

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**AÇÃO DE ANTIOXIDANTES NATURAIS EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ILANA SAUTE GLOCK SLUD

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ilana Saute Glock Slud

AÇÃO DE ANTIOXIDANTES NATURAIS EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS : UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito à
obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Luiza Abrahão Frank

Porto Alegre, 2023

AGRADECIMENTOS

À D'us por toda Sua bondade, bênçãos e providência Divina, que me direcionou ao longo desses seis anos e me fez chegar a este momento.

À minha mãe, Clarice, que esteve comigo durante toda a jornada pré e durante a graduação e me ajudou de diversas formas, algumas talvez que ela nem saiba. Obrigada por ser meu maior exemplo de profissional da saúde, pelo incentivo à educação e constante amparo.

Ao meu pai, Marcos, pelo apoio incondicional, por respeitar minhas escolhas, entender minhas ausências e nunca medir esforços para que eu realizasse todos os meus sonhos.

Agradeço por acreditarem em mim, mesmo quando eu mesma duvidava. Saibam que minhas conquistas e realizações também são de vocês.

À minha irmã gêmea Hanna, por ser minha melhor amiga e incentivadora. Apesar de estarmos em momentos diferentes da vida, sempre mantemos nossa cumplicidade. E por ter me dado o melhor presente de todos em 2023: meu sobrinho Yossi, que é a criança que mais amo no mundo e espero algum dia servir de inspiração.

À minha tia Rosa, primas e toda a minha família por sempre torcerem, comemorarem e vibrarem durante essa caminhada.

Aos amigos que dividiram a vida acadêmica comigo. É impossível cursar Farmácia sozinho. São muitas trocas, debates, trabalhos em grupo, sem falar no apoio moral nos últimos minutos antes das provas e apresentações de seminários. Obrigada por tornarem essa trajetória menos complicada e mais agradável.

Às amigas que, de longe ou perto, se fizeram sempre presentes durante esses anos, torcendo por mim, servindo de conforto, sempre prontas para dividir momentos e risadas.

A todos os professores, os quais eu levo de exemplo, pelos ensinamentos, ajuda, por dividir experiências e pela capacidade de aumentar a paixão e o orgulho por ter escolhido esta profissão.

Aos professores e integrantes do Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico que me acolheram em 2018, me ensinaram a amar ainda mais a pesquisa e me proporcionaram enormes aprendizados e oportunidades. Agradeço em especial à Dra. (mas para mim, eterna doutoranda) Julia Sorrentino e meu primeiro orientador Prof. Dr. Martin Steppe, que aceitou

fazer parte da banca deste trabalho. Obrigada pela paciência e atenção ao longo da minha iniciação científica.

À minha orientadora, Luiza Abrahão Frank, por topar este desafio. Pelo apoio, paciência e disponibilidade proporcionados. Tens um método excelente para guiar os alunos nos trabalhos, respeitando nossa autonomia enquanto estudante e pesquisador. Um exemplo de profissional que tem meu carinho e admiração.

Por fim, dedico este trabalho aos meus avós paternos Chaskiel e Guita Slud, e maternos José e Beatriz Glock, de abençoada memória, cujas histórias de vida me inspiram a trilhar a minha. Apesar de não estarem mais presentes fisicamente, sei que estariam orgulhosos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 Doença Inflamatória Intestinal	14
4.2 Estresse oxidativo e inflamação intestinal	16
4.3 Possíveis tratamentos	18
4.4 Antioxidantes Exógenos	18
4.4.1 Curcumina	19
4.4.2 Quercetina.....	21
4.4.3 Resveratrol.....	25
4.5 Agentes endógenos	27
4.5.1 K-Urine.....	27
4.5.2 Bilirrubina.....	29
5 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS:	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de evidências de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão	13
Figura 2 - Partes afetadas na DII	15
Figura 3 - Estresse oxidativo e inflamação	16
Figura 4 - Ação da curcumina na mucosa	20
Figura 5 - Mecanismo de ação da quercetina no tratamento da DII	23
Figura 6 - Estrutura molecular da quercetina, glicosídeo de quercetina, glucuronídeo de quercetina, sulfato de quercetina e quercetina metilada	24
Figura 7 - Absorção e metabolismo do resveratrol	26
Figura 8 - Mecanismo de ação da bilirrubina nos estudos <i>in vivo</i>	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT – Proteína quinase B

Caco-2 -Células epiteliais humanas de adenocarcinoma colorretal

COX-2 – Ciclo-oxigenase 2

DC – Doença de Crohn

DII – Doenças inflamatórias intestinais

DSS – Dextran sulfato de sódio

EO – Estresse oxidativo

ERO – Espécies reativas de oxigênio

ERK – Quinase regulada por sinal extracelular

ERS 100 – Eudragit S 100

IL – Interleucina

LPS – Lipopolissacarídeo

MAPK – Proteínas quinases ativada por mitógeno

MPO – Mieloperoxidase

NF-kB – Fator de transcrição nuclear

NP – Nanopartícula

PGE - Prostaglandina

PLGA – Ácido poli(lático-co-glicólico)

SIRT1 - Sirtuína 1 deacetilase

TGI – Trato gastrointestinal

TNF α – Fator de necrose tumoral α

UC – Colite ulcerativa

RESUMO

Doenças inflamatórias intestinais são distúrbios que causam inflamação crônica do intestino e que afetam a qualidade de vida de cerca de 10 milhões de pessoas no mundo. Existem dois tipos: a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa. Doença do sistema imunológico, de causa multifatorial, existem indícios de que fatores externos ligados aos nossos hábitos e ao ambiente possam estar envolvidos no surgimento da doença. Estresse constante, má alimentação, sedentarismo, consumo de álcool e tabaco podem favorecer o aparecimento desses quadros. Doença de causa ainda questionável, leva a ativação de uma cascata inflamatória, provocando um desequilíbrio que leva a um processo inflamatório crônico e incurável no trato gastrointestinal. Durante décadas, o tratamento convencional dessas doenças consistiu-se no uso de anti-inflamatórios, como corticosteroides, aminossalicilatos, imunossupressores ou direcionado a melhora de um sintoma específico. No entanto, esses medicamentos apresentam vários efeitos adversos. O presente estudo trata sobre a ação de antioxidantes naturais em doenças inflamatórias intestinais. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura sobre a ação dos antioxidantes endógenos e exógenos através de um levantamento bibliográfico em bases de dados MEDLINE, ScienceDirect e Web of Science incluindo trabalhos entre janeiro de 2000 e julho de 2023. Foram selecionados apenas artigos em inglês, através de Grupos de palavras-chave: [“inflammatory bowel disease” or IBD], [“natural antioxidant” or antioxidant]. Estudos de tratamento de outras doenças inflamatórias e associação de antioxidantes foram excluídos. Foram definidos os principais antioxidantes, reunindo pesquisas científicas na busca de novos agentes e designando o seu papel nas Doenças de Crohn e na Colite Ulcerativa. Foram selecionados curcumina, quercetina, resveratrol, além de bilirrubina e K-Urine. Foram utilizados estudos *in vitro* e *in vivo*. Verificou-se quão é importante a utilização desses agentes na prevenção e no tratamento do processo inflamatório, assim como suas baixas solubilidade, hidrofobicidade e biodisponibilidade, sendo esses fatores limitantes no tratamento. Foi possível concluir que a utilização de nanoestruturas, vetorização de fármacos e a associação desses antioxidantes com a terapia farmacológica convencional são alternativas para aumentar a eficácia do tratamento.

Palavras-chaves: Doenças inflamatórias intestinais. Antioxidantes naturais. Radicais livres. Nanopartículas. Revisão de literatura.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are disorders that cause chronic inflammation of the intestine and affect the quality of life of approximately ten million people worldwide. There are two types: Crohn's disease and Ulcerative Colitis. These are immune system-related diseases with multifactorial causes, and there is evidence that external factors related to our habits and environment might be involved in the onset of the disease. Constant stress, poor diet, sedentary lifestyle, alcohol consumption, and tobacco use can contribute to the development of these conditions. While the exact cause of the diseases is still uncertain, it triggers an inflammatory cascade, leading to an imbalance that results in chronic and incurable gastrointestinal inflammation. For decades, conventional treatment of these diseases has relied on the use of anti-inflammatory drugs such as corticosteroids, aminosalicylates, immunosuppressants, or medications targeting specific symptoms. However, these medications come with various adverse effects. The present study focuses on the role of natural antioxidants in inflammatory bowel diseases. To this end, a literature review was conducted on the action of endogenous and exogenous antioxidants through a bibliographic search on MEDLINE, ScienceDirect, and Web of Science databases, including works published between January 2000 and July 2023. Only articles in English were selected, using keyword groups: ["inflammatory bowel disease" or IBD], ["natural antioxidant" or antioxidant]. Studies related to the treatment of other inflammatory diseases and antioxidant combinations were excluded. The primary antioxidants were identified, gathering scientific research to explore new agents and their roles in Crohn's disease and Ulcerative Colitis. Curcumin, quercetin, resveratrol, bilirubin, and K-Urine were selected. Both in vitro and in vivo studies were employed. The importance of these agents in preventing and treating the inflammatory process was underscored, as were their limitations due to low solubility, hydrophilicity, and bioavailability in treatment. It was concluded that the use of nanostructures, drug vectorization, and combining these antioxidants with conventional pharmacological therapy are alternatives to enhance treatment efficacy.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease. Natural antioxidants. Free radicals. Nanoparticles. Literature.

1 INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas que inflamam os intestinos em intensidades variadas. As paredes intestinais afetadas tornam-se mais avermelhadas e edemaciadas e em alguns casos, feridas abertas como úlceras podem surgir (FAKHOURY et al., 2014). A causa da doença não é conhecida, mas existem evidências sugerindo que bactérias normais do intestino desencadeiam uma reação imunológica inadequada da mucosa em pessoas com pré-disposição genética. Fatores raciais, emocionais e ambientais podem também estar envolvidas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021).

A DII compreende duas entidades principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (UC). São doenças inflamatórias resultantes do desequilíbrio imunológico que ataca principalmente o intestino grosso e delgado, apresentando manifestações diferentes. A DC pode afetar todo o sistema digestivo, da boca ao ânus, podendo a lesão atingir todas as camadas da parede intestinal. A UC atinge o reto e o intestino grosso, lesando a região superficial da parede do intestino. Apesar de afetarem principalmente o sistema digestivo, outros órgãos podem ser atingidos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021).

O tratamento pode incluir medicamentos e cirurgia, dependendo da gravidade e da localização da inflamação. Requer frequentemente uma terapia a longo prazo baseada em uma combinação de medicamentos para controlar a doença. O uso de medicamentos anti-inflamatórios como corticoides e imunossuppressores, ou direcionado a um sintoma específico tem sido uma opção. Porém, essas interações entre medicamentos têm gerado efeitos colaterais. Esses efeitos podem variar de acordo com o tempo de uso da medicação e da quantidade de anti-inflamatório. Porém, muitos pacientes não apresentam uma resposta ao tratamento ou essa não é satisfatória. Devido a terapias de longa duração com medicamentos sujeitos a efeitos nocivos e os pacientes podem apresentar reações adversas. As mais comuns são problemas gastrointestinais, como náuseas, azia, dor de estômago, vômitos, úlceras; problemas hepáticos, como pele amarelada e desconforto abdominal; problemas no sistema nervoso, como cefaleia, vertigens e sonolência. O tratamento visa melhorar e manter o bem-estar geral do paciente, otimizando sua qualidade de vida, mantendo um bom estado nutricional, evitando hospitalizações e cirurgias por complicações. É importante tratar a doença aguda, eliminando os sintomas e minimizando os efeitos colaterais e adversos a longo prazo, reduzindo a inflamação intestinal e, se possível, cicatrizando a mucosa. Manter as remissões livres de

corticoides, tentando diminuir sua frequência, a severidade das recorrências e a dependência do uso de corticoides (CORREA et al., 2020).

Sabe-se que os agentes antioxidantes podem impedir ou retardar os danos às células, prevenindo, ao proteger o corpo do processo oxidativo causado pelos radicais livres. Esses agentes desempenham um papel fundamental na proteção das células sadias do corpo. Existem dois tipos: os endógenos e os exógenos. Antioxidantes endógenos são produzidos pelo próprio organismo, resultantes apenas da produção interna. Os exógenos não são produzidos pelo organismo, mas obtidos via alimentar (ARULSELVAN et al., 2016).

Radicais livres são substâncias residuais produzidas pelo organismo como resultado de reações metabólicas. A incapacidade de o nosso corpo processar e remover esses radicais com eficiência pode resultar em estresse oxidativo que prejudica as células e o funcionamento do corpo humano (TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

Diante do que foi exposto, esse trabalho teve o objetivo de mostrar o papel dos agentes antioxidantes naturais como imunomoduladoras na atenuação das DII com potencial redução dos efeitos adversos.

2 OBJETIVOS

Este trabalho de conclusão de curso objetivou realizar uma revisão de literatura sobre a ação de antioxidantes naturais nas doenças inflamatórias intestinais, bem como abordar seus principais mecanismos de ação.

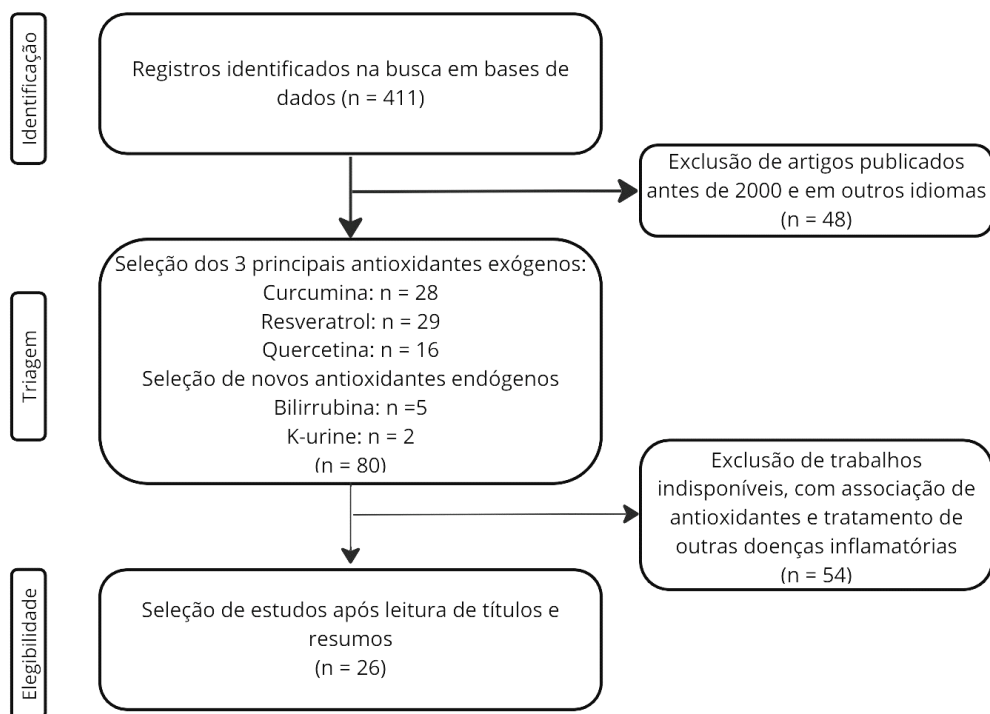
Objetivos específicos:

- Realizar levantamento bibliográfico sobre os antioxidantes naturais nas DII através de pesquisa em bases de dados científicas;
- Definir quais os principais antioxidantes endógenos e exógenos;
- Reunir pesquisas científicas na busca de novos antioxidantes;
- Designar o papel dos antioxidantes nas DII;
- Explorar as vias de resposta imunológica dos antioxidantes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado em julho de 2023 no formato de revisão de literatura. A coleta dos estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE, ScienceDirect e Web of Science incluindo trabalhos entre janeiro de 2000 e julho de 2023, com palavras-chave agrupadas em dois grupos: [“inflammatory bowel disease” or IBD], [“natural antioxidant” or antioxidant], utilizando o operador booleano “AND” para associá-los durante o cruzamento. Estabeleceu-se a inclusão de artigos no idioma inglês. Os estudos obtidos foram submetidos à leitura para identificação dos principais antioxidantes naturais utilizados em DII. Como agentes exógenos foram selecionados curcumina, quercetina e resveratrol. Para a prospecção de novos agentes endógenos foram analisados artigos a respeito da bilirrubina e K-Urine. A Figura 1 representa o fluxograma da seleção dos artigos para o trabalho.

Figura 1 - Fluxograma de evidências de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão



Fonte: autoria própria.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Doença Inflamatória Intestinal

A DII inclui dois distúrbios inflamatórios crônicos e progressivos que afetam o trato gastrointestinal (TGI): DC e UC. Ambas são caracterizadas pela inflamação da mucosa intestinal causada por uma resposta imune inadequada desencadeada pelo microbioma intestinal em indivíduos geneticamente susceptíveis (BOURGONJE et al., 2020).

Pertencem a um grupo de doenças crônicas caracterizadas por períodos de exacerbação e remissão e que, apesar de muitos estudos e observações, ainda não tem a sua etiopatogenia totalmente compreendida (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

No Brasil, sua prevalência é baixa, contudo, sua incidência tem aumentado anualmente (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). A DII afeta pessoas em todo o mundo e de todas as idades. Manifesta-se antes dos 30 anos, com pico de incidência dos 14 aos 24 anos. Algumas pessoas têm seu primeiro episódio entre os 50 e 70 anos. São condições autoimunes, marcadas por inflamações crônicas sistêmicas, ligadas principalmente ao sistema gastrointestinal. Têm origem em múltiplos fatores como ambientais, genéticos, estresse, tabagismo, sedentarismo, apresentando variações na prevalência e incidência segundo essas influências, podendo estar relacionado também com presença de um agente infeccioso TGI e a microbiota intestinal. É mais comum entre indivíduos de ascendência norte-europeia e anglo-saxônica, e é de duas a quatro vezes mais comum entre judeus Ashkenazi (do leste europeu) que em pessoas da raça branca não judias que habitam na mesma região (FERRAZ, 2016).

Os dois sexos são igualmente afetados. Parentes de primeiro grau (mãe, pai ou irmãos) de pessoas com DII têm de quatro a vinte vezes maior risco de desenvolverem tais doenças. A tendência de hereditariedade é mais elevada na DC em relação à UC (FERRAZ, 2016).

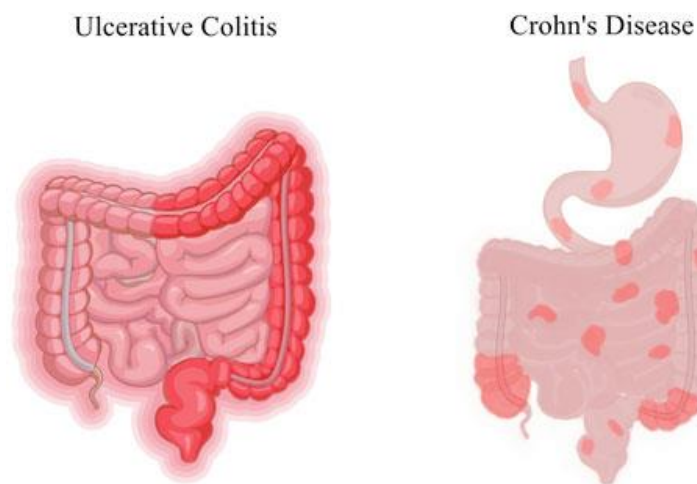
A distinção entre a UC e a DC baseia-se, em grande parte, na distribuição dos locais afetados e na expressão morfológica da doença nesses locais (Figura 2). Enquanto a UC acomete a mucosa – eventualmente a submucosa — do cólon e do reto, a DC (também chamada enterite regional devido ao envolvimento ileal frequente), pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, com predileção pelas regiões ileal e ileocecal, agredindo toda

a parede intestinal (inflamação transmural) e, na sua forma característica, gera reação granulomatosa não caseosa (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021).

Possuem sintomas em comum, tais como dor abdominal, febre, diarreia e vômitos. Pacientes podem apresentar sintomas subclínicos de longa duração, o que torna a doença difícil de monitorar e tratar. O monitoramento preciso da atividade da doença, bem como o início precoce do tratamento médico são de importância crucial porque a atividade subclínica da doença afeta negativamente, aumentando o risco de hospitalização e a necessidade de intervenções cirúrgicas. Além disso, diminui a qualidade de vida relatada pelo paciente e as taxas de participação socioeconômica (BOURGONJE et al., 2020).

Manifestações extraintestinais ocorrem, em geral, entre 25 e 40% dos casos de DII (ex.: artralgia, artrite, sacroiliíte, aftas orais, eritema nodoso, episclerite, pioderma gangrenoso, mas, esta frequência pode alcançar valores mais elevados em centros de referência e na dependência da definição de “manifestações extraintestinais”. Essas doenças também elevam o risco de câncer em áreas afetadas do intestino (GRINMAN, 2012).

Figura 2 – Partes afetadas na DII



Fonte: LIN et al., 2022.

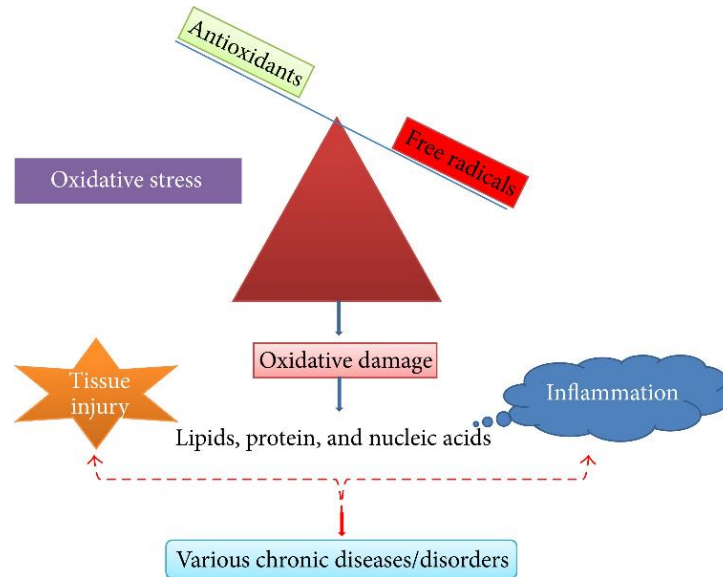
4.2 Estresse oxidativo e inflamação intestinal

Um dos componentes que pode aumentar o risco de ocorrência da DII, bem como sua progressão, é o estresse oxidativo (EO). Ele ocorre quando há um desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (ERO) e antioxidantes. O EO é definido como um desequilíbrio entre a indução das EROs e os componentes antioxidantes do sistema de defesa do corpo (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

As EROs são responsáveis por uma ampla gama de processos fisiológicos e têm um papel significativo no contexto da homeostase normal do corpo. Para manter o equilíbrio adequado, os níveis de EROs devem ser equilibrados com antioxidantes (ARULSELVAN et al., 2016). A falta desse equilíbrio devido ao aumento da produção de EROs e/ou defesa antioxidante reduzida leva ao estresse oxidativo. Em condições patológicas, causa dano estrutural a lipídios, proteínas e ácido desoxirribonucléico (DNA). Como resultado, a célula perde sua capacidade de manter funções básicas, apresentando disfunções, que podem levar à morte celular (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

EROs são moléculas compostas por, no mínimo, um átomo de oxigênio, contendo pelo menos um elétron desemparelhado. Do ponto de vista bioquímico, as EROs são compostos altamente reativos que interagem com organelas celulares. Incluem peróxido de hidrogênio, radicais superóxido, radicais hidroxila e oxigênio. Elas são produzidas principalmente como subprodutos dos processos do metabolismo do oxigênio, mas existem gatilhos que contribuem para o seu aumento. Esses gatilhos incluem a exposição ao ambiente externo, ambiente natural (radiação ultravioleta, produtos químicos (como benzeno e fenóis), doenças (câncer, infecções) e certos medicamentos (ciclosporina, gentamicina) (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

Na condição corporal normal e saudável, há um equilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio/radicais livres e mecanismos endógenos de defesa antioxidante. No entanto, se este equilíbrio é perturbado, pode levar ao estresse oxidativo e danos associados (Figura 3). Esta condição de estresse oxidativo pode causar danos a todos os componentes celulares vitais, como DNA, proteínas e lipídios de membrana e pode levar a morte. Como resultado, pode causar inúmeras doenças que incluem diabetes, doenças cardiovasculares, inflamação, câncer, doenças degenerativas, isquemia e anemia (ARULSELVAN et al., 2016).

Figura 3 – Estresse oxidativo e inflamação

Fonte: ARULSELVAN et al., 2016.

O que ocorre na DII é uma alteração no estado da mucosa, com o aparecimento de um importante infiltrado de células inflamatórias. Esta infiltração é o resultado do estado inflamatório durante a exacerbação da doença, causando dano à membrana mucosa. Além disso, a exposição constante a bactérias e fungos pertencentes à microbiota intestinal influencia o estado dos intestinos delgado e grosso (BOURGONJE et al., 2020).

No transcorrer da DII, a microbiota é colonizada com mais frequência por micro-organismos patogênicos em comparação com indivíduos saudáveis. Ao longo desse processo, há ativação excessiva de linfócitos efetores juntamente com produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Assim, as células reguladoras não conseguem manter a homeostase. O resultado dessas perturbações é uma resposta imune crônica descontrolada. Portanto, a manutenção desse equilíbrio é importante e essencial para evitar danos celulares. A homeostase corporal é condicionada pelo equilíbrio redox, que acaba por ter um impacto crucial na saúde humana e na qualidade de vida (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

Componentes endógenos e exógenos que compõem a defesa antioxidante do corpo podem afetar significativamente a profilaxia da DII e reduzir o risco de exacerbação neutralizando e removendo os EROs, bem como influenciando o estado inflamatório (JARMAKIEWICZ-CZAJA; FERENC; FILIP, 2023).

4.3 Alternativas terapêuticas atuais para as DII

O tratamento da DII visa, atualmente, combater uma resposta imune exacerbada, interferindo em múltiplos estágios da cascata de inflamação. A doença é crônica, não tem cura. Busca-se a redução da inflamação e alívio dos sintomas. Diarreia, cólicas, náuseas, dor abdominal, sangramento retal e perda de peso podem permanecer. O objetivo básico do tratamento é reduzir a inflamação, alcançar a remissão e assim que alcançá-la, mantê-la. Caso não seja possível, o próximo objetivo é reduzir a severidade da doença para melhorar a qualidade de vida do paciente (TORRES et al., 2019).

Por mais de quatro décadas, o tratamento convencional da DII consistiu em medicamentos anti-inflamatórios, como corticosteroides, aminossalicilatos, imunossuppressores e agentes biológicos (anticorpos monoclonais anti-TNF- α) e antibióticos (BELOQUI et al., 2013; TALAEI et al., 2013). No entanto, esses medicamentos são dispendiosos e apresentam vários efeitos adversos. (ROGLER et al., 2010; STALLMACH et al., 2010; YANG et al., 2002). Além disso, novas crises podem ser acionadas por complicações como fístulas, estreitamentos e abscessos. Devido a isso, a busca por novas estratégias terapêuticas com avanços significativos tem sido alvo de busca por parte de pesquisadores a fim de aumentar as taxas de eficácia (TORRES et al., 2019).

Uma estratégia promissora para a terapia de DII seria atingir seletivamente o tecido colônico inflamado, a fim de melhorar os efeitos colaterais relacionados ao medicamento e, assim, aumentar sua eficácia terapêutica (TORRES et al., 2019).

Outra estratégia que vem sendo estudada é o emprego de plantas medicinais. As plantas são antioxidantes, uma fonte natural de compostos bioativos, com propriedades anti-inflamatórias de grande utilidade no contexto atual, sendo uma nova opção de tratamento com menores efeitos adversos (ARULSELVAN et al., 2016).

4.4 Antioxidantes Exógenos

Visando obter benefícios à saúde, estudos recentes tem sugerido uma alimentação rica em antioxidantes naturais. Entre os antioxidantes exógenos incluem-se os flavonoides, vitaminas, minerais, entre outros (PISOSCHI; POP, 2015).

4.4.1 Curcumina

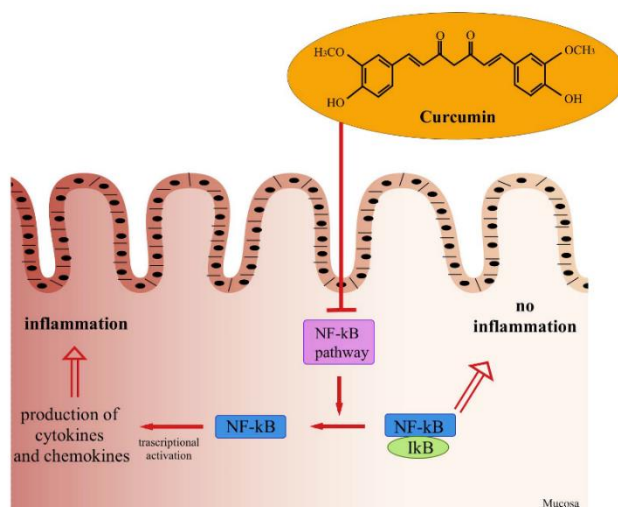
A curcumina é extraída dos rizomas da *Curcuma longa L.* que contém uma diversidade de compostos fenólicos e seus constituintes incluem três curcuminóides (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina), óleos voláteis (natlantone, tumerone e zingibereno), proteínas, açúcares e resinas (SARDOU et al., 2023; KARTHIKEYAN et al., 2021; HE et al., 2015).

Controla a inflamação, regulando negativamente os genes associados ao estresse oxidativo e às vias de fibrogênese, o crescimento celular e a apoptose, sendo de grande utilidade na prevenção e no tratamento dessas doenças. Demonstrou ser uma molécula altamente pleiotrópica, interagindo com numerosos alvos moleculares inflamatórios, podendo proteger o organismo do processo oxidativo. Estudos indicam ter a curcumina um grande potencial terapêutico, com um efeito protetor e preventivo contra diversas doenças (KARTHIKEYAN et al., 2021; HE et al., 2015).

Estudos demonstraram que a curcumina tem o efeito de tratar a DII e também o poder de manter a sua remissão. Produtos naturais como a curcumina, com propriedades anti-inflamatórias, possibilitam a mesma ação proposta pelos medicamentos alopáticos, porém com menores efeitos adversos. Estudos recentes demonstraram que pode atenuar a DII, melhorando a função da barreira intestinal, modulando várias vias de sinalização celular, produzindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores (LIN et al., 2022). Como representada na Figura 4, a curcumina age sobre o fator de transcrição nuclear (NF-kB), importante complexo das reações inflamatórias das células. Inibe também o óxido nítrico sintetase e a ligação do DNA do fator de transcrição AP-1. (SARDOU et al., 2023).

Devido às suas propriedades lipofílicas, a curcumina é insolúvel em solução aquosa. Após a administração oral, não é fácil de ser absorvida e é rapidamente eliminada do corpo. Sua biodisponibilidade no organismo é baixa, afetando diretamente seu uso como medicamento. Para melhorar suas características, pesquisadores têm tentado obter nanopartículas ou análogos da curcumina, sendo já verificados resultados gratificantes (TSUDA et al., 2018).

Figura 4 – Ação da curcumina na mucosa



Fonte: VECCHI BRUMATTI et al., 2014

Verificou-se que as partículas em escala nanométrica se acumulam preferencialmente em regiões inflamadas. Dessa forma, a entrega de nanopartículas carregadas com curcumina para o local inflamado do cólon é de grande interesse para o tratamento da DII (LAMPRECHT et al., 2001).

O ácido poli(láctico-co-glicólido) (PLGA) é o polímero mais investigado, biocompatível e biodegradável, que foi formulado como nanopartículas (NPs) para tratamento de DII (COLLNOT et al., 2012, MEISSNER et al., 2006). Verificou-se que um tamanho de nanopartícula de aproximadamente 100 nm fornece NPs PLGA com uma captação preferencial na mucosa colônica inflamada, tanto em animais quanto em humanos (SCHMIDT et al., 2013). Além do tamanho da partícula, a superfície da partícula também desempenha um papel crucial na interação com a camada de muco e células epiteliais (LAUTENSCHLÄGER et al., 2014). Uma das estratégias mais amplamente avaliadas para a modificação da superfície da partícula no tratamento da DII é o revestimento entérico, de modo que a liberação do fármaco seja desencadeada pela sensibilidade do polímero ao pH durante o trânsito GI (TALAEI et al., 2013).

BELOQUI et al. (2014), avaliaram, *in vitro* e *in vivo*, a entrega local de curcumina usando nanopartículas poliméricas (NPs) sensíveis ao pH, combinando com PLGA ao polimetacrilato Eudragit S 100 (ERS 100). Este estudo teve como objetivo avaliar nanopartículas poliméricas sensíveis ao pH combinadas PLGA/ERS 100 para uma liberação seletiva de curcumina no cólon a fim de tratar DII. Para isso, NPs poliméricas carregadas com curcumina sensíveis ao pH foram avaliadas *in vitro*, com base em seu

comportamento físico-químico, avaliando seu potencial anti-inflamatório na redução da secreção de TNF- α de macrófagos ativados e seu comportamento de transporte através de monocamadas de células epiteliais humanas de adenocarcinoma colorretal (Caco-2); e *in vivo*, em um modelo de colite induzida em murinos por dextrana-sulfato (DSS), quantificando infiltração de neutrófilos e concentrações de TNF- α , avaliando histologicamente a gravidade da inflamação em cólons extirpados e localizando as NPs. de curcumina. No presente estudo, a curcumina foi encapsulada em nanopartículas poliméricas sensíveis ao pH para uma entrega seletiva e específica de curcumina à mucosa inflamada. As NPs de curcumina exibiram características físico-químicas adequadas (tamanho e carga de superfície) para liberação colônica.

In vitro, as células Caco-2 foram expostas durante 4h a NPs poliméricas de curcumina (0,122 mg/ mL), utilizando suspensão (9 μ g/mL) como comparativo. As concentrações foram baseadas em estudos citotóxicos. Verificou-se que a curcumina encapsulada atravessa a barreira epitelial melhor do que a curcumina em suspensão, aumentando significativamente a permeabilidade da curcumina através das células Caco-2. Além disso, NPs de curcumina reduziram significativamente a secreção de TNF- α em macrófagos ativados por LPS pré-tratados (BELOQUI et al., 2014).

In vivo, os camundongos foram tratados com 15mg/kg de curcumina na apresentação de NPs e suspensão durante oito dias. Os camundongos tratados com NPs de curcumina DSS mostraram uma redução significativa tanto na atividade de mieloperoxidase (MPO) quanto na secreção de TNF- α , apresentando um padrão estrutural colônico semelhante em comparação ao grupo saudável. Após 12 horas da administração de NPs, foi verificada uma entrega específica e uma liberação aumentada de curcumina no cólon (BELOQUI et al., 2014).

4.4.2 Quercetina

A quercetina pertence a classe dos flavonoides, uma classe de compostos fenólicos encontrados no reino vegetal, amplamente presentes nas frutas, cereais, nozes, ervas, sementes, caules, vegetais e flores de inúmeras plantas (AL-KHAYRI, et al., 2022).

Os flavonoides são polifenóis hidroxilados com dois ou mais anéis aromáticos conectados por anéis heterocíclicos pirano e com pelo menos um grupo hidroxila aromático ligado. São classificados com base em suas diferenças estruturais em flavanonas, flavonas,

isoflavonas, flavonóis e antocianina. São usados na prevenção de diversas doenças e no tratamento das DII, por ter a capacidade de reduzir a inflamação e o estresse oxidativo (AL-KHAYRI, et al., 2022).

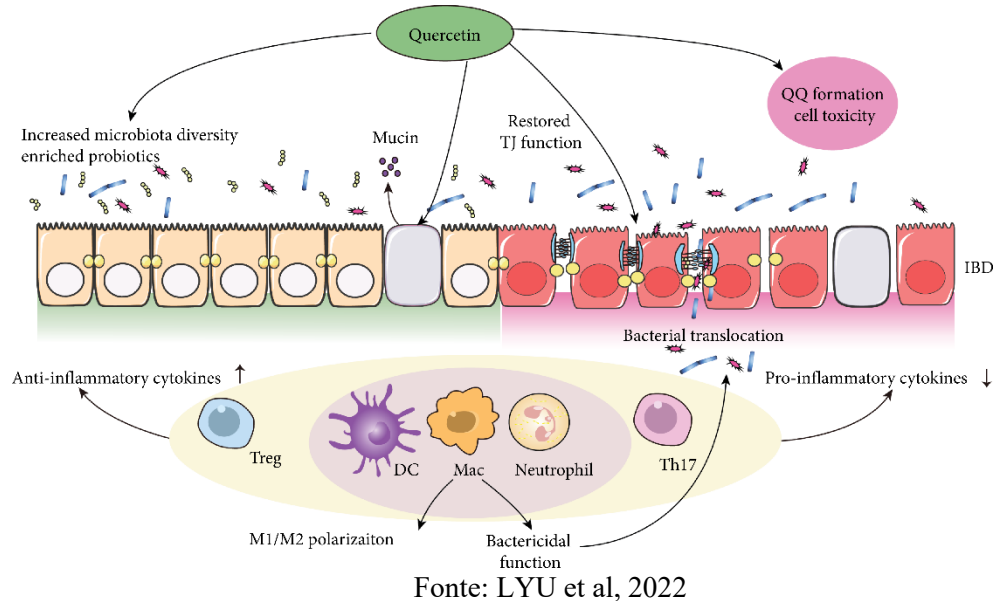
São encontrados milhares de flavonoides na composição das plantas e nos alimentos de origem vegetal. As mais estudadas são as flavonas, de coloração amarela, e presentes em frutas cítricas, cereais e vegetais e em alimentos como tangerina, hortelã, salsa camomila e aipo; as flavanas, incolores, são encontradas em frutos e folhas como no chá-verde, chá-preto e chá-branco. A flavanona, de coloração amarela pálida, é identificada nas frutas cítricas. Estão presentes no tomate, laranja e limão; os flavonóis, também de coloração amarela pálida, estão presentes em frutas e vegetais. Os principais flavonoides deste grupo são a quercetina, a mircetina, a rutina e o canferol, encontradas nas alcaparras, cebola, maçã, vinho tinto e nozes. Os isoflavonoides, encontrados em alguns legumes, como soja e derivados, são incolores. As antocianinas de coloração azul, roxa, violeta e, em alguns casos, avermelhada, estão em frutas e flores. Encontradas no mirtilo, canela, vinho tinto, uvas, cerejas, morangos, ameixa, açaí, jabuticaba, berinjela e cebola roxa (AL-KHAYRI, et al., 2022).

Possuem inúmeras propriedades medicinais como antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana, neuroprotetora, antiviral, hormonais e anti-inflamatória. Inibem a secreção de enzimas como lisozimas e β -glucuronidase e inibem a secreção de ácido araquidônico, o que reduz as reações inflamatórias (AL-KHAYRI et al., 2022).

A quercetina diminui a infiltração de macrófagos, neutrófilos e células Th17, enquanto aumenta a proporção de linfócitos T reguladores. Além disso, restringe a inflamação intestinal crônica através de modificações do meio local pelas citocinas. Inibe a expressão do RNA mensageiro do TNF- α , IL-1 β e IL-6 principalmente através da interferência com as vias MAPK e NF- κ B em macrófagos estimulados por LPS (LYU et al., 2022).

Como representado na Figura 5, fornece efeito anti-DII benéfico através da remodelação da microbiota intestinal, estimula a produção de mucina das células caliciformes, aproximando as junções da barreira intestinal e restaura o equilíbrio imunológico no microambiente colônico (LYU et al., 2022).

Figura 5 – Mecanismo de ação da quercetina no tratamento da DII



No entanto, a administração de quercetina pode trazer efeitos colaterais indesejados através da geração de o-quinona/quinona metídio e subsequente toxicidade celular (LYU et al, 2022).

A quercetina apresenta baixa solubilidade em água e biodisponibilidade. A taxa de absorção oral da quercetina é determinada por múltiplos fatores e varia de 24 a 53%. A propriedade lipofílica faz com que penetre facilmente na bicamada fosfolipídica das células epiteliais da mucosa intestinal. A quercetina intracelular é ainda glicuronidada, sulfatada ou metilada e oxidada (Figura 6). A meia-vida da quercetina é relatada como sendo de 15-28 horas, não persiste na circulação geral ou na circulação entero-hepática, mas permanece uma grande quantidade no conteúdo intestinal inferior (LYU et al, 2022).

Com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade e a eficiência da quercetina, microcápsulas, nanomicrovesículas, misturas de quercetina e ligantes de açúcar com quercetina foram extensivamente estudados (LYU, et al., 2022).

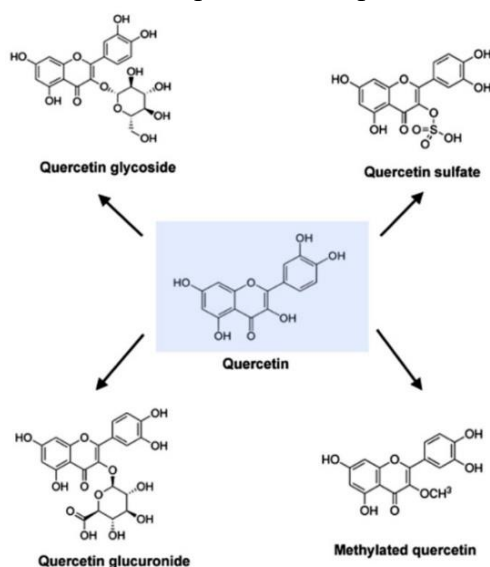
GUAZELLI et al. (2014), realizaram pesquisas *in vivo*. Nos estudos realizados em camundongos com colite induzida por ácido acético, as microcápsulas carregadas com quercetina (100 mg/Kg) diminuíram o recrutamento de neutrófilos e atenuaram a destruição histológica no tecido do cólon, enquanto a produção de IL-10 foi significativamente aumentada.

Micelas de pró-fármaco de quitosana com glicol conjugado com quercetina ou vesículas revestidas com nutriose carregadas com quercetina são ferramentas valiosas para o tratamento da DII. Além disso, a quercitrina combinada e óleo dietético (rico em ácidos graxos poliinsaturados n-3) exibem efeito sinérgico na remissão inflamatória intestinal no modelo de colite induzida por DSS (SHEN et al., 2021).

Para resolver o problema da baixa biodisponibilidade, pesquisadores se concentraram nos derivados modificados da quercetina. CHO et al. (2003), revelaram que dois derivados da quercetina, a quercetina cloronaptoquinona e a quercetina monocloropivaloíla, exibem propriedades antioxidantes *in vitro*. No entanto, somente a primeira reduz eficazmente os danos inflamatórios do cólon em ratos com colite. Dessa forma, essas linhas de evidência apoiam a viabilidade da quercetina como uma substância química candidata à pró-fármaco no tratamento da DII.

A flora intestinal é considerada uma parte essencial do metabolismo do fármaco no corpo humano. Considerando a interação entre a quercetina e a microbiota intestinal, podem existir variações individuais em relação às vias metabólicas, mecanismos de ação e à eficácia terapêutica da quercetina após sua administração oral. Assim, é necessário investigar a farmacocinética da quercetina, uma vez que a flora microbiana colonizada no trato intestinal varia significativamente entre os indivíduos devido ao seu histórico genético e também os hábitos de vida (LYU et al., 2022).

Figura 6 - Estrutura molecular da quercetina, glicosídeo de quercetina, glucuronídeo de quercetina, sulfato de quercetina e quercetina metilada



Fonte: LI et al., 2016

4.4.3 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol natural encontrado em videiras e bagas. A capacidade terapêutica do resveratrol contra DII é amplamente demonstrada em estudos *in vivo*. Pode interagir com diferentes alvos moleculares (Nf-kB, SIRT1, mTOR, HIF-1 α , miRNAs e TNF- α) e efetivamente prevenir e aliviar os sintomas da DII com resultados promissores (GOWD et al., 2022).

Embora tenha profundas propriedades anti-inflamatórias contra DII, seu emprego terapêutico é limitado devido à sua baixa solubilidade em água, menor estabilidade química, menor biodisponibilidade e rápido metabolismo *in vivo*. Assim, o encapsulamento do resveratrol, usando diferentes transportadores e sua liberação controlada tornou-se uma estratégia promissora a superar as limitações (GOWD et al., 2022).

O resveratrol tem uma rápida taxa de absorção e é absorvido em grandes quantidades pelos enterócitos. No entanto, no plasma as concentrações de resveratrol são geralmente baixas devido às altas taxas de metabolismo intestinal e hepático. Em um estudo realizado por BOOCOCK et al. (2007), a máxima concentração plasmática de resveratrol foi avaliada em seres humanos. Foi encontrada uma concentração dentro da faixa de 0,3 a 2,4 $\mu\text{mol/l}$ após aproximadamente 1h a 5h. Nesse estudo, dois tipos principais de metabólitos de resveratrol foram encontrados no plasma: o resveratrol-3-sulfato e resveratrol monoglucuronídeo ambos em concentrações até cerca de 20 vezes superiores às do próprio resveratrol no plasma.

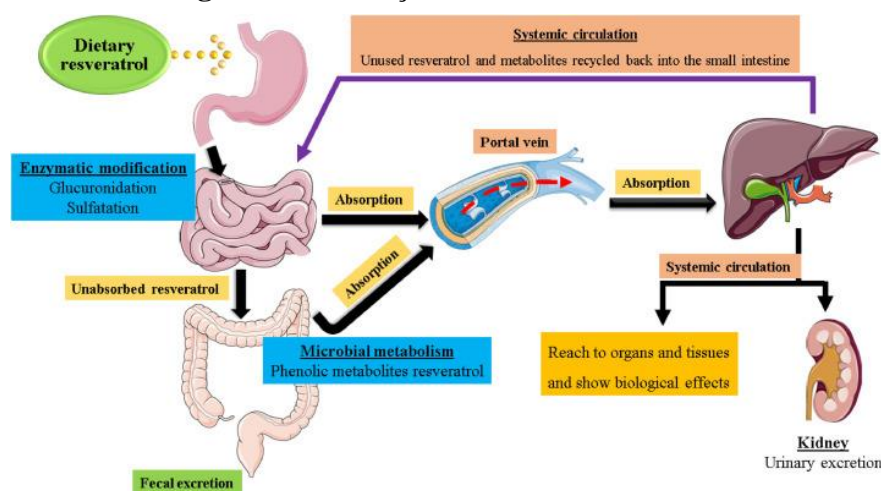
HENRY-VITRAC et al. (2006), caracterizaram a taxa de absorção do resveratrol *in vitro* e *in vivo* e mostram que o resveratrol melhora a DII diminuindo a inflamação. Ao entrar no intestino delgado, o resveratrol atravessa a membrana apical do enterócito por difusão passiva ou transporte mediado por carreadores. A forma aglicona do resveratrol é absorvida por difusão passiva nas células Caco-2 através da membrana apical, enquanto a forma polidatina (precursor do resveratrol) é ativamente transportado por proteínas transportadoras dependentes de sódio.

Uma vez que o resveratrol tenha sido metabolizado pelas células epiteliais intestinais, ele é transportado para o fígado e entra nos hepatócitos por transporte passivo mediado por carreadores (Figura 7). Depois de atravessar a membrana do hepatócito, o resveratrol é

rapidamente conjugado e metabolizado em seus derivados glicuronizados e sulfatado. Todas as formas de resveratrol são posteriormente excretadas na bile (NUNES et al., 2018).

Como o resveratrol é extensivamente metabolizado no trato gastrointestinal e no fígado, é importante para estudos futuros determinar se os efeitos biológicos benéficos mediados por resveratrol são devidos não apenas ao composto original, mas também aos seus metabólitos (ARAGONÈS, G. et al., 2017).

Figura 7 – Absorção e metabolismo do resveratrol



Fonte: GOWD et al., 2022

Vários estudos já caracterizaram os efeitos anti-inflamatórios do resveratrol nas células intestinais. CIANCIULLI et al. (2012), analisaram os efeitos protetores em concentrações moderadas a altas entre 10-50 μM em células Caco-2 expostas a lipopolissacarídeos de bactérias. Foi demonstrado que, em células tratadas com resveratrol, com níveis mais baixos de prostaglandina (PG) E2 correlacionam-se com uma diminuição na ciclo-oxigenase 2 (COX-2). Observa-se que o resveratrol inibiu o NF- κ B, reduzindo a taxa de degradação de I κ B, um inibidor endógeno de NF- κ B (NUNES et al., 2018).

Um efeito semelhante do resveratrol foi observado por PANARO et al. (2012) na ativação do NF- κ B em células Caco-2 e células de adenocarcinoma de cólon humano SW480 tratadas com lipopolissacarídeos. Altas concentrações de resveratrol (40 μM) anularam as respostas inflamatórias de ambas as células, reduzindo a expressão do receptor Toll-like 4 e óxido nítrico sintase, diminuindo a taxa de degradação de I κ B- α (NUNES et al., 2018).

Por outro lado, em outro estudo, também utilizando células Caco-2, o tratamento com resveratrol (50 μ M) não inibiu a ativação de NF- κ B. Em vez disso, exacerbou a resposta inflamatória (ROMIER et al.2008).

Devido à sua baixa biodisponibilidade oral, sua aplicação é limitada. Assim, na tentativa de aumentar sua biodisponibilidade foi realizada sua encapsulação em nanopartículas de fibroína de seda. A administração de nanopartículas de resveratrol em ratos tratados com TBNS e submetidos a DII resultou em um efeito anti-inflamatório superior em comparação com o tratamento apenas com resveratrol, destacando uma sinergia entre as partículas e o resveratrol ou um efeito anti-inflamatório aprimorado do resveratrol. Os camundongos tratados com resveratrol encapsulado apresentaram diminuição na atividade da mieloperoxidase e na expressão de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12. Assim, o uso de nanopartículas de fibroína de seda pode ser uma estratégia atrativa para a liberação controlada de resveratrol visando a inflamação intestinal (LOZANO-PÉREZ et al., 2014).

Outra abordagem para aumentar a biodisponibilidade do resveratrol envolveu o uso de um modelo murino com inflamação induzida por DSS. Seus metabólitos foram aplicados para diminuir o metabolismo do resveratrol e aumentar a disponibilidade no cólon. Os metabólitos testados restauraram a função de barreira mucosa em resposta ao DSS e aprimoraram os efeitos benéficos do resveratrol na mucosa do cólon (LARROSA et al., 2010).

4.5 Agentes endógenos

Antioxidantes endógenos são aqueles produzidos pelo nosso próprio organismo, como um sistema de proteção contra os radicais livres. Nesta revisão foram selecionados o K-urine e a bilirrubina.

4.5.1 K-Urine

O K-urine é um potencial biomarcador da atividade da doença na UC. É um marcador não invasivo, capaz de avaliar o grau da inflamação intestinal e a resposta ao tratamento na fase aguda da doença, sem a necessidade de monitoramento do processo inflamatório através de exames endoscópicos seriados. É um parâmetro mais específico, com custo baixo. Na presença

de doença ativa, os níveis de K-urine na UC apresentam-se consideravelmente baixos (GOYAL et al, 2017).

Com o objetivo de elucidar o papel do potássio como marcador anti-inflamatório em pacientes com UC foi realizado um estudo *in vitro*. Foram observadas alterações nos níveis urinários de potássio nos pacientes com UC com doença ativa e também no acompanhamento após atingir resposta clínica. A fim de apoiar os achados clínicos, foram também explorados o efeito *in vitro* do potássio nas células T CD4 + efetoras na presença de um ambiente inflamatório indutor de Th17 (GOYAL et al., 2017).

Em estudo de GOYAL et al., (2017) realizado *in vitro* foi avaliado o efeito *in vitro* do potássio urinário nas células T CD4 + e o seu papel como um potencial biomarcador da atividade da doença em pacientes com UC. Este estudo de coorte observacional prospectivo incluiu 18 controles saudáveis e 40 pacientes com UC, idade mediana de 40 anos, sendo 17 homens com doença ativa, avaliada pelo escore de Mayo entre de setembro de 2015 a maio de 2016. Nesse estudo, o potássio urinário de 24 horas, juntamente com a calprotectina fecal (FCP) foram estimados em pacientes com UC, desde o início do estudo e permaneceram em acompanhamento após 3 a 6 meses além do grupo controle.

A FCP é uma proteína ligadora de cálcio e zinco, presente nos granulócitos, e sua quantidade nas fezes depende da migração de neutrófilos da parede intestinal inflamada para a mucosa. Sua estabilidade à temperatura ambiente e sua resistência à degradação pelas enzimas proteolíticas do trato gastrointestinal fazem da FCP um bom marcador fecal de inflamação da mucosa intestinal. Nesse sentido, a dosagem de FCP tem se mostrado um bom método para a diferenciação entre quadros abdominais orgânicos e funcionais, assim como no acompanhamento da atividade inflamatória das DII (GOYAL et al., 2017).

Também foram avaliados em voluntários saudáveis o efeito do potássio em CD4 +Células T diferenciadas na presença da condição de polarização Th17 .Os pacientes com UC tinham FCP significativamente mais alto entre $(368,2 \pm 443,04)$ $\mu\text{g/g}$ e níveis de potássio urinário significativamente mais baixos $(26,6 \pm 16,9)$ meq/L/24hours do que o grupo controle saudáveis com FPC entre $(12,44 \pm 27,51)$ $\mu\text{g/g}$, e níveis de potássio urinário $(46,89 \pm 35,91)$ meq/L/24hours (GOYAL et al., 2017).

No acompanhamento, houve um aumento significativo no potássio urinário entre os pacientes com UC que tiveram resposta clínica, com declínio no escore de Mayo ≥ 3 com um declínio significativo no escore e nos níveis de FPC. Os pacientes sem resposta clínica no acompanhamento não tiveram alterações nos níveis de K-urine. Estas descobertas fortalecem a relação entre potássio e inflamação nas DII e revelam que os níveis de potássio aumentam com o declínio da inflamação, enquanto permanecem constantes em pacientes que não respondem a terapia (GOYAL, S. et al., 2017).

Na análise *in vitro*, o potássio, sob condições de polarização Th17, inibiu significativamente a expressão de IL-17 e interferon- γ , enquanto favoreceu a indução de FoxP3 +células T (GOYAL, S. et al., 2017).

Concluiu-se, portanto, que os níveis urinários de potássio estão inversamente associados à atividade da doença na UC com dados *in vitro* revelando, também o seu papel imunotolerante (GOYAL et al., 2017).

4.5.2 Bilirrubina

A bilirrubina é um dos antioxidantes endógenos mais potentes e desempenha um papel importante na prevenção da peroxidação lipídica (ZHAO, X. et al., 2019). Associações entre os níveis séricos de bilirrubina total, níveis de marcadores inflamatórios e atividade da doença, ainda não são bem compreendidos em pacientes com DII. O aumento da produção de EROs na DII, é, provavelmente, o responsável pelo aumento nos níveis de bilirrubina em pacientes com DII, levando a lesões intestinais (ZHAO et al., 2019).

Em estudo retrospectivo realizado entre janeiro de 2014 e outubro de 2018 no Departamento de Gastroenterologia da Nanjing Medical University com um total de 242 pacientes com doença de DC e 211 pacientes com UC foi investigada a associação entre os níveis de bilirrubina e a atividade da doença em pacientes com DII (ZHAO et al., 2019).

O escore do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) foi usado para avaliar a atividade da doença em pacientes com DC e o escore de Mayo em pacientes com UC. Indivíduos clinicamente saudáveis, em número de 255 pessoas compuseram o grupo controle, oriundos da mesma área geográfica do grupo DII (ZHAO et al., 2019).

Os resultados deste estudo confirmam que os pacientes chineses com DII têm níveis significativamente mais baixos de bilirrubina total e estes estão associados a manifestações de DII. Os níveis de bilirrubinas foram negativamente associados com a proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e FCP. Especificamente, o estudo demonstrou ainda que pacientes com DII com níveis mais baixos de bilirrubina total também têm níveis mais baixos de hemoglobina. Com base nesses dados, questiona-se se a terapia médica focada na supressão do estresse oxidativo é útil para o tratamento das DIIs (ZHAO et al., 2019).

Além disso, houve uma associação negativa entre os níveis de bilirrubinas e o escore CDAI nos pacientes com DC. Os níveis de bilirrubinas também foram negativamente associados ao escore de Mayo nos pacientes com UC. Pacientes com DII também apresentaram níveis mais baixos de bilirrubinas quando comparados ao grupo controle e houve uma correlação negativa entre os níveis de bilirrubina e a atividade da doença nos pacientes com DII. O aumento da produção de EROs é, provavelmente, o responsável pelo aumento do consumo de bilirrubina em pacientes com DII, levando a mais lesões intestinais. A redução do estresse oxidativo pode ser terapêutica para esses pacientes (ZHAO et al., 2019)

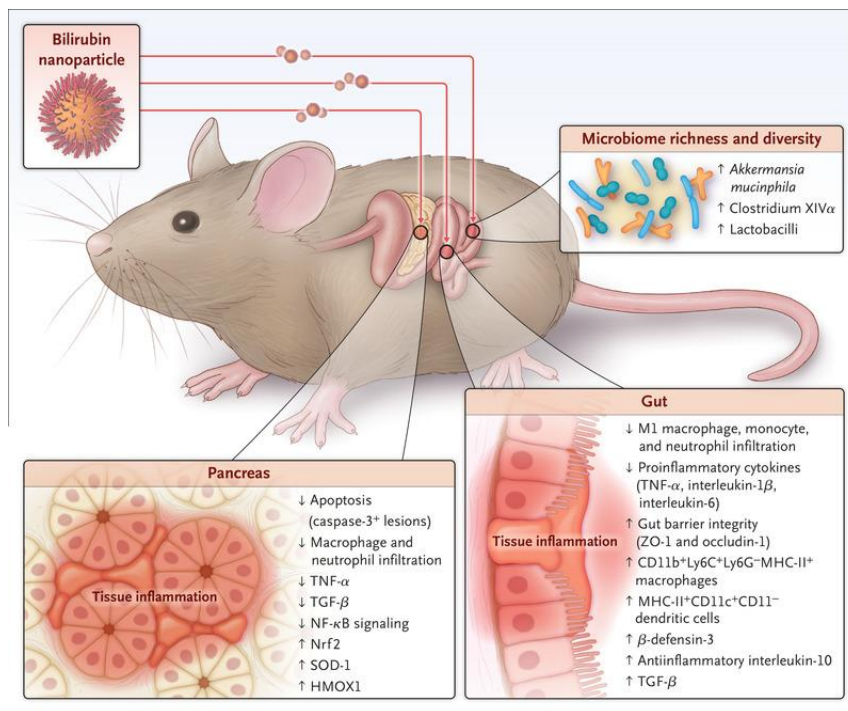
Observou-se que a bilirrubina suprime a imunidade Th17 na colite ao aumentar o CD39 (LONGHI et al., 2017).

Em 2016, o grupo de pesquisa liderado pelo Professor Sangyong Jon confirmou os efeitos terapêuticos de nanopartículas de bilirrubina para o tratamento da DII. No estudo, as nanopartículas de bilirrubina foram preparadas pelo método de autoagregação com um diâmetro de cerca de 110 nm. Eles mostraram que as nanopartículas de bilirrubina eram potentes eliminadoras de EROS, protegendo assim as células contra danos oxidativos mediados por peróxido de hidrogênio. No modelo murino de UC experimental, as nanopartículas de bilirrubina foram mostradas como acumuladas nos locais inflamatórios e efetivamente inibiram as condições de úlceras agudas no cólon. Portanto, as nanopartículas de bilirrubina foram sugeridas como potenciais agentes terapêuticos para doenças inflamatórias intestinais (LEE et al., 2016).

Recentemente, Lee et al. relataram o desenvolvimento de um nanofármaco de ácido hialurônico-bilirrubina que poderia ser acumulado nos tecidos colônicos inflamados e restaurava a barreira epitelial em um modelo murino de DII. Além disso, o estudo *in vitro* também mostrou que o ácido hialurônico-bilirrubina eliminava de maneira notável as EROS e

protegia contra a citotoxicidade mediada por EROS em células HT-29. O nanofármaco se dissociava rapidamente quando exposto a EROS na presença de um radical livre, hipoclorito de sódio ou 2,2'-azobis (2-amidinopropano) di-hidroclorato. O ácido hialurônico-bilirrubina também poderia modular a microbiota intestinal, aumentando significativamente as quantidades abundantes de *Clostridium XIVa* e *Akkermansia muciniphila*, que são microrganismos cruciais para a homeostase intestinal. Ao mesmo tempo, o ácido hialurônico-bilirrubina também poderia exercer efeitos em macrófagos, regulando o sistema imunológico inato e demonstrando eficácia terapêutica promissora em tecidos colônicos inflamados (Figura 8). Portanto, este estudo ofereceu uma estratégia promissora para desenvolver nanoterapias para modular a microbiota, a homeostase intestinal e as respostas imunes inespecíficas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas (LEE et al., 2019).

Figura 8 – Mecanismo de ação da bilirrubina nos estudos *in vivo*



Fonte: VÍTEK; TIRIBELLI, 2020

Porém, é importante ressaltar que apesar da bilirrubina ser um potente antioxidante, sua concentração elevada no sangue pode ser neurotóxica. Estudos tem se concentrado em pesquisar sua neurotoxicidade. Hiperbilirrubinemia grave causa encefalopatia bilirrubínica, associada a sequelas neurológicas irreversíveis. É importante destacar que a toxicidade da bilirrubina está relacionada principalmente a bilirrubina livre. No entanto, a bilirrubina livre pode entrar no sangue através da membrana celular e se combinar com a albumina plasmática para formar um complexo para transporte. Essa combinação não apenas aumenta a solubilidade

da bilirrubina no plasma, mas também impede que a bilirrubina passe livremente por diversas barreiras biológicas, aliviando assim seu efeito tóxico nos tecidos e células. Por outro lado, a acidose pode aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que permite que a bilirrubina conjugada e a livre passem, exacerbando a neurotoxicidade (CHEN et al., 2020).

Os motivos pelas quais as nanoformulações de bilirrubinas demonstram boa segurança em experimentos com animais se deve a pequena quantidade de bilirrubina utilizada nas nanopreparações não atingindo a concentração tóxica. Além disso, os nanofármacos de bilirrubinas têm como alvo principalmente doenças mediadas por EROs. Devido à capacidade de direcionamento das nanopartículas, os EROs patológicos podem oxidar a bilirrubina livre nos locais das lesões, reduzindo o risco de toxicidade da bilirrubina. Mesmo a bilirrubina livre liberada pelos nanofármacos entra na corrente sanguínea e a albumina sérica pode formar um complexo com a bilirrubina livre e, essa bilirrubina conjugada, tem baixa toxicidade. Devido a isso, as nanoformulações com bilirrubina como principal matéria-prima podem apresentar riscos mínimos, mas a neurotoxicidade da bilirrubina não pode ser ignorada durante o desenvolvimento de medicamentos. Para melhorar ainda mais a segurança e eficácia dos nanofármacos de bilirrubina, a aplicação de estratégias de liberação controlada e bilirrubina conjugada deve ser considerada (CHEN et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

DC e UC são doenças inflamatórias intestinais crônicas, recidivantes, com elevado aumento na sua incidência nos últimos anos. Doenças com causas multifatoriais, atacam o sistema imunológico, resultando em uma inflamação crônica do cólon. A DC, embora seja mais frequentemente localizada no final do intestino delgado e início do cólon, pode afetar qualquer parte do TGI, assim como outros órgãos como pele, articulações e fígado. A UC limita-se ao cólon afetando as camadas superiores. Podem se manifestar com dor abdominal, diarreia, vômitos e febre. Até o momento, não existem tratamentos capazes de curar as DII. Os tratamentos existentes visam combater uma resposta imune exacerbada interferindo em múltiplos estágios da cascata de inflamação, buscando a sua redução e o alívio dos sintomas.

Durante décadas, o tratamento convencional da DII consistiu no uso anti-inflamatórios, como corticosteroides, aminossalicilatos, imunossupressores ou direcionado a melhora de um sintoma específico.

Recentemente, pesquisas vêm sendo desenvolvidas no intuito de buscar alternativas terapêuticas para as DII. Nos últimos anos o tratamento com imunomoduladores e terapias biológicas cresceram com objetivo básico de reduzir a severidade da doença, melhorar a qualidade de vida do paciente e alcançar sua remissão.

A busca médica por avanços significativos e opções adicionais de tratamento estão sendo pesquisadas afim de aumentar as taxas de eficácia.

O uso de agentes antioxidantes endógenos ou exógenos tem sido a maneira encontrada para evitar o estresse oxidativo e a formação de radicais livres. Plantas são antioxidantes e uma fonte natural de compostos bioativos, com propriedades anti-inflamatórias de grande utilidade no contexto atual, sendo uma nova opção de tratamento com menores efeitos adversos. Agentes endógenos como K-urine e bilirrubina também tem sido pesquisados.

No entanto, algumas barreiras ainda restringem o seu uso. As baixas solubilidade, biodisponibilidade e hidrofobicidade desses agentes são fatores limitantes, devendo ser aumentadas para ampliar sua eficácia. Formas farmacêuticas de liberação modificadas como nanocápsulas poliméricas, são estratégias que permitem uma terapia alvo-específica através da vetorização ativa. A utilização desses agentes como terapia associada ao uso de medicamentos já existentes é uma boa alternativa para a melhoria da qualidade de vida do paciente. Mas existe ainda uma lacuna na literatura em relação a artigos publicados que forneçam evidências

científicas para os antioxidantes exógenos e endógenos, sendo necessário a realização de ensaios clínicos em estudos futuros.

REFERÊNCIAS:

AL-KHAYRI, J. M. et al. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2901, 2 maio 2022.

ARAGONÈS, G. et al. The importance of studying cell metabolism when testing the bioactivity of phenolic compounds. **Trends in Food Science & Technology**, v. 69, p. 230–242, nov. 2017.

ARULSELVAN, P. et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1–15, 2016.

BELOQUI, A. et al. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, n. 1-2, p. 203–212, 1 out. 2014.

BHATTACHARYYA, A. et al. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, abr. 2014.

BOOCOCK, D. J. et al. Phase I Dose Escalation Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers of Resveratrol, a Potential Cancer Chemopreventive Agent. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 6, p. 1246–1252, jun. 2007.

BOURGONJE, A. R. et al. Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease. **Trends in Molecular Medicine**, v. 26, n. 11, p. 1034–1046, nov. 2020.

CHEN, Z. et al. Bilirubin Nanomedicines for the Treatment of Reactive Oxygen Species (ROS)-Mediated Diseases. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 7, p. 2260–2274, 20 maio 2020.

CHO, S. et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 243, n. 1/2, p. 153–160, 2003.

CIANCIULLI, A. et al. Modulation of NF- κ B activation by resveratrol in LPS treated human intestinal cells results in downregulation of PGE2 production and COX-2 expression. **Toxicology in Vitro**, v. 26, n. 7, p. 1122–1128, out. 2012.

COLLNOT, E.-M.; ALI, H.; LEHR, C.-M. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 235–246, jul. 2012.

CORREA, B. R. et al. Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um Ambulatório de Referência / Adverse reactions in inflammatory bowel disease treatment in a Reference Center. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 65, n. 1, p. 1, 7 dez. 2020.

FAKHOURY, M. et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. **Journal of Inflammation Research**, v. 7, n. 7, p. 113, jun. 2014.

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, 19 maio 2016.

GOULART, R. DE A. et al. Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. **Journal of Medicinal Food**, v. 24, n. 7, p. 675–685, 1 jul. 2021.

GOWD, V. et al. Resveratrol and resveratrol nano-delivery systems in the treatment of inflammatory bowel disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 109, p. 109101–109101, 1 nov. 2022.

GOYAL, S. et al. Urinary potassium is a potential biomarker of disease activity in Ulcerative colitis and displays in vitro immunotolerant role. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 22 dez. 2017.

GRINMAN, A. B. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 4, 2012.

GUAZELLI, C. F. S. et al. Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 2, p. 200–208, 22 fev. 2013.

HE, Y. et al. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked? **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 9183–9213, 20 maio 2015.

HENRY-VITRAC, C. et al. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. **European journal of nutrition**, v. 45, n. 7, p. 376–382, 28 set. 2006.

HU, S. et al. Preclinical evidence for quercetin against inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 2035–2050, 13 out. 2022.

IRRAZABAL, T. et al. Preventing Colitis-Associated Colon Cancer With Antioxidants: A Systematic Review. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 11, n. 4, p. 1177–1197, 1 jan. 2021.

JARMAKIEWICZ-CZAJA, S.; FERENC, K.; FILIP, R. Antioxidants as Protection against Reactive Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease. **Metabolites**, v. 13, n. 4, p. 573, 18 abr. 2023.

KARTHIKEYAN, A. et al. Curcumin and Its Modified Formulations on Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Story So Far and Future Outlook. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, p. 484, 1 abr. 2021.

KHARE, T. et al. Natural Product-Based Nanomedicine in Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3956, 31 maio 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Pathologic Basis Of Disease**. 10. ed. S.L.: Elsevier - Health Science, 2021.

LAMPRECHT, A.; SCHÄFER, U.; LEHR, C. Size-Dependent Bioadhesion of Micro- and Nanoparticulate Carriers to the Inflamed Colonic Mucosa. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 6, p. 788–793, 2001.

LARROSA, M. et al. Preventive Oral Treatment with Resveratrol Pro-prodrugs Drastically Reduce Colon Inflammation in Rodents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 20, p. 7365–7376, 24 set. 2010.

LAUTENSCHLÄGER, C. et al. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 71, p. 58–76, maio 2014.

LEE, Y. et al. Bilirubin Nanoparticles as a Nanomedicine for Anti-inflammation Therapy. **Angewandte Chemie**, v. 55, n. 26, p. 7460–7463, 4 maio 2016.

LEE, Y. et al. Hyaluronic acid–bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome and immune responses in colitis. **Nature Materials**, v. 19, n. 1, p. 118–126, 19 ago. 2019.

LI, Y. et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167, 15 mar. 2016.

LIN, Y. et al. Review of the Effects and Mechanism of Curcumin in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 20 jun. 2022.

LONGHI, M. S. et al. Bilirubin suppresses Th17 immunity in colitis by upregulating CD39. **JCI insight**, v. 2, n. 9, 4 maio 2017.

LOZANO-PÉREZ, A. A. et al. Silk fibroin nanoparticles constitute a vector for controlled release of resveratrol in an experimental model of inflammatory bowel disease in rats. **International Journal of Nanomedicine**, p. 4507–4507, 23 set. 2014.

MEISSNER, Y.; PELLEQUER, Y.; LAMPRECHT, A. Nanoparticles in inflammatory bowel disease: Particle targeting versus pH-sensitive delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 316, n. 1-2, p. 138–143, jun. 2006.

NUNES, S. et al. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far. **Nutrition Research Reviews**, v. 31, n. 1, p. 85–97, 1 jun. 2018.

PANARO, M. A. et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol occur via inhibition of lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation in Caco-2 and SW480 human colon cancer cells. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 9, p. 1623–1632, 17 jan. 2012.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 55–74, 5 jun. 2015.

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. ROMIER, B. et al. Modulation of signalling nuclear factor- κ B activation pathway by polyphenols in human intestinal Caco-2 cells. **Cambridge University Press**, v. 100, n. 03, p. 542–551, 1 abr. 2008.

SARDOU, H. S. et al. A review on curcumin colon-targeted oral drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease. **Inflammopharmacology**, v. 31, p. 1095–1105, 9 fev. 2023.

SCHMIDT, C. et al. Nano- and microscaled particles for drug targeting to inflamed intestinal mucosa—A first in vivo study in human patients. **Journal of Controlled Release**, v. 165, n. 2, p. 139–145, jan. 2013.

SHEN, P. et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 689044, 23 jun. 2021.

SOUZA, M. M. DE; BELASCO, A. G. S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. DE. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, n. 3, p. 324–328, set. 2008.

STALLMACH, A. et al. Adverse effects of biologics used for treating IBD. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 167–182, 1 abr. 2010.

TAGHIPOUR, Y. D. et al. A systematic review of nano formulation of natural products for the treatment of inflammatory bowel disease: drug delivery and pharmacological targets. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 2, p. 229–239, 31 out. 2018.

TIAN, T.; WANG, Z.; ZHANG, J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–18, 2017.

TORRES, J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4–22, 11 nov. 2019.

TSUDA, T. (2018). Curcumin as a functional food-derived factor: Degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. **Food and Function**, 9(2), 705–714.

VÍTEK, L.; TIRIBELLI, C. Bilirubin, Intestinal Integrity, the Microbiome, and Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 7, p. 684–686, 13 ago. 2020.

YANG, Y, et al. Corticosteroids in Crohn's disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 97, n. 4, p. 803–823, abr. 2002.

ZHAO, X. et al. The Relationship between Serum Bilirubin and Inflammatory Bowel Disease. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, 15 abr. 2019.