



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

LILIANE OLIVEIRA DOS SANTOS

**Azeite de oliva para o tratamento das doenças inflamatórias
intestinais em modelos animais: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Dra. Elma Regina Silva de Andrade Wartha

Coorientador: Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

São Cristóvão/SE

2021

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237a Santos, Liliane Oliveira dos
Azeite de oliva para o tratamento das doenças inflamatórias
intestinais em modelos animais : uma revisão sistemática / Liliane Oliveira
dos Santos ; orientadora Elma Regina Silva de Andrade Wartha. – São
Cristóvão, SE, 2021.
42 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Nutrição) – Universidade
Federal de Sergipe, 2021.

1. Nutrição. 2. Azeite. 3. Doenças inflamatórias intestinais. 4. Crohn,
Doença de. 5. Colite ulcerativa. I. Wartha, Elma Regina Silva de Andrade,
orient. II. Título.

CDU 613.268:616.34-002

LILIANE OLIVEIRA DOS SANTOS

**AZEITE DE OLIVA PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM MODELOS ANIMAIS: UMA
REVISÃO**

Dissertação de mestrado aprovada no
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Nutrição em 26 de
novembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **ELMA REGINA SILVA DE ANDRADE WARTHA**
Data: 21/03/2024 12:56:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Elma Regina Silva de Andrade Wartha
Orientador(a)/PPGCNUT/UFS

Documento assinado digitalmente
 **ENILTON APARECIDO CAMARGO**
Data: 22/03/2024 13:35:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo
1º. Examinador/PROCFIS/UFS

Documento assinado digitalmente
 **LILIANE VIANA PIRES**
Data: 22/03/2024 08:35:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Liliane Viana Pires
2º. Examinador/PPGCNUT/UFS

São Cristóvão/SE
2021

SANTOS, L.O. Azeite de oliva para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais em modelos animais: uma revisão sistemática. São Cristóvão: Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal de Sergipe, 2021.

RESUMO

O azeite de oliva (*Olea europaea*), comumente usado na dieta mediterrânea, apresenta propriedades atribuídas aos seus fitoquímicos como atividades antioxidantes, anti-inflamatório e anticancerígeno. Em razão dessas características, o azeite de oliva pode ser alternativa para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII), compreendendo, principalmente, doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (UC), as quais são caracterizadas por uma condição inflamatória crônica, de caráter multifatorial e com impactos negativos na qualidade de vida do indivíduo. O tratamento medicamentoso atual é feito com aminossalicilatos e corticoides, estes apresentam muitos efeitos colaterais o que impulsiona a procura por outras terapias. A inflamação crônica da mucosa intestinal propicia extenso recrutamento de leucócitos fagocitários, favorecendo à ativação do sistema NADPH oxidase e produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, tem como resultado o estresse oxidativo, o que perpetua a resposta inflamatória. Assim sendo, o objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão sistemática sobre o potencial do azeite de oliva para o tratamento das DII em modelos de colite experimental em animais, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, limitada a ensaios clínicos com animais. O risco de viés dos estudos foi avaliada usando a ferramenta de análise do risco de viés SYRCLE para estudos experimentais em animais. Nesta revisão, foram selecionados 16 trabalhos e constatou-se que o azeite de oliva melhora parâmetros clínicos, dano histológico, aumenta o sistema de defesa antioxidante e modula a expressão de mediadores inflamatórios. Entretanto, mais estudos pré-clínicos e clínicos devem ser realizados com o intuito de melhor conhecer os mecanismos de ação e determinar a quantidade adequada de azeite que apresente efeitos satisfatórios.

Palavras-chave: Azeite de Oliva, Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa.

SANTOS, L.O. Olive oil for the treatment of inflammatory bowel diseases in animal models: a systematic review. São Cristóvão: Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal de Sergipe, 2021.

ABSTRACT

Olive oil (*Olea europaea*), commonly used in the Mediterranean diet, has properties attributed to its phytochemicals such as antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. Due to these characteristics, olive oil can be an alternative for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), comprising mainly Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC), which are characterized by an inflammatory condition chronic, multifactorial and with negative impacts on the individual's quality of life. The current drug treatment is made with aminosalicylates and corticosteroids, these have many side effects which drives the search for other therapies. Chronic inflammation of the intestinal mucosa provides extensive recruitment of phagocytic leukocytes, favoring the activation of the NADPH oxidase system and excessive production of reactive oxygen species, resulting in oxidative stress, which perpetuates the inflammatory response. Therefore, the aim of this study was to carry out a systematic review of the potential of olive oil for the treatment of IBD in experimental colitis models in animals, using the PubMed, Scopus and Web of Science databases, limited to clinical trials with animals. Study quality was assessed using the *Cochrane* Collaboration's Risk of Bias Analysis Tool for Experimental Animal Studies. In this review, 16 papers were selected and it was found that olive oil improves clinical parameters, histological damage, increases the antioxidant defense system and modulates the expression of inflammatory mediators. However, more pre-clinical and clinical studies must be carried out in order to better understand the mechanisms of action and determine the adequate amount of oil that presents satisfactory effects.

Keywords: Olive Oil, Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico
CAT	Catalase
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNBS	Dinitrobenzeno Sulfônico
DTNB	Ácido 2,4-Ditiobisnitrobenzóico
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione Reduzida
GSSG	Glutathione Oxidada
IAD	Índice de Atividade da Doença
ICAM1	Molécula de Adesão Intercelular-1
IDM	Índice de Dano Macroscópico
IFN- α	Interferon alfa
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
MDA	Malondialdeído
MMPS	Metaloproteinases de Matriz
MPO	Mieloperoxidase
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NF-kB	Fator Nuclear kappa B
NO	Óxido Nítrico
NOD	Domínio de Oligomerização Nucleotídeo
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
RRL	Repetições Ricas em Leucina
SOD	Superóxido Dismutase
TGF- β	Fator de transformação do Crescimento Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRL	Toll-like Receptor

