacteriana e mudanças da composição da microbiota, contribuindo para a progressão da inflamação intestinal (KHANNA; RAFFALS, 2017).

A disbiose bacteriana pode atuar tanto como fator causal quanto como consequência da doença. Embora possa surgir em decorrência da inflamação intestinal, ela também desempenha papel importante na manutenção do processo inflamatório (A microbiota intestinal em pacientes portadores de DC demonstram um aumento de microrganismos patogênicos, enquanto as populações de filos comensais estão diminuídas (CAPARRÓS et al., 2021). Essa diminuição ocorre por conta da disbiose bacteriana, afetando diretamente os filos comensais, agravando a inflamação intestinal. Diante desse cenário, são adotadas estratégias terapêuticas envolvendo o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, que vêm sendo estudadas como formas

de modular a microbiota intestinal (SMOLINSKA; POPESCU; ZEMELKA-WIACEK, 2025).

Nos últimos anos, entende-se que alterações na microbiota, incluindo a diminuição da diversidade e o aumento da instabilidade da composição bacteriana, são possíveis fatores associados às doenças inflamatórias intestinais. A diminuição das espécies de *Firmicutes*, como *Bifidobacterium*, e o aumento de *Proteobacteria* e *Fusobacterium* foram encontrados em pacientes com doença inflamatória intestinal. Esses resultados sugerem possível papel dos probióticos como uma nova opção terapêutica alternativa utilizada para induzir e manter a remissão em DC (VAKADARIS et al., 2023). Além disso, observa-se que o equilíbrio da microbiota intestinal está diretamente ligado à saúde sistêmica, uma vez que a interação entre os microrganismos e o hospedeiro influencia os processos inflamatórios (MACIEL-FIUZA et al., 2023)

Além disso, as bactérias benéficas desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase intestinal e na regulação da resposta imunológica em indivíduos com DC. Microrganismos comensais, como espécies produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, contribuem para a integridade da mucosa intestinal, fortalecendo a barreira epitelial e reduzindo a permeabilidade intestinal (BUFFET- BATAILLON et al., 2025).

Essas bactérias também atuam na modulação do sistema imunológico, promovendo a produção de citocinas anti-inflamatórias e inibindo respostas inflamatórias exacerbadas. Dessa forma, a redução dessas populações benéficas, observada em quadros de disbiose, está diretamente associada ao agravamento da inflamação intestinal, evidenciando sua relevância na prevenção e no controle da progressão da doença (PARADA VENEGAS et al., 2019).

Neste sentido, essa revisão de literatura objetiva compreender a relação entre a microbiota intestinal e a resposta imunológica é essencial para o entendimento da fisiopatologia da DC, além de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas ao controle da inflamação e à melhora da qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com busca bibliográfica nas bases de dados PubMed e LILACS, contemplando publicações dos últimos dezesseis anos, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2026. A obtenção dos dados ocorreu entre fevereiro e abril de 2026.

Na base LILACS, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Doença de Crohn”, “Microbiota intestinal” e “Disbiose”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Na base PubMed, foram empregados os termos em inglês: “Crohn’s disease”, “gut microbiota” e “dysbiosis”, associados a “probiotics”, “prebiotics” e “synbiotics”, também combinados com operadores booleanos, com o intuito de refinar os resultados da busca.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente a relação entre a microbiota intestinal e a DC, incluindo estudos sobre disbiose e intervenções com probióticos, prebióticos e simbióticos. Foram excluídos artigos de revisão, estudos duplicados e aqueles que não apresentavam relação direta com o tema proposto.

Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, com a finalidade de selecionar aqueles que atendiam aos critérios estabelecidos. Posteriormente, os artigos potencialmente relevantes foram analisados na íntegra. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 25 artigos científicos, os quais atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra desta revisão.

Os estudos selecionados foram analisados de forma qualitativa, possibilitando a organização das informações e a síntese do conhecimento acerca da temática investigada, contribuindo para a construção da base teórica desta revisão. Os dados extraídos foram organizados e comparados, permitindo identificar as convergências e divergências entre os autores. Dessa forma, foi possível construir uma síntese crítica das informações, contribuindo para o desenvolvimento e fundamentações do presente artigo.

REVISÃO DE LITERATURA

IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL SAUDÁVEL NA MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE E SUA INFLUÊNCIA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A microbiota intestinal saudável é caracterizada por um estado de equilíbrio dinâmico, denominado eubiose, no qual os microrganismos comensais exercem funções essenciais na manutenção da homeostase intestinal. Bactérias pertencentes aos filos *Firmicutes* e *Actinobacteria*, incluindo o gênero *Bifidobacterium* desempenham papel fundamental na resistência à colonização de patógenos, na produção de metabólitos benéficos e na regulação da resposta imune (CHEN et al., 2024). Esses microrganismos atuam na fermentação de fibras alimentares, contribuindo para a produção de compostos essenciais ao equilíbrio intestinal, como os ácidos graxos de cadeia curta (SILVA et al., 2015).

