

**DOENÇA DE CROHN:
MODELOS EXPERIMENTAIS
E ALTERNATIVAS
TERAPÊUTICAS**

**CROHN'S DISEASE: EXPERIMENTAL MODELS
AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES**

Laíssa Aparecida Salles

Biomédica graduada pelo Centro Universitário Integrado
laissa_12salles@outlook.com

Eneri Vieira de Souza L. Mello

Professora do Departamento de Ciências Morfológicas
enerileite@gmail.com

Josiane Medeiros de Mello

Professora do Departamento de Ciências Morfológicas
jmedeirosmello@gmail.com

Maria Raquel Marçal Natali

Professora do Departamento de Ciências Morfológicas
mrmnatali@gmail.com

Resumo

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de causa idiopática que desencadeia um severo quadro inflamatório. Esta inflamação tem característica transmural podendo afetar todas as túnicas intestinais (mucosa, submucosa, muscular e serosa). Para compreender a patogênese são utilizadas medidas terapêuticas através de modelos experimentais que são utilizados em animais que se assemelham aos humanos devido ao processo de inflamação estimulando novas estratégias terapêuticas. O objetivo do estudo é avaliar por meio de revisão bibliográfica as estratégias terapêuticas experimentais para doença de Crohn incluindo as vantagens e desvantagens nos modelos experimentais. A metodologia do estudo é composta de uma revisão bibliográfica exploratória, através de fontes secundárias do banco de dados do LILACS, MEDLINE, PUBMED, SCIELO e, utilizando artigos científicos dos últimos 10 anos, em idiomas português e inglês. O desenvolvimento traz os modelos experimentais para induzir a Doenças Inflamatórias Intestinais em roedores, e entre os métodos utilizados destaca-se os agentes químico trinitrobenzeno sulfônico (TNBS), dinitrobenzeno sulfônico (DNBS), dextran sulfato de sódio (DSS) e o ácido acético. As alternativas terapêuticas mais utilizadas para o tratamento da DC como métodos naturais são a própolis, *Trichiliacatigua*, *Zataria multiflora*, metil jasmonato, resveratrol, óleo de copaíba e curcumina. Entre os diferentes métodos utilizados para simular a DC, destaca-se o uso frequente do TNBS em roedores. As alternativas terapêuticas utilizadas experimentalmente apresentam propriedades de minimizar as características inflamatórias teciduais.

Palavras-chave: Inflamação intestinal; mucosas; colite experimental.

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic disease of idiopathic cause that triggers an severe inflammatory condition. This inflammation has a transmural characteristic that can affect all the intestinal (mucosa, submucosa, muscular and serous). To understand the pathogenesis therapeutic measures are used through experimental models that are used in animals that resemble humans due to the inflammation process stimulating new therapeutic strategies. The aim of this study is to evaluate the experimental therapeutic strategies for Crohn's disease, including the advantages and disadvantages of the experimental models. The study methodology is an exploratory bibliographic review, using secondary sources from the LILACS, MEDLINE, PUBMED, SCIELO database and, using scientific articles from the last 10 years, in Portuguese and English. Development includes experimental models to induce intestinal inflammatory diseases in rodents, and trinitrobenzenesulfonic (TNBS), dinitrobenzene sulfonic (DNBS), sodium dextran sulfate (DSS) and acetic acid are among the methods used. The most widely used therapeutic alternatives for the treatment of DC as natural methods are propolis, *Trichiliacatigua*, *Zataria multiflora*, methyl jasmonate, resveratrol, copaiba oil and *curcumina*. Among the different methods used to simulate DC, we highlight the frequent use of TNBS in rodents. The therapeutic alternatives used experimentally have properties to minimize inflammatory tissue characteristics.

Keywords: Inflammation of the intestines; mucosa; experimental colitis.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de etiologia desconhecida, e compõe o amplo quadro de doenças, classificadas como Doenças Inflamatórias Intestinais. Esta patologia se caracteriza por intenso processo inflamatório, podendo afetar diferentes componentes do trato gastrointestinal, da boca até o ânus, com maior incidência no intestino grosso, podendo envolver os linfonodos e o mesentério. O íleo terminal geralmente é considerado o epicentro da doença, sendo que o reto é poupado e o duodeno raramente está envolvido (LIBÂNIO et al., 2017).

As características marcantes da DC envolvem alterações transmuralis, ou seja, podem afetar todas as túnicas intestinais (mucosa, submucosa, muscular e serosa) e apresentar um caráter descontínuo das lesões. Em relação aos sinais e sintomas pode-se elencar: anemia, astenia, deficiência nutricional, diarreia com evolução hemorrágica, dores abdominais, emagrecimento e febre. Como a etiologia da doença é desconhecida, estudos indicam o envolvimento de fatores genéticos que provocam quadros inflamatórios, e fatores ambientais, o que indica um caráter multifatorial para o desenvolvimento desta patologia (FRANCES et al., 2010).

Diante do grande número de casos e importância clínica da DC e, por ela ser de característica idiopática, investigações científicas se fazem necessárias para definir critérios com relação ao diagnóstico, controle dos sintomas e remissão da doença.

De modo geral, a terapia utilizada na DC tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente já que a cura ainda é desconhecida. O intuito é aliviar os sinais e os sintomas, prolongando a remissão da doença para adiar as intervenções cirúrgicas e a administração de fármacos anti-inflamatórios e imunomoduladores para ajudar no tratamento. Em caso de complicações mais graves de DC, a possibilidade de realizar procedimentos cirúrgicos é recomendada (GOMES et al., 2016).

O avanço científico para compreender essa patologia, bem como as alternativas terapêuticas, se deve em grande parte aos modelos experimentais que são desenvolvidos há anos, em animais. Esses modelos apresentam manifestação clínica semelhante às observadas em humanos e são particularmente úteis na elucidação dos eventos que se iniciam e continuam o processo inflamatório, estimulando estudos de novas estratégias terapêuticas (GONÇALVES et al., 2011).

Com base no exposto, o objetivo deste trabalho foi relatar as estratégias terapêuticas experimentais utilizadas em diferentes modelos experimentais. Para isso realizou-se uma pesquisa bibliográfica de origem exploratória, utilizando com fonte bases dos bancos de dados LILACS, MEDLINE, PUBMED, SCIELO. Considerando-se o período de 2008-2018, foram analisados artigos científicos nos idiomas de português e inglês, além de outros materiais como monografias, dissertações, teses e livros.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença de Crohn (DC) tem aumentando sua prevalência desde o século 20, e apesar dos grandes avanços conquistados na compreensão dos mecanismos básicos de inflamação e patogênese, sua causa ainda não é completamente elucidada. Segundo Nishihara et al., (2006), uma interação multifatorial de uma resposta imune desregulada à microbiota intestinal, associada à pré-disposição genética e à fatores ambientais levaria ao início e progressão da doença.

Desde o reconhecimento dos primeiros estudos, relatos indicam que os judeus e brancos de origem norte europeia ou os anglo-saxônicos eram os mais afetados pela DC. No entanto, atualmente cresce o número de casos da doença, não somente em brancos, mas também em negros, hispânicos e asiáticos, sendo que, as taxas em negros e brancos são maiores que nos hispânicos e asiáticos (DAVID et al., 2018).

Dados epidemiológicos mostram que a incidência de DC tem aumentado principalmente nos países desenvolvidos, sendo associada a mudanças dos padrões alimentares.

Essa patologia afeta cerca de 3,2 em cada mil pessoas na Europa e na América do Norte, sendo menos comum na África e na Ásia (LIBÂNIO et al., 2017). Na América do Norte e Europa, mais de 1,5 milhões e 2 milhões de pessoas sofrem da doença, respectivamente (NG et al., 2017; SONG et al., 2018).

Em países desenvolvidos a prevalência e incidência da DC situa-se em torno de 50: 100.000 e 5: 100.000 respectivamente. A estimativa da prevalência na cidade de São Paulo é na ordem de 14,8 casos por 100.000 habitantes. Na América Latina também houve o aumento do número de casos para a DC. A incidência estimada nos Estados Unidos é de 7 para 100.000 pessoas/ano e de 15 para 100.000 pessoas/ano no Canadá (PAPACOSTA et al., 2017).

A DC pode ter seu início mais frequente na segunda e terceira décadas de vida, podendo porém afetar qualquer faixa etária (PICON et al., 2014). A maior incidência no desenvolvimento da doença ocorre em adultos jovens entre 25-45 anos, em irmãos, a incidência é 30 vezes superior (GOMES et al., 2016). Estudos de Kotze et al. (2011) apontam que no Brasil, o percentual de pacientes com DC é de 45-61,8% em mulheres e de 32,8- 5% para homens. Santos et al. (2015) também ressaltaram que a DC é prevalente no sexo feminino e a idade média dos pacientes é de 40 anos, constatação obtida a partir de estudos realizados no Mato Grosso do Sul com pacientes portadores da DC, por meio de exames de tomografia e colonoscopia.

Apesar de estudos recentes indicarem que a DC também vem aumentando em avaliações realizadas na população infantil de maneira lenta e progressiva, a doença raramente manifesta-se antes dos 10 a 12 anos, em geral começa entre os 12 e 18 anos de idade o que faz com que o pico da incidência fique ao redor dos 15 anos (MARCELINO, 2012). No entanto a ocorrência de DC em criança, com os primeiros sintomas aos três meses de vida tendo lesões perianais e histórico familiar positivo, foi descrita por Silveira et al. (2008).

2.2 CARACTERÍSTICAS MORFOFUNCIONAIS

A doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório crônico, transmural que atinge o sistema digestório, sendo restrita ao intestino delgado em 30% dos pacientes, localizada no íleo distal (40%) e no cólon (25%). A apresentação clínica da DC pode variar de crises recorrentes de diarreia, febre, fortes dores abdominais, emagrecimento e até o surgimento de complicações sistêmicas afetando a qualidade de vida da pessoa portadora da doença (GOMES et al., 2016).

Na DC, as disfunções resultam na alteração da resposta do sistema imune intestinal, tendo o desencadeamento e liberação excessiva de citocinas como TNF-alfa, interferon gama, IL-12, IL-13 e IL-17, mediadas por células do tipo 1 (TH1) (PINHO, 2008).

Na fase inicial da DC, a arquitetura intestinal é fortemente marcada por hipertrofia da mucosa e submucosa com perda do padrão das pregas transversais normais e o surgimento de pequenas úlceras hemorrágicas que podem evoluir para a formação de fissuras. A mucosa intestinal de indivíduos com a DC em fase aguda apresenta um grande infiltrado de leucócitos polimorfonucleares, além de monócitos e linfócitos no interstício colônico. Esse infiltrado é coincidente com extensiva lesão transmural, incluindo o edema, redução no número de células caliciformes, diminuição da produção de muco, erosões e ulcerações.

Na fase crônica ocorre comprometimento principalmente da mucosa, que avança em todas as túnicas intestinais e pode afetar de forma segmentar ou assimétrica. A mucosa intestinal apresenta um padrão em pedra de calçamento, resultante de combinações de edema da submucosa e úlceras fissuradas interconectantes (CAMBUI; NATALI, 2015). Com a progressão da doença pode ocorrer o espessamento da parede intestinal com fibrose, sendo que o segmento da parede pode-se tornar rígido e estreito, formação de granulomas, podendo ocorrer quadros de vasculite (GONÇALVES; HERNANDES; NATALI, 2008). A inflamação crônica recorrente das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) incluindo a DC pode gerar alterações morfofuncionais no Sistema Nervoso Entérico (SNE), tais como alterações na secreção e motilidade intestinal, com redução e morte dos neurônios entéricos e consequente redução da liberação dos neurotransmissores (VICENTINI et al., 2018).

2.3 MODELOS EXPERIMENTAIS

Diversos modelos experimentais são utilizados para induzir a colite (DIIs) em animais. Entre eles destacamos o agente químico 2,4,6 trinitrobenzenosulfônico (TNBS) que diluído em etanol e aplicado via intrarretal, provoca inflamação aguda em roedores, sendo indicado para estudos de novas terapias de recuperação de injúria da parede intestinal. O etanol rompe a barreira epitelial na mucosa intestinal, permitindo a entrada do TNBS o qual atua como um hapteno, agregando moléculas de alto peso molecular e adquirem imunogenicidade provocando um processo inflamatório semelhante a DC em humanos. Nesse caso, a resposta inflamatória é mediada através de ativação da TH1 as quais liberam IL-12 e ativam as células TCD4⁺ e produzem os mediadores pró-inflamatórios o TNF- α e interferon gama (VICENTINI et al., 2018).

Na avaliação do estabelecimento da doença, além dos sinais clínicos, a avaliação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) encontrada principalmente em grânulos azurófilos dos neutrófilos eosinófilos e em menor extensão nos macrófagos e monócitos, é um marcador bioquímico da inflamação no tecido lesionado (GONÇALVES et al., 2013). A atividade da enzima N-acetilglucosaminidase (NAG) também é avaliada e empregada como marcador inflamatório tecidual, estando presente nos lisossomos de macrófagos e tem sido utilizada para detectar acúmulo ou ativação destas células (LAMAITA et al., 2012).

Outro agente frequentemente utilizado para induzir a colite experimental em roedores é o ácido dinitrobenzeno sulfônico (DNBS), o qual provoca o desenvolvimento de ulcerações

focais, destruição de criptas intestinais, depleção de células caliciformes e presença de infiltrados de células inflamatórias na mucosa, além de aumento significativo na atividade da mieloperoxidase (MPO) em ratos (MORAMPUDI et al., 2014).

A administração do polissacarídeo dextran sulfato de sódio (DSS), na água ingerida por ratos e camundongos, dependendo das concentrações, duração e frequência podem desenvolver a colite aguda, crônica e displasia por colite (PERSE; CERAR, 2012). As características clínicas observadas na colite induzida por DSS são observadas em humanos com DII. Na colite aguda ela é induzida por uma administração contínua de DSS (2-5%) durante um período de 4-9 dias, as manifestações clínicas na fase aguda são perda de peso, diarreia, sangue oculto nas fezes, anemia e eventualmente a morte. As alterações histológicas são caracterizadas por erosão da mucosa, depleção de mucinas, degeneração epitelial, presença de infiltrados de células inflamatórias de fase aguda, dano celular limitado à mucosa e aumento de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (DE OLIVEIRA, 2013).

Também em ratos, o modelo de administração anal de ácido acético, induz um modelo de indução aguda, que vem sendo utilizado extensamente em animais, uma vez que permite rapidamente a formação do processo inflamatório, sendo possível observar alterações após 12 horas de sua administração (FILMANN, 2007). Reproduz um processo inflamatório no colôn com formação de abscessos crípticos, infiltrado de leucócitos, edema de submucosa e ulceração da mucosa.

2.4 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O tratamento clínico da DC envolve o uso de corticóides, aminosalicilatos e agentes imunossupressores, entretanto, sabe-se que esses medicamentos quando são retirados ou reduzidas as doses, podem ocasionar crises recorrentes. Pacientes que receberam prednisona composto esteroide indicado para tratamento de condições inflamatórias e trataram problemas gastrointestinais apresentaram piora e tiveram que se submeter a intervenção cirúrgica em comparação com os pacientes que não tomavam corticóides, além disso, esteróides não são eficazes para pacientes no tratamento de DC com fístulas (DE ALMEIDA, 2015).

Assim, alternativas terapêuticas para DC, são constantemente pesquisadas, destacando-se trabalhos que utilizam os produtos naturais, tais como a própolis, *Trichiliacatigua* (catuaba), *Zataria multiflora*, metil jasmonato, resveratrol, óleo de *Copaifera curcumina*.

A própolis possui um efeito antioxidante, antitumoral, anti-inflamatório e cicatrizante apresentando efeito modulador da inflamação mais eficiente do que a mesalazina, medicamento frequentemente utilizado no tratamento de colite. Acredita-se que seu mecanismo central envolve a inibição do fator nuclear Kappa B e fator de transcrição das citocinas (GONÇALVES et al., 2013).

A *Trichiliacatigua*, conhecida como catuaba, pertence à família Meliaceae, é uma árvore de médio porte amplamente distribuída no Brasil. O extrato da sua casca possui propriedades farmacológicas com alta capacidade antioxidante e ação anti-inflamatória com potencial contra bactérias e ação antidepressiva. A atividade anticolítica da catuaba gera melhora nos parâmetros do peso corporal, reduz o peso fresco do intestino grosso e a largura do colo distal. Também reduz a atividade da enzima MPO e preserva a morfologia das túnicas intestinais. No entanto, o tratamento com catuaba em ratos apresentou melhor efeito no estado subcrônico da doença, não sendo eficaz para danos teciduais no tratamento agudo (VICENTINI et al., 2018).

Uma planta medicinal também descrita como alternativa terapêutica é a *Zataria multiflora*, própria da região do Paquistão, Iraque e Irã, sendo utilizada na medicina popular com um antisséptico e anestésico. Em modelo animal (camundongo) de colite quimicamente induzida, análises microscópicas e bioquímicas demonstram que o extrato exerceu efeito protetor, minimizando a condição de colite quando comparado ao tratamento com o uso de corticóides (NAKAI et al., 2007).

O metil jasmonato (MeJA) é uma planta que faz parte da família dos jasmonatos, considerado como um regulador celular vital envolvido em alguns processos celulares. O MeJA foi testado em ratos Wistar para o tratamento de DIIs. Está envolvido com mecanismos reguladores de morte celular regulando as principais classes de famílias que atuam nas vias intrínsecas e extrínsecas do processo apoptótico, preservando as células que não são normais, apresentando uma nova alternativa que envolve a transdução de sinais importantes na renovação celular da mucosa intestinal auxiliando no processo celular de células transformadas por vias apoptóticas nas DIIs (BESSON et al., 2018).

O resveratrol, composto encontrado na casca da uva vermelha e no vinho promove redução dos danos oxidativos na mucosa intestinal e estimula a apoptose dos macrófagos, sendo capaz de reduzir em ratos, o grau de lesão colônica e o índice de infiltração de neutrófilos e citocinas. Porém, não apresentou efeito sobre os níveis aumentados de prostaglandina E2, mas produziu uma queda significativa na concentração da

prostaglandina D2 e com isso houve uma diminuição da ciclo-oxigenase2 (COX-2), enzima presente nos locais de inflamação sendo expressa primeiramente pelos macrófagos, monócitos e sinoviócitos(MARTÍN et al., 2004).

O uso do óleo de copaíba(*C.reticulata*), administrado por gavagem a ratos Wistar com colite aguda e subcrônica, reduziu o estresse oxidativo no cólon distal possivelmente por três mecanismos, diminuindo a inflamação, exercendo uma atividade antioxidante direta ou uma via de estimulação do sistema antioxidante endógeno (BARBOSA et al., 2018)

A curcumina, extraída de *Curcuma longa*, popularmente conhecida como açafrão, também apresentou efeito positivo na melhora da colite de camundongos tratados, devido às propriedades antioxidante e anti-inflamatória desse produto (SUGIMOTO et al., 2002).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo descreve os modelos experimentais para as DII em roedores incluindo a DC, destacando-se como métodos de indução os seguintes agentes químicos, TNBS, DNBS, DSS e ácido acético.

Diversas alternativas terapêuticas naturais com objetivo de minimizar os efeitos da Doença de Crohn são atualmente investigadas. Os métodos naturais apresentados reduziram os efeitos inflamatórios da doença, destacando-se o uso da própolis, *Trichilia catigua*, *Zataria multiflora*, metil jasmonato, resveratrol, óleo de copaíba e curcumina.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, C.M.M. et al. Copaiba oil decreases oxidative stress and inflammation but not colon damage in rats with TNBS-induced colitis. *Endocrine, Metabolice Immune Disorders*. v. 18, p. 1-13, 2018.
- BESSON, F.C.J. et al. Methyl jasmonate: a phytohormone with potential for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PharmacyandPharmacology*. v.70 , p.178-190, 2018.
- CAMBUI, S.R.Y.; NATALI, M.R.M. Doenças inflamatórias intestinais: Revisão narrativa da literatura. *Rev. Fac. Ciênc. Med. Sorocaba*, v. 17, n. 3, p 116- 119, 2015.
- DAVID, M.S. et al. Doença de Crohn: Das causas ao tratamento, uma revisão literária. *E-Rac*. v.8 , n.1 p. 1-12, 2018.
- DE ALMEIDA, A.C.A. Avaliação do efeito do alcaloide índigo em modelos experimentais de colite. Dissertação. 108 f. (Doutorado em Ciências), Universidade Estadual de Campinas, 2015.
- DE OLIVEIRA, G.L. Avaliação da atividade anti-inflamatória de Crondroitim Sulfato e Glucosamina em modelo experimental de colite ulcerativa em ratos. Dissertação. 95 f. (Mestrado em Saúde Brasileira), Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.
- FILLMANN, S.H. O efeito protetor da glutamina na colite experimental induzida por ácido acético. Dissertação. 91 f. (Doutorado em Ciências Biológicas – Fisiologia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
- FRANCES, D.A.et al. Problemas do Intestino. In: *Enfermagem medico-cirúrgica: Perspectivas de saúde e doença*. 8º ed. Loures Portugal: Lusodidacta. p.1284-1291, 2010.
- GOMES, C.N.et al. Doença de Crohn e seus principais aspectos. Trabalho de conclusão de curso do Instituto de Ensino Superior de Londrina PR- INESUL, 2016.
- GONÇALVES,C.C.M.; HERNANDES,L.;NATALI, M.R.M. Alternativas terapêuticas em modelos experimentais de doença inflamatória intestinal. *Ciênc. Cuid. Saúde*.v.7 , supl.1, p. 107-11, 2008.
- GONÇALVES,M.C.C.et al.Experimental colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) in Wistar rats: Effects in the colon morphology and intrinsic innervations. In: *7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN), 2011, Búzios. Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. USA: Elsevier, v. 163. p. 64-64, 2011.
- GONÇALVES, M.C.C.et al. Use of propolishydroalcoholicextract to treat colitis experimentally induced in rats by 2,4,6- trinitrobenzenesulfonic acid. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. p. 1-11, 2013
- KOTZE, P. et al. Adalimumabna indução de remissão da doença de Crohn: resultados de uma serie de casos multicêntrico brasileiro. *J. Coloproctol*.v.31 n. 3, p.233-240, 2011.

LAMAITA, R.M.et al. Evaluation of N-acetilglucosaminidase and myeloperoxidase activity in patients with endometriosis-related infertility undergoing intracytoplasmic sperm injection. *JournalofObstetricsandGynaecologyResearch*, v. 38, n.5, p.810 – 816, 2012.

LIBÂNIO, J. et al. Doença de Crohn e Probióticos: uma revisão. *RASBRAN*. São Paulo, Ano 8, n. 2, p. 67-73, Jul- Dez, 2017.

MARCELINO, M.Y. Emprego de terapia celular em modelo experimental de doença inflamatória intestinal. 69f (Mestrado em Biotecnologia) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MARTÍN, R.A.et al. Resveratrol: a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochem.Pharmacol*.v. 67, p. 1399-1410, 2004.

MORAMPUDI, V. et al. DNBS/TNBS colitis models: Providing insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fat. *Journal of Visualized Experiments*, February, v.84, n. 51297 p. 1–8, 2014.

NAKAI, L.A.et al. Benefits on *ZatariamultifloraBoiss* in experimental model of mouse inflammatory bowel disease. *Evidence Based Complement Alternat Med*. v.4, n. 1, p .43-50, 2007.

NG, S. C.et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Gastroenterology*, v.152 , n. 5, p. 970–971, 2017.

NISHIHARA, T.et al. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology*, v. 131, p. 853–861, 2006.

PAPACOSTA, G.N. et al. Doença de Crohn: Um artigo de revisão. *Revista de Patologia de Tocantins*,v. 4, n. 2, p. 25-35, 2017.

PERSE, M.; CERAR, A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: Traps and Triks. *Journalof Biomedicine and Biotechnology*, v. 2012, p. 718617, 2012.

PICON, D.P.; GADELHA, P.I.M.; ALEXANDRE, F.R. Doença de Crohn. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014.

PINHO, M.A. Biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. *Rev.Bras. Coloproctol*. v.28, n. 1, 119-23, 2008.

SANTOS, C.et al. Enterografia por Tomografia Computadorizada na avaliação da Doença de Crohn. *J. Coloproctol, Rio de Janeiro*.v.35, n. 4, p.217-22, 2015.

SILVEIRA, R.C.et al. Doença de Crohn em recém-nascidos: relato de caso . *Rev. BrasColoproctol*. v.28, n. 3, p.338-41, 2008.

SONG, C. et al. Urban-Rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018. Acesso em: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1511425>.

SUGIMOTO K. et al. Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Gastroenterology*. v.123, p. 1912-1922, 2002.

VICENTINI, A.F. et al. Treatment with Trichilia catigua ethyl-acetate fraction improves healing and reduces oxidative stress in TNBS- induced colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* v. 107, p. 194-202, 2018.