UC	Colite Ulcerativa (Ulcerative Colite)
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular-Vascular
VLA4	Antígeno 4 da Ativação Tardia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1 Azeite de oliva (<i>Olea europaea</i>): constituintes e os efeitos benéficos à saúde	9
2.2 A doença inflamatória intestinal.....	12
2.2.1 Etiopatogênese	13
2.3 Tratamento complementar na DII como alternativa.....	17
2.4 Modelos experimentais de colite	18
2.4.1 Modelos de colite induzida por agentes químicos	19
2.4.2 Modelos de colite espontânea/geneticamente modificado	20
3 OBJETIVOS.....	20
3.1 Geral.....	20
3.2 Específicos.....	21
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 Estratégias de pesquisa na literatura	22
4.2 Critérios de elegibilidade e seleção do estudo.....	22
4.3 Extração dos dados / Avaliação do risco de viés	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Efeito do azeite de oliva na avaliação clínica.....	26
5.2 Efeito do azeite de oliva na avaliação morfológica.....	26
5.3 Efeito do azeite de oliva nos parâmetros de estresse oxidativo.....	27
5.4 Efeito do azeite de oliva nos mediadores de inflamatórios do cólon.....	27
5.5 Efeito do azeite de oliva na avaliação histológica.....	28
5.6 Análise do risco de viés	28
6 DISCUSSÃO.....	30
7 CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O azeite de oliva (*Olea europaea*) apresenta propriedades únicas atribuídas aos seus fitoquímicos como efeitos antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno (PANG; LUMINTANG; CHIN, 2021). A dieta mediterrânea, na qual o azeite de oliva é a principal fonte de gordura, está associada à diminuição da mortalidade geral e cardiovascular em razão da quantidade de ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e compostos bioativos, os quais são responsáveis pelos efeitos benéficos à saúde (FITÓ et al., 2005). Dos quais destacam-se os triacilgliceróis (98–99%) e AGMI, correspondendo a 70–80%, principalmente, ácido oleico, mas também é composto por ácido linoleico, ácido palmítico, ácido esteárico e ácido palmitoléico em menores quantidades. Constitui-se também de uma fração insaponificável com mais de 200 componentes minoritários, incluindo α - e γ -tocoferóis, tocotrienóis, β -caroteno, fitoesteróis, flavonóides e compostos fenólicos hidrofílicos (oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol e oleocantal) (FERNANDES et al., 2020).

Baseado em evidências científicas, a dieta do mediterrâneo pode reduzir resposta inflamatória, característica presente em doenças crônicas, sendo o azeite de oliva considerado o principal produto alimentício responsável por este efeito positivo (ESTRUCH, 2010; YUBERO-SERRANO et al., 2019). Desse modo, há a possibilidade de o azeite de oliva exercer efeito positivo importante na doença inflamatória intestinal (DII), em particular doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU), cuja condição inflamatória crônica é caracterizada pela ativação imunológica inadequada contra elementos da microbiota na mucosa, com consequente desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (ALLUÉ, 2015; DIESTEL; SANTOS; ROMI, 2012). Como processo inflamatório constante proporciona produção excessiva de radicais livres, e por conseguinte, reduzindo a defesa antioxidante dos pacientes com DII, mesmo na fase assintomática da doença, o estresse oxidativo desempenha papel fundamental na perpetuação da inflamação (MOURA et al., 2015).

Sendo assim, como o azeite de oliva pode propiciar melhora na inflamação sistêmica, afetando positivamente a composição da microbiota intestinal e modulando o estado redox celular, o uso no tratamento da DII parece promissor preferencialmente à terapia medicamentosa (ANGELONI et al., 2017; FRAGA et al., 2019). Esta inclui corticosteroides na fase aguda, aminossalicilados – sulfassalazina e mesalazina – nas formas leve e moderada e imunossupressores para casos graves, como a ciclosporina (GREVENITIS; THOMAS; LODHIA, 2015), os quais podem causar efeitos adversos graves, tais como problemas gastrointestinais, anemia, carcinogênese, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e reações de hipersensibilidade (MOURA et al., 2015).

Em contrapartida, estudos demonstram a importância da alimentação no controle dos sintomas da doença, a exemplo dos probióticos, e inclusive de alguns nutrientes que podem estar envolvidos na modulação da resposta imune, como os ácidos graxos ômega 3 (DIESTEL; SANTOS; ROMI, 2012). Além disso, também tem sido relatado o papel de compostos bioativos, oriundo de frutas e outros vegetais, ervas e especiarias, como os polifenóis, os quais apresentaram comportamento anti-inflamatório por inibição da ativação de fator nuclear kappa B (NF-kB) (MOURA et al., 2015). Neste sentido, o azeite de oliva se denota alimento provável no alívio e tratamento dos efeitos adversos presentes nas DII.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Azeite de oliva (*Olea europaea*): constituintes e os efeitos benéficos à saúde

Extraído do fruto da oliveira (*Olea europaea*), o azeite de oliva é conhecido por sua qualidade nutricional e efeitos na saúde cardiovascular, na redução do risco ao câncer e de outras doenças crônicas não transmissíveis (FABIANI; VELLA; ROSIGNOLI, 2021). Os componentes majoritários do azeite de oliva são os triacilgliceróis que correspondem até 99% da sua composição total, dos quais 80% é o ácido oleico. Além disso, os compostos bioativos representam até 2% do conteúdo total, essas substâncias incluem: compostos fenólicos, carotenoides, álcoois triterpênicos e esteróis (RODRÍGUEZ-LÓPEZ et al., 2020). Essas substâncias apresentam propriedades anti-inflamatória e antioxidantes, sendo aliadas no tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo (ROMANI et al., 2019; YUBERO-SERRANO et al., 2019)

Dentre os componentes minoritários, os compostos fenólicos são os principais antioxidantes encontrados no azeite de oliva, classificados em: álcoois fenólicos, ácidos fenólicos, flavonoides, lignanas e secoiridoides (SERVILI; MONTEDORO, 2002), em maiores detalhes na figura 1.

Evidências demonstram que a dieta mediterrânea pode reduzir a resposta inflamatória, característica presente em doenças crônicas, sendo o azeite de oliva apontado como o principal produto alimentício responsável por este efeito positivo (ESTRUCH, 2010; YUBERO-SERRANO et al., 2019). Em especial, os polifenóis têm mostrado grande potencial para modular o sistema imunológico humano, afetando a proliferação e a atividade das células brancas do sangue, bem como a produção de citocinas ou outros fatores que participam da defesa imunológica (GORZYNIK-DEBICKA et al., 2018). A esse respeito, os resultados de estudos *in vivo* evidenciam os efeitos anti-inflamatórios tanto do azeite de oliva quanto de suas frações fenólicas, como relatado pelo estudo realizado em modelo experimental de artrite em ratos, no qual foi utilizado um filme bicamada enriquecido com hidroxitirosol e o uso tópico foi capaz de reduzir sintomas inflamatórios, sinovite e níveis séricos de IL-6 (NG; TAN; BUANG, 2017). A microbiota intestinal é capaz de degradar algumas das substâncias presentes no azeite, produzindo metabólitos ativos com efeitos quimiopreventivos no câncer colorretal, como relatado na revisão de estudos pré-clínicos realizada por Borzì et al. (2019).

Além disso, a ingestão de azeite também consiste em melhorar defesas antioxidantes, aumentando a expressão da atividade da enzima antioxidante glutathione peroxidase (GPx), como também a oleuropeína e o hidroxitirosol agem como eliminadores diretos de radicais livres, o segundo juntamente com oleocantal são inibidores de ciclooxigenases (COX) e a

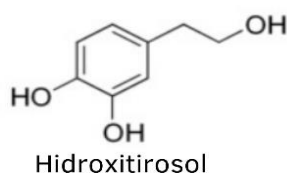
primeira neutraliza as oxidações das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (ANGELONI et al., 2017; FITÓ et al., 2005). Em razão dessas atividades tem sido atribuído o papel cardioprotetor do azeite, pois aumenta os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e diminui os níveis de LDL-c, facilitando o transporte reverso do colesterol e evita o acúmulo de moléculas de adesão causadoras de lesões celulares, o que resultaria em disfunção endotelial (MARCELINO et al., 2019)

Figura 1 – Estrutura química dos principais compostos fenólicos encontrados no azeite de oliva.