Além da composição bacteriana, a função metabólica da microbiota também é determinante para a manutenção da integridade intestinal. A redução na produção de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, está associada à perda da integridade da mucosa intestinal e ao aumento da resposta inflamatória, embora a magnitude desses efeitos possa variar entre indivíduos, evidenciando a heterogeneidade dos mecanismos envolvidos na doença (RAMOS MEYERS et al., 2022).

A homeostase intestinal depende da interação equilibrada entre microbiota, epitélio intestinal e sistema imunológico. Os microrganismos comensais contribuem para essa estabilidade ao estimular a produção de muco pelas células caliciformes, reforçando

a barreira intestinal contra agentes externos (VALENTINI et al., 2014). Do ponto de vista imunológico, esse equilíbrio é mantido por meio da regulação entre respostas inflamatórias e mecanismos anti-inflamatórios, incluindo a ativação controlada de células dendríticas e a indução de linfócitos T reguladores, responsáveis pela produção de citocinas como a IL-10 (SUN et al., 2015).

Na (DC), observa-se um desequilíbrio desse sistema, caracterizado pela disbiose intestinal, com redução de microrganismos comensais e aumento de bactérias potencialmente patogênicas. Entre estas, destacam-se espécies do filo Proteobacteria, como a *Escherichia coli* aderente-invasiva, frequentemente associada à DC (CHERVY et al., 2020). Esses microrganismos apresentam elevada capacidade de adesão ao epitélio intestinal, invasão de células hospedeiras e indução de respostas inflamatórias, contribuindo para a manutenção de um ambiente pró-inflamatório e para a progressão do dano tecidual (STROBER et al., 2011).

A disbiose também está associada ao comprometimento da barreira intestinal, levando ao aumento da permeabilidade epitelial, fenômeno conhecido como leaky gut (YU et al., 2022). Esse processo facilita a translocação de antígenos e microrganismos para a mucosa intestinal, desencadeando a ativação exacerbada do sistema imunológico (BLASCHITZ & RAFFATELLU, 2010). Nesse contexto, há participação de células da imunidade inata e adaptativa, incluindo células dendríticas, macrófagos e linfócitos T, especialmente dos perfis Th1 e Th17. A ativação dessas vias está relacionada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23, enquanto há redução de mecanismos regulatórios, como a atividade de linfócitos T reguladores e a produção de IL-10. A citocina Th17 induz diretamente as respostas pró-inflamatórias que são um dos componentes de mecanismos patogênicos na DC (SIKAVELLAS & BAMIAS, 2012).

Além dos fatores intrínsecos, fatores ambientais desempenham papel significativo na modulação da microbiota intestinal. Elementos como dieta, uso de antibióticos, estresse e estilo de vida influenciam diretamente a composição e a função microbiana (LEWIS et al., 2015). Dietas pobres em fibras e ricas em alimentos ultraprocessados estão associadas à redução de bactérias benéficas, enquanto o uso indiscriminado de antibióticos compromete a diversidade microbiana (MARTÍNEZ-GARCÍA et al., 2024). Outros fatores, como tabagismo e sedentarismo, também estão relacionados ao aumento da inflamação sistêmica e à piora da evolução clínica da doença (TO; FORD; GRACIE, 2016). Dessa forma, os fatores ambientais atuam de maneira integrada na modulação da microbiota e do sistema imunológico, contribuindo para o agravamento da DC (CHEN et al., 2019).

Segundo Lichtenstein, Avni-Biron e Ben-Bassat (2016), estratégias voltadas à modulação da microbiota têm sido amplamente investigadas, incluindo o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos. No entanto, embora esses estudos ainda estejam em fase de testes, o uso de prebióticos e probióticos ainda não demonstrou grande potencial na remissão da DC.

Adicionalmente, intervenções mais recentes, como o transplante de microbiota fecal (TMF), têm emergido como alternativas promissoras em determinadas condições

clínicas. O TMF atua promovendo a recomposição da diversidade bacteriana, fortalecendo a barreira intestinal e modulando a resposta imunológica, o que pode contribuir para a redução da inflamação e melhora dos sintomas. Embora os resultados sejam promissores, especialmente em alguns pacientes, ainda existem limitações quanto à padronização do procedimento, seleção de doadores e na duração dos efeitos, sendo necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia e segurança a longo prazo (CALDEIRA et al., 2020).

Por fim, avanços nas técnicas de sequenciamento e análise metagenômica têm permitido uma compreensão mais aprofundada da complexidade da microbiota intestinal e de suas interações com o hospedeiro. Esses estudos evidenciam não apenas alterações na composição bacteriana, mas também mudanças funcionais que impactam processos metabólicos e imunológicos. Apesar dos avanços, ainda existem lacunas quanto à definição de perfis microbianos específicos associados aos diferentes estágios da doença, reforçando a necessidade de estudos longitudinais e integrativos que considerem fatores genéticos, ambientais e comportamentais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliando os artigos selecionados, evidencia-se que a microbiota intestinal exerce papel central na fisiopatologia da DC, atuando diretamente na modulação da resposta imunológica e na manutenção da integridade da barreira intestinal. As alterações na composição microbiana, caracterizadas pela disbiose, estão associadas à redução de microrganismos benéficos e ao aumento de espécies potencialmente patogênicas, contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório.

Dessa forma, do ponto de vista imunológico, observa-se que alterações na microbiota estão diretamente relacionadas à ativação exacerbada do sistema imune, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da barreira intestinal. Esse cenário favorece a translocação de antígenos e perpetua um ciclo inflamatório contínuo. Em contrapartida, alguns estudos apontam que ainda não está totalmente esclarecido se a disbiose é causa primária ou consequência da inflamação, indicando uma relação bidirecional.

Por fim, conclui-se que a interação entre a microbiota e o sistema imunológico é fundamental para o avanço no entendimento sobre a DC. O aprofundamento entre essa relação poderá contribuir para o avanço de novas abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras, promovendo melhor controle da doença e qualidade de vida aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn. Microbiota intestinal. Disbiose. Sistema imunológico. Inflamação intestinal.

REFERÊNCIAS

ALDARS-GARCÍA, L. et al. The Interplay between Immune System and Microbiota in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 3076, mar. 2021. DOI: 10.3390/ijms22063076.

BLASCHITZ, C.; RAFFATELLU, M. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier. **Journal of Clinical Immunology**, v. 30, n. 2, p. 196-203, mar. 2010. DOI: 10.1007/s10875-010-9368-7

BUFFET-BATAILLON, S. et al. Gut microbiota dysfunction in Crohn's disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, p. 1540352, fev. 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1540352

CAPARRÓS, E. et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn 's disease. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1949096, 2021. DOI:10.1080/19490976.2021.1949096

CALDEIRA, L. F. et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 9, p. e0238910, set. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0238910

CHEN, Y.; WANG, Y.; SHEN, J. Role of environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease: a critical review. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 34, n. 12, p. 2023-2034, dez. 2019. DOI: 10.1007/s00384-019-03441-9.

CHERVY, M.; BARNICH, N.; DENIZOT, J. Adherent-Invasive E. coli: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. 3734, 2020. DOI: 10.3390/ijms21103734

CHEN, Y. et al. The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 15, p. 1417864, ago. 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1417864

HAAG, L. M.; SIEGMUND, B. Intestinal microbiota and the innate immune system: a crosstalk in Crohn's disease pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 489, 2015. DOI:10.3389/fimmu.2015.00489

KHANNA, Sahil; RAFFALS, Laura E. The microbiome in Crohn's disease: role in pathogenesis and role of microbiome replacement therapies. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 481–492, 2017.

LICHTENSTEIN, L.; AVNI-BIRON, I.; BEN-BASSAT, O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 81-88, fev. 2016. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.002

LEWIS, J. D. et al. Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. **Cell Host & Microbe**, v. 18, n. 4, p. 489-500, out. 2015. DOI: 10.1016/j.chom.2015.09.008

MACIEL-FIUZA, M. F. et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1098386, mar. 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1098386

MARTÍNEZ-GARCÍA, R. M. et al. Papel de la dieta en la prevención y el desarrollo de la enfermedad de Crohn. **Nutrición Hospitalaria**, v. 41, n. esp. 3, p. 57-61, set. 2024. DOI: 10.20960/nh.05460

MONTEIRO, C. R. A. V. et al. Prebiotics and gut health: mechanisms, clinical evidence, and future directions. **Nutrients**, v. 18, n. 3, p. 372, jan. 2026. DOI: 10.3390/nu18030372.

RAMOS MEYERS, G.; SAMOUDA, H.; BOHN, T. Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. **Nutrients**, v. 14, n. 24, p. 5361, dez. 2022. DOI: 10.3390/nu14245361

SIKAVELLAS, S. I.; BAMIAS, G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. **Discovery Medicine**, v. 14, n. 77, p. 253-262, out. 2012. PMID: 23114581

SILVA, M. J. et al. The multifaceted role of commensal microbiota in homeostasis and gastrointestinal diseases. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 321241, 2015. DOI: 10.1155/2015/321241

STROBER, W. Adherent-invasive E. coli in Crohn disease: bacterial "agent provocateur". **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 3, p. 841-844, mar. 2011. DOI: 10.1172/JCI46333

SUN, M. et al. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. **Mucosal Immunology**, v. 8, n. 5, p. 969-978, set. 2015. DOI: 10.1038/mi.2015.49

SMOLINSKA, S.; POPESCU, F. D.; ZEMELKA-WIACEK, M. A Review of the Influence of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 11, p. 3673, 2025. DOI: 10.3390/jcm14113673

TO, N.; GRACIE, D. J.; FORD, A. C. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43, n. 5, p. 549-561, mar. 2016. DOI: 10.1111/apt.13511

VALENTINI, M. et al. Immunomodulation by gut microbiota: role of Toll-like receptor expressed by T cells. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 586939, 2014. DOI: 10.1155/2014/586939

YU, S. et al. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier-Gut Microbiota Interaction. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 32, n. 7, p. 825-834, jul. 2022. DOI: 10.4014/jmb.2203.03022