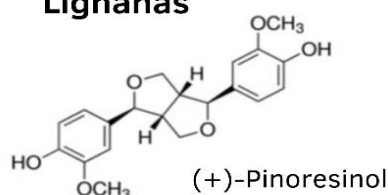
Secoiridóides



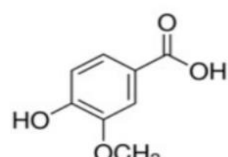
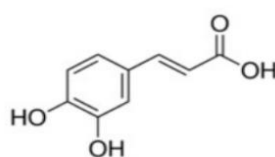
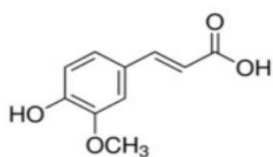
Álcoois Fenólicos



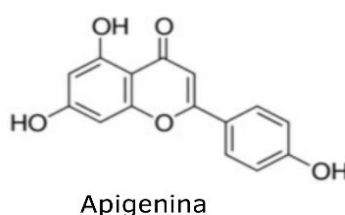
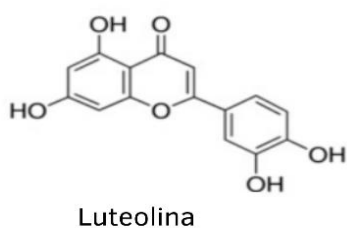
Lignan



Ácidos Fenólicos



Flavonoides



Fonte: (ANGELONI et al., 2017).

Todos os componentes do EVOO podem contribuir potencialmente para a manutenção da saúde, apesar da sua ação sinérgica, alguns fenólicos se destacam isoladamente por estarem relacionados a prevenção ou inibição de doenças, a exemplo do hidroxitirosol, tirosol e oleuropeína.

Estudos *in vitro* mostraram que derivados de hidroxitirosol, como acetato de hidroxitirosol e 3,4-diidroxifeniletilenoglicol, apresentam papéis específicos nos efeitos anti-inflamatórios dos fenólicos do azeite de oliva (APARICIO-SOTO et al., 2015; CÁRDENO et al., 2014). Eles têm atividades potentes de eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS), reduzem os níveis de nitrito e regulam negativamente a expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) e previnem a degradação de fatores envolvidos nas respostas celulares ao estresse oxidativo em células de mamíferos (APARICIO-SOTO et al., 2015). Esses efeitos se somam às conhecidas propriedades anti-inflamatórias potentes dos secoiridóides EVOO, principalmente oleocantal e oleaceína, que também são ressaltadas pela inibição da atividade da COX-2 (LOZANO-CASTELLÓN et al., 2020). Nikou et al. em 2019 encontram que o oleocantal e a oleína ativam vias citoprotetoras que promovem o envelhecimento saudável em células de mamíferos (*in vitro*) e em modelos de *Drosophila* *in vivo*. Esses efeitos incluem regulação positiva da expressão do proteassoma e inibição do estresse oxidativo, que pode ser desencadeado pela ativação do fator eritrocitário 2 relacionado ao fator nuclear 2 (NFR2), que está associado à inflamação.

No que diz respeito a distúrbios digestivos, o tratamento *in vitro* com extratos fenólicos de azeite neutraliza os efeitos oxidativos e inflamatórios de lipídios oxidados, como hidroperóxidos e oxisteróis em células Caco-2 semelhantes a enterócitos (SERRA et al., 2018). Neste modelo, os fenólicos do azeite demonstraram atenuar a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK)/fator nuclear kappa B, que tem sido implicada na patogênese de doenças inflamatórias intestinais (INCANI et al., 2016; SERRA et al., 2018). Esses resultados apontaram o potencial efeito protetor dos fenólicos do azeite de oliva impedindo a produção de compostos oxidativos, modulando mediadores pró-inflamatórios ou inibindo o efeito tóxico de oxidantes dietéticos como produtos oxidados de colesterol presentes em alimentos contendo colesterol (SERRA et al., 2018). O efeito dos compostos fenólicos EVOO contra doenças inflamatórias intestinais também foi avaliado em estudos *in vivo* em camundongos, foi demonstrado um efeito anti-inflamatório que previne distúrbios digestivos, incluindo doença inflamatória intestinal e colite ulcerativa aguda por dieta rica em polifenóis EVOO (SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2010b).

Dessa forma, as atividades biológicas dos polifenóis que estão intimamente ligadas à ação antioxidante e anti-inflamatória têm a capacidade de reduzir o risco de e tratar doenças, dentre as quais, destacam-se as DII, devido ao estado inflamatório crônico e aumento ou estabelecimento do estresse oxidativo, e que o azeite de oliva poderia ter potencial terapêutico contra a progressão da doença.

2.2 A doença inflamatória intestinal

A DII compreende, principalmente, a DC e a CU, caracterizadas pelo estado inflamatório crônico do trato gastrointestinal em períodos de remissão e exacerbação. Geralmente, acomete indivíduos na faixa etária de 15 e 30 anos de idade, contudo, a etiologia ainda não foi totalmente esclarecida, mas sabe-se que é o resultado da combinação de fatores ambientais, genéticos e da resposta imune anormal à microbiota intestinal, que sucede em lesões. Apesar da DC e a CU pertencerem a mesma classificação de DII, apresentam características diferentes (CORRIDONI; ARSENEAU; COMINELLI, 2014; FAVA; DANESE, 2011).

A DC, uma das formas mais comuns da DII, envolve locais diferentes ao longo do trato gastrointestinal, entretanto a porção mais comumente afetada é o íleo e o cólon. Frequentemente, há áreas de inflamação descontinuada (lesões em salto) e comprometem todas as camadas, da mucosa à serosa. É caracterizada pela formação de estenoses, fístulas e granulomas na mucosa. As manifestações clínicas da DC podem incluir diarreia ou diarreia sanguinolenta (menos frequente), febre, desnutrição, déficit de crescimento, dor abdominal e perda de peso. Além disso, manifestações extraintestinais podem ocorrer, que se traduzem em complicações oculares, hepáticas, urinárias, dermatológicas, entre outras (DE MATTOS et al., 2015; FREEMAN, 2014; HARLAN; MEYER; FISHER, 2016).

Diferentemente dos aspectos fisiopatológicos encontrados na DC, na CU a lesão ocorre de forma contínua, há o envolvimento do cólon e reto e é limitada a camada mucosa. É caracterizada por ulcerações superficiais, granularidade e padrão vascular, como também por transição nítida e bem demarcada entre o tecido normal e o acometido. As principais manifestações clínicas da UC incluem diarreia com urgência, sangramento retal, dor abdominal em cólica e tenesmo (DE MATTOS et al., 2015; FORD; MOAYYEDI; HANAUER, 2013; HARLAN; MEYER; FISHER, 2016).

A inflamação crônica da mucosa intestinal propicia extenso recrutamento de leucócitos fagocitários, favorecendo à ativação do sistema NADPH oxidase, com consequente produção de superóxidos, peróxidos de hidrogênio e ácido hipocloroso, perpetuando a resposta

inflamatória (PAVLICK et al., 2002). Dessa forma, a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) tem como resultado o estresse oxidativo, decorrente da inabilidade de eliminação de compostos oxidantes, em razão do esgotamento de mecanismos enzimáticos endógenos – superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) – e não-enzimáticos. Esse estado de desequilíbrio conduz desde a morte celular a danos ao DNA e oxidação de lipídios e proteínas. Estudos têm demonstrado que a lesão mediada pelo oxidante desempenha papel importante na fisiopatologia da DII (BARBOSA et al., 2010; PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014).

Além do estresse oxidativo, a produção excessiva de espécies reativas de nitrogênio (ERN) pode ocorrer na DII, devido ao processo inflamatório crônico. Durante a fase de inflamação, aumenta a produção de óxido nítrico (NO), o excesso dessa substância acaba lesionando o cólon, em decorrência da produção de peroxinitritos, que amplificam o estresse oxidativo e danos teciduais (VEZZA et al., 2016).

2.2.1 Etiopatogênese

Como mencionado anteriormente, a etiologia da DII ainda não está completamente elucidada, entretanto, estudos sugerem que fatores ambientais, genéticos e imunológicos contribuem para o surgimento da doença (MALIK, 2015; WIRTZ; NEURATH, 2007).

2.2.1.1 Fatores ambientais

Vários fatores ambientais têm sido associados com a DII. Estes incluem tabagismo, dieta, medicamentos e higiene. Estes fatores tanto podem aumentar o risco de desenvolvimento desta condição quanto proteger, como também podem afetar o curso da doença de forma negativa ou positiva (DUTTA; CHACKO, 2016). Dessa forma, por causa da vasta quantidade de influências ambientais, é provável que a genética por si só não seja unicamente responsável no aparecimento da doença (LOH; BLAUT, 2012).

Em relação à alimentação, acredita-se que fatores dietéticos estão intimamente ligados à incidência de DII, principalmente os hábitos alimentares ocidentais, ricos em lipídios, açúcares refinados e baixo conteúdo de fibras (LEGAKI; GAZOULI, 2016). A dieta pode contribuir para o desenvolvimento de DII por meio do efeito direto dos antígenos alimentares, mudança da microbiota intestinal, alteração da expressão de genes e da permeabilidade gastrointestinal (DURCHSCHEIN et al., 2016).

2.2.1.2 Fatores genéticos

A patogênese da DII está relacionada à resposta imune exacerbada aos componentes da microbiota intestinal em indivíduos com predisposição genética (FARRELL; LAMONT, 2002). O histórico familiar positivo para DII evidencia a contribuição da genética para o seu início, sendo que existe maior relação da hereditariedade com a DC do que com a CU (ANANTHAKRISHNAN, 2015).

Diversos estudos têm associado alguns genes como possíveis desencadeadores da DII, são os responsáveis por codificar receptores de membrana nas células da resposta imune inata, os quais reconhecem padrões moleculares bacterianos. Os principais receptores envolvidos são os receptores do tipo Toll (TLR) e os similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NOD), estes quando ativados por antígenos bacterianos, causam uma série de reações capazes de garantir o equilíbrio entre a mucosa intestinal e o microrganismo. Entretanto, na DII, acontecem alterações genéticas nesses receptores que provocam erros na resposta imune ao patógeno, causando o desequilíbrio (DE LANGE; BARRETT, 2015; PINHO, 2008).

O gene CARD15 – expresso no citoplasma de várias células imunológicas, como monócitos e células derivadas de monócitos - codifica a proteína NOD2, a qual é composta por uma região de repetições ricas em leucina (RRL), reconhece um dipeptídeo muramil presente nos peptídeoglicanos de bactérias gram-positivas e gram-negativas, um domínio de ligação de nucleotídeos e dois domínios de recrutamento de caspase. As alterações dentro ou próximo ao domínio de reconhecimento do dipeptídeo muramil RRL têm sido relacionadas com ativação incorreta do NF- κ B e aumento da susceptibilidade, principalmente, para a DC (HU; PETER, 2013; JOSTINS et al., 2012; LI et al., 2004; MCGOVERN et al., 2005; SHEN et al., 2010).

Alterações genéticas da família dos TLRs têm sido descritas tanto na DC quanto na CU, esses receptores são proteínas transmembranares, normalmente expressos por células apresentadoras de antígeno, e reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, como consequência ativam as vias de transdução de sinal dos genes da resposta imune inata, como o NF- κ B (RODRIGUEZ-BORES et al., 2007). O TLR2 e TLR4 são os mais comumente relacionados a DII, o primeiro identifica bactérias gram-positivas e reconhece seus componentes, como lipopeptídeos e ácido lipoteicóico, enquanto o segundo identifica produtos de bactérias gram-negativas, como os lipopolissacarídeos. Estes receptores, são encontrados em níveis reduzidos nas células epiteliais do intestino de um indivíduo normal, o que garante reconhecimento baixo das bactérias comensais, contudo, em portadores de DII, os níveis

encontram-se elevados, o que pode desencadear resposta imune exacerbada (MCGOVERN et al., 2005; SHEN et al., 2010; SINGH et al., 2005; TAKEDA; AKIRA, 2005).

2.2.1.3 Fatores imunológicos

As bactérias comensais e patogênicas estão em constante competição na microbiota e vivem em interação intensa com o sistema imune da mucosa intestinal. Estudo em modelo animal, constatou que os animais livres de germes não desenvolveram a DII, assim esses achados sugerem que bactérias comensais podem induzir a inflamação da mucosa intestinal. Entretanto, existem aspectos que limitam esse estudo, pois ratos com defeito na permeabilidade intestinal, apesar de apresentar resposta imune normal, desenvolveram a doença (STROBER; FUSS; MANNON, 2007).

Estudos sugerem que pelo menos três aspectos da microbiota, simultaneamente ou não, estejam relacionados como a etiopatogênese da DII, como a presença constante de um agente patogênico, aumento da permeabilidade da barreira intestinal e a disbiose intestinal, culminando em resposta inflamatória (MATRICON; BARNICH; ARDID, 2010).

Ademais, pode ocorrer alteração na composição da microbiota intestinal. Em relação à CU, foi observada redução significativa de *Bifidobacterium* quando comparado ao grupo saudável. Enquanto a população de *Escherichia coli* foi maior no grupo colítico, confirmando a existência de disbiose nesses pacientes (MACFARLANE et al., 2004). Da mesma forma, na DC também foi identificado desequilíbrio da microbiota com quantidades diminuídas de *Faecalibacterium* e *Roseburia* e aumento de *Enterobacteriaceae* e *Ruminococcus gnavus*, principalmente nos pacientes com o íleo acometido (WALLACE et al., 2014).

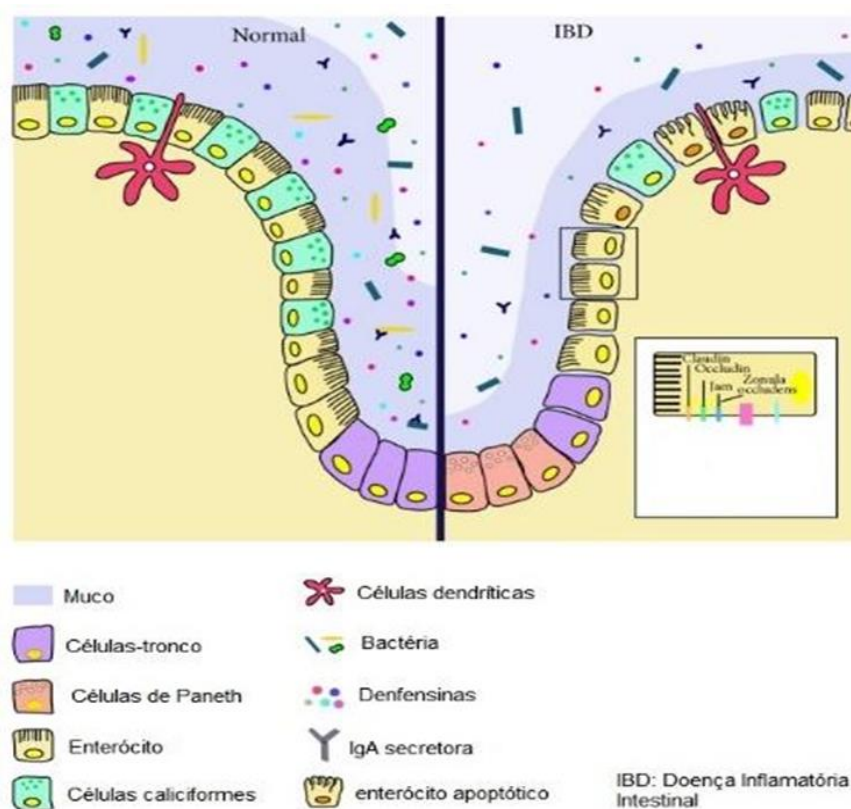
É importante ressaltar que o ambiente intestinal representa grande desafio para o sistema imune, pois ao mesmo tempo em que deve ser tolerante a microbiota comensal, deve também, garantir resposta adequada na presença de patógenos. A quebra desse complexo resulta em desordens inflamatórias, como observado na DII (MIR et al., 2016; WENZEL et al., 2015).

Desse modo, a barreira intestinal, constituída por algumas células de Paneth (consideradas primeira linha de defesa,) garante o equilíbrio entre a absorção de nutrientes e prevenção de invasão por microrganismos patogênicos. Tais células desempenham função antibacteriana por meio da secreção de defensinas e lisozimas (ABRAHAM; MEDZHITOV, 2011). Além disso, células caliciformes produzem mucina – uma glicoproteína – que por processo de hidratação forma o muco que reveste e lubrifica a parede intestinal. A principal mucina é a MUC2, esta forma gel com capacidade de impedir a adesão de patógenos à mucosa intestinal (DEPLANCKE; GASKINS, 2001; HANSSON; JOHANSSON, 2010; SWIDSINSKI

et al., 2007). Somando-se a isto, as junções oclusivas também fazem parte da barreira epitelial intestinal, sendo encontradas na membrana apical entre células adjacentes e formadas, basicamente, pelas proteínas ocludina e claudina. Estas regulam a passagem de íons e solutos através da via paracelular, garantindo a permeabilidade seletiva da mucosa intestinal (TAMURA; TSUKITA, 2014).

Na DII, devido à inflamação crônica, provoca disfunção nas células que compõem as junções oclusivas, afetando negativamente a função de barreira. Estudos têm relatado, a função do TNF- α , que além da redução da barreira epitelial também provoca apoptose celular. Isso agrava ainda mais o processo inflamatório, pois permite o maior contato entre o patógeno e a mucosa intestinal (Figura 2) (BISCHOFF et al., 2014; GITTER et al., 2001).

Figura 2 – Barreira intestinal: indivíduos saudáveis (A) e com doença inflamatória intestinal (B).



Fonte: Adaptado de Michielan e D'incà (2015).

Tanto na DC quanto na CU, as respostas imunes inata e adaptativa são ativadas frente às bactérias comensais entéricas, em indivíduos geneticamente suscetíveis (SARTOR, 2006). Logo, os macrófagos reconhecem padrões moleculares pertencentes aos patógenos - lipopolissacarídeo, peptidoglicano e flagelina – a partir do NOD e dos TRL, conduzindo à ativação de NF- κ B e à expressão de citocinas pelos monócitos. Os macrófagos ativados, por

sua vez, produzem citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-12, IL-1 β e IL-6 (ERRIDGE et al., 2010; SARTOR, 2006).

A resposta imune adaptativa é iniciada quando os antígenos são apresentados a célula CD4+, quando ativadas podem ser diferenciadas em células Th1 e Th2. As células Th1 produzem as citocinas IL-2, TNF- α e IFN- γ , este induz apoptose do enterócito e desencadeia a liberação de TNF- α por macrófagos ativados na mucosa, acentuando a inflamação. Em contrapartida, as células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-10, as quais reduzem o processo inflamatório. Com o processo crônico da doença estabelecido, há o aumento das células Th1, elevando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-8 e TNF- α (BAUMGART; SANDBORN, 2012; XU et al., 2014).

Além das células Th1, as células Th17 exercem papel importante na resposta imune. (GHORESCHI et al., 2010) identificaram que a IL-23 é uma citocina essencial para expansão das células Th17, ainda na resposta imune inata. Essas células podem aumentar as vias inflamatórias por meio da liberação de citocinas, como IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26 (ERRIDGE et al., 2010).

O TNF- α é fundamental na resposta imune inata e adaptativa, pois induz a expressão de genes associados com a inflamação, proliferação e coagulação. Além disso, o TNF- α , associado a IL-1 β e IL-6, promove a expressão endotelial local das moléculas de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1), posteriormente o antígeno 4 da ativação tardia (VLA4) e moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM1), estimulando a adesão dos neutrófilos e monócitos circulantes ao endotélio inflamado. Ademais, o TNF- α favorece a diferenciação das células estromais em miofibroblastos, promovendo a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs) nessas células diferenciadas, resultando em destruição da mucosa afetada (GEREMIA et al., 2014; SARTOR, 2006; STEYERS; MILLER, 2014).

2.3 Tratamento complementar na DII como alternativa

O tratamento farmacológico na DII visa suprimir a inflamação e aumentar o período de remissão da doença, contudo a terapia medicamentosa, apesar de sua eficácia, não está livre de causar efeitos colaterais, o que torna limitado o seu uso por tempo prolongado (GREVENITIS; THOMAS; LODHIA, 2015, SIEGEL, 2011). Logo, alternativas têm sido pesquisadas, como o uso de plantas e seus derivados para amenizar essas intercorrências. Nos últimos tempos, tem-se notado crescimento em nível global do uso da terapia à base de vegetais na DII, em razão de alguns benefícios terapêuticos constatados (TRIANAFYLLIDI et al., 2015).

Mandalari et al. (2011) utilizaram pó natural de casca de amêndoa – fonte de polifenóis – para avaliar a atividade anti-inflamatória e antioxidante na DII por meio de colite induzida em ratos. Os autores verificaram redução dos níveis de TNF- α e de infiltrado de polimorfonucleares no tecido do cólon removido após 4 dias de colite induzida por ácido 2,4-dinitrobenzeno sulfônico (DNBS). Além disso, constataram também a redução do estresse oxidativo e nitrosativo.

Em um outro estudo experimental com colite induzida por DNBS, foi avaliado o efeito antioxidante e anti-inflamatório do suco de bergamota. O tratamento foi capaz de reduzir a translocação do fator nuclear NF-kB, infiltração de leucócitos, diminuir a diarreia e a perda de peso (IMPELLIZZERI et al., 2014).

Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo foi utilizada a *Punica granatum* (romã) para o controle das manifestações clínicas da UC. A dose do extrato aquoso da planta foi de 6 g da casca seca duas vezes ao dia durante quatro semanas. O extrato aquoso obtido de *P. granatum* foi capaz de diminuir, principalmente, a incontinência fecal e terapia medicamentosa para evitar diarreia (KAMALI et al., 2015).

Dessa forma, devido aos resultados positivos encontrados em estudos com derivados de plantas e as características especiais da composição do azeite de oliva, encoraja a busca por alternativas mais naturais com grande potencial para o tratamento coadjuvante da DII. Assim sendo, resumir as evidências disponíveis sobre o efeito do azeite de oliva na colite experimental é fundamental para avaliar a segurança e eficácia dos tratamentos a serem usados na saúde humana.

2.4 Modelos experimentais de colite

Modelos animais de DII são utilizados há mais de 5 décadas e são ferramentas importantes para compreender diversos aspectos da doença, assim como para testar fármacos e para o desenvolvimento de outras opções terapêuticas mais seguras (VALATAS; VAKAS; KOLIOS, 2013).

Existem muitos modelos animais estabelecidos que mimetizam as condições histopatológicas e imunológicas da DII em humanos, como modelos de colite induzida por produtos químicos, modelo de transferência adotiva, modelo de colite espontânea e modelo geneticamente modificado (RANDHAWA et al., 2014).

2.4.1 Modelos de colite induzida por agentes químicos

Os modelos químicos de indução mais utilizados incluem colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS), sulfato de sódio dextrano (DSS) e ácido acético. Esses modelos são amplamente utilizados pois o início do processo inflamatório é rápido e oferecem reprodutibilidade (EICHELE; KHARBANDA, 2017).

O TNBS é administrado por via retal diluído em etanol, o qual rompe a barreira intestinal possibilitando que o ácido sensibilize a mucosa, hapteniza as células do cólon e provoca resposta inflamatória que atinge as camadas mucosa e submucosa. Este modelo é capaz de mimetizar as características clínicas, imunológicas e histopatológicas da DC em humanos (MORRIS et al., 1989). A inflamação inicia-se de forma rápida após a administração desse agente químico (1 -3 dias), a resposta imune é mediada principalmente pelo NF-kB dependente de Th1, caracterizando processo inflamatório crônico em razão da grande produção de IL-12. Em consequência, os sintomas apresentados pelos animais são: diarreia sanguinolenta, perda de peso e espessamento da parede intestinal (MORAMPUDI et al., 2014). A suscetibilidade à colite TNBS varia entre diferentes linhagens de camundongos, inicialmente foi descrita em camundongos SJL/J, por alteração genética que desencadeia alta resposta de IL-12, mas atualmente também é realizado com a cepa BALB/c, o qual está associada a uma hipertrofia colônica mediada por th2 no desenvolvimento inflamatório. no entanto camundongos C57Bl/6 e 10 são resistentes (NEURATH et al., 1995; KAWADA; ARIHIRO; MIZOGUCHI, 2007).

Outro método de indução química é feito por DSS, um colitogênio químico com propriedades anticoagulantes, é capaz de induzir danos epiteliais com semelhanças morfológicas e sintomática à colite ulcerativa (EICHELE; KHARBANDA, 2017). O DSS é de fácil desenvolvimento e reprodutibilidade, pode ser realizado em camundongos (C57BL/6NTac, C57BL/6 e BALB/C) e ratos Sprague-Dawley ou Wistar. O agente químico é administrado (2-5%) à água potável em ciclos repetidos que desencadeia um estado de inflamação intestinal crônica ou aguda, dependendo da concentração, frequência e tempo da exposição (RANDHAWA et al., 2014). O DSS ao se ligar a ácidos graxos de cadeia média presentes no cólon do camundongo, induz a disfunção da barreira intestinal por meio da ruptura de membranas celulares, levando à entrada de bactérias luminais e antígenos associados na mucosa e permitindo a disseminação do conteúdo intestinal pró-inflamatório no tecido subjacente (LAROUÏ et al., 2012). O dano tecidual que se segue permite a exposição de células imunes inatas às bactérias comensais acompanhadas por uma resposta imune robusta do tipo Th1 para eliminar patógenos infiltrantes e promover a cicatrização tecidual. Vários tipos de células participam da patogênese da colite induzida por DSS, incluindo células epiteliais

intestinais, CD4 + e CD8 +Linfócitos T, células T reguladoras, neutrófilos e macrófagos, assemelhando-se aos eventos patogênicos na colite humana (GKOUSKOU et al., 2014).

O método de colite induzida por ácido acético foi proposto pela primeira vez em 1978 por MacPherson e Pfeiffer e mostrou-se de fácil aplicabilidade e reprodutibilidade (NOA et al., 2000). A administração intra-retal de ácido acético 3-5% induz colite aguda na parte distal do cólon em ratos, inflamação não transmural caracterizada por aumento da infiltração de neutrófilos no tecido intestinal, necrose maciça das camadas mucosas e submucosas, dilatação vascular, edema e ulceração submucosa (DANESHMAND et al., 2009). Assim sendo, em decorrência da extensa infiltração de neutrófilos e macrófagos, ocorre um desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes, com elevada formação de ânion superóxido e início de uma cascata para a produção de várias espécies reativas, o que resulta em destruição das células epiteliais e comprometimento da barreira intestinal, semelhante aos eventos que ocorrem nas DII em humanos (BITIREN et al., 2010).

2.4.2 Modelos de colite espontânea/geneticamente modificado

Os modelos animais de DII que envolvem manipulação genética podem ser por meio de uma inserção (transgênica) ou a deleção seletiva (knockout) de um gene (OH et al., 2014). Nesses modelos, genes responsáveis por regular o sistema imune sofrem mutações que desencadeiam um estado inflamatório intestinal semelhante à DII humana (GÁLVEZ, COMALADA, XAUS, 2010).

Os animais podem desenvolver colite espontânea por meio da inibição específica de células epiteliais intestinais de NF- κ B, o que resulta em ruptura da integridade epitelial e translocação de bactérias do lúmen para a mucosa, em razão da extensa apoptose de células epiteliais do cólon. Além disso, apresentam expressão reduzida de defensina-3, um peptídeo antimicrobiano produzido principalmente por células epiteliais intestinais especializadas, chamadas Paneth, o que está correlacionado com a predisposição à DII em humanos (WEHKAMP et al., 2006). Adicionalmente, camundongos deficientes em IL-10 podem favorecer o desenvolvimento da colite espontânea devido a intolerância à sua microbiota intestinal, consequentes respostas alteradas a estímulos inflamatórios ou autoimunes (STURLAN et al., 2001; BERG et al., 2002).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o efeito do azeite de oliva no tratamento da colite em estudos experimentais em modelos animais.

3.2 Específicos

- Identificar, selecionar e interpretar artigos que avaliaram o uso do azeite de oliva no tratamento da colite experimental;
- Avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados;
- Sintetizar as evidências sobre o uso do azeite na colite experimental;
- Fornecer direcionamento para novas pesquisas.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégias de pesquisa na literatura

Foi realizada uma revisão sistemática, cuja busca eletrônica foi feita por dois pesquisadores nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus, sem quaisquer restrições quanto ao idioma, com o objetivo de identificar trabalhos de texto completo, publicados até novembro de 2020, que avaliaram a atividade do azeite de oliva na colite experimental. Os estudos foram identificados usando as combinações das seguintes palavras-chave e termos MeSH: ("Gastrointestinal Diseases"[Mesh] OR "gastrointestinal" OR "Colitis" OR "Inflammatory Bowel Diseases") AND ("Olive oil"[Mesh] OR "olive" OR "Olea*" OR "Olive tree" OR "Olea europaea").

4.2 Critérios de elegibilidade e seleção do estudo

Esta revisão sistemática foi realizada com base na disponibilidade dos artigos originais em texto completo. Trabalhos experimentais investigando a associação entre azeite de oliva e DII em algum braço do estudo foram elegíveis para serem incluídos nesta revisão. As publicações foram excluídas da análise se fossem artigos não originais, como resenhas, estudos em humanos, cartas, comentários, publicações repetidas, revisões ou que não estivessem disponíveis na íntegra. Além disso, estudos que avaliaram azeite de oliva enriquecido ou apenas um de seus componentes foram considerados inelegíveis.

4.3 Extração dos dados / Avaliação do risco de viés

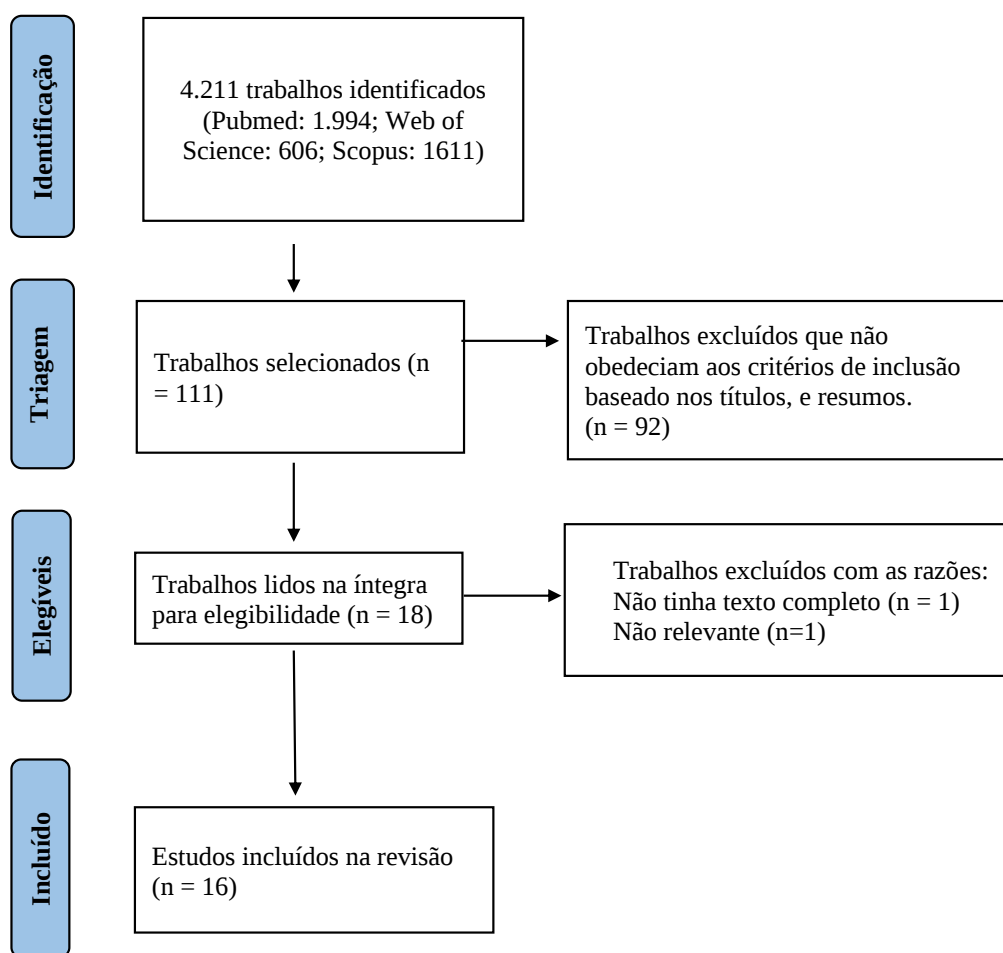
Dois pesquisadores selecionaram os estudos por título/resumo para a escolha dos artigos elegíveis. Um terceiro investigador independente resolveu resultados discordantes entre os dois revisores. As seguintes informações foram extraídas de artigos elegíveis: primeiro autor, data de publicação, animais, modelo experimental, forma de administração, via de administração, dose, momento da intervenção e desfechos. Os dados extraídos foram revisados e confirmados por um terceiro investigador independente. Além disso, uma busca manual de todas as referências de artigos incluídos foi realizada.

O risco de viés estudos foi avaliada usando a ferramenta SYRCLE para estudos experimentais em animais, na qual aborda os seguintes tipos de vieses: viés de seleção, viés de desempenho, viés de atrito, viés de detecção e viés de relatório. Os estudos considerados de risco baixo, alto ou pouco claro de viés (HOOIJMANS et al., 2014).

5 RESULTADOS

Foram encontrados 4.121 estudos, sendo 1.904 no Pubmed, 606 no Web of Science e 1.611 no Scopus. Após a revisão do título, resumo e texto completo foram selecionados 16 trabalhos elegíveis para a revisão sistemática (**Figura 3**). Entre os estudos incluídos, seis avaliaram a atividade do azeite tanto na prevenção quanto no tratamento da colite, para cinco, o momento de intervenção foi no tratamento e três verificaram o efeito do azeite na prevenção da inflamação intestinal.

Figura 3 - Fluxograma de estratégia de busca e processo de seleção de artigos científicos originais.



Fonte: próprio autor.

Os ensaios experimentais foram realizados com camundongos (n=9) e ratos (n=7), sendo o camundongo C57BL/6 o mais utilizado (n=8). O modelo de colite mais utilizado foi por DSS (n=10), além desse foram utilizados os modelos com ácido acético (n=2), DNBS (n=2) e colite espontânea (n=2). A via de administração do azeite foi por via oral em todos os estudos, sendo que em nove estudos o azeite foi misturado na ração dos animais e em sete foi administrado por gavagem na forma pura. As características dos estudos incluídos estão descritas na tabela 1. A busca manual não identificou nenhum artigo relevante nas referências.

Tabela 1 – Resumo dos estudos sobre o uso do azeite de oliva na colite experimental.

Referência	Animais	Modelo	Administração	Dose	Principais resultados
ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED (2014)	Ratos wistar	DNBS	Gavagem	6 mg/kg PC	Não apresentou diferenças significativas sobre o dano colônico, não preveniu ou atenuou a perda de peso, assim como não teve efeito relevante nas enzimas SOD, CAT e GSH-px e nos níveis de MDA.
LEE et al. (2018)	Sprague-Dawley	Ácido acético	Gavagem	2 mL/kg	Preveniu o dano colônico, assim como reduziu os níveis de MDA e MPO. Não teve aumento significativo dos níveis de GSH e SOD.
PARK et al. (2019)	C57BL/6	DSS	Gavagem	200 μ L/dia	Não apresentou diferenças significativas sobre o peso corporal, assim como não reduziu IL-1 β , IL-6, IL-17, nitrotirosina e 8-OHG. Entretanto, diminui TNF- α .
CAMUESCO et al. (2005)	Ratas Wistar	DSS	Ração	4%	Não houve diferenças significativas no IAD, mas o comprimento do cólon foi mantido, reduziu a relação P/C e aumentou os níveis de GSH. Entretanto, aumentou a atividade de MPO, os níveis de TNF- α , fosfatase alcalina e LTB4, mas reduziu iNOS.
SÁNCHEZ-FIDALGO, et al. (2013a)	C57BL/6	DSS	Ração	10%	Houve manutenção do peso corporal, comprimento do cólon, redução do IAD e baixo score histopatológico. Regulação negativa da expressão de MCP-1, TNF- α E PCNA. Assim como, a expressão colônica de proteínas inflamatórias COX-2, iNOS, p53 e JNK, além da regulação positiva de PPAR γ .
NASCIMENTO et al. (2020)	C57BL/6	DSS	Ração	10%	Não apresentou diferenças significativas sobre o IAD e score histopatológico. Houve aumento da expressão IL-1 β e iNOS.
SÁNCHEZ-FIDALGO et al. (2013b)	C57BL/6	DSS	Ração	10%	Reduziu a perda de peso e o IAD, baixa pontuação histológica. Reduziu a expressão de TNF- α e MCP-1, assim como reduziu p53, JNK, iNOS e COX-2. Não houve diferença para ERK e PPAR γ . Aumento I κ B α , com consequente aumento de NF κ B.
BIGAGLI et al. (2019)	HLAB27	Colite espontânea	Ração	10%	Não houve diferença no peso corporal e score histopatológico. Além disso, aumentou a expressão de iNOS, COX-2 e TNF-alfa.

(continua)

Tabela 2 – Resumo dos estudos sobre o uso do azeite de oliva na colite experimental.

Referência	Animais	Modelo	Administração	Dose	Principais resultados
HEGAZI et al. (2006)	camundongos IL10 -/-	Colite espontânea	Ração	7%	O grupo tratado apresentou baixa pontuação histopatológica e houve redução da expressão de COX-2.
CARIELLO et al. (2020)	C57BL/6	DSS	Gavagem		Houve redução do sangramento retal, da perda de peso e diminuiu a permeabilidade intestinal. O grupo tratado teve baixo score histopatológico e regulação negativa de IL-1 β , TGF- β e IL-6.
SÁNCHEZ-FIDALGO et al. (2010)	C57BL/6	DSS	Ração	/10/100g de dieta	Reduziu o sangramento retal e IAD, mas não houve diferença quanto ao peso corporal e relação P/C. Reduziu β -catenina e adenocarcinomas e displasia de alto grau, a expressão de TNF- α , IL-6 e IFN- γ . Não houve diferença para P53, COX-2, iNOS e PGES-1.
TAKASHIMA et al. (2014)	Sprague-Dawley	DSS	Ração	5%	O grupo tratado aumentou o peso, reduziu o IAD e tiveram menor encurtamento do cólon. Ademais, houve redução do infiltrado leucocitário e baixa pontuação histopatológica. Como também, redução de TNF- α , IL-1 β , IL-6, STAT3 e pSTAT3, COX-2 e iNOS, além da PCNA e aumento da caspase-3 clivada.
SÁNCHEZ-FIDALGO et al. (2012)	C57BL/6	DSS	Ração	10%	Reduziu o sangramento retal, IAD e o grupo tratado teve menor perda de peso, mas não houve diferença na relação P/C. Também reduziu o grau de infiltração leucocitária e teve baixa pontuação histopatológica. Não houve diferença de IL-1 β , os níveis de TNF- α foram mantidos e houve aumento de IL-10. Reduziu ativação da p38 MAPK, mas não da iNOS e COX-2.
HYDER (2019)	C57BL/6	DSS	Ração	20%	Os animais tratados tiveram menor perda de peso corporal, IAD, regulação negativa de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e aumento do PGlyRP3.
TANIDEH et al. (2020)	Sprague-Dawley	ácido acético	Gavagem	5ml	Reduziu a perda de peso corporal, os níveis de MDA, MPO e da IL-1 β .

(continuando)

Tabela 3 – Resumo dos estudos sobre o uso do azeite de oliva na colite experimental. (conclusão)

Referência	Animais	Modelo	Administração	Dose	Principais resultados
HASSAN; HASSAN, 2018	BALB / c	DSS	Gavagem	1ml/kg PC	Em relação a perda de peso e IAD não diferiu, mas foi mantido o comprimento do cólon e houve redução do score histopatológico. Ademais, o grupo tratado teve expressão moderada EGFR.

CAT: catalase; COX: Ciclooxygenase; DNBS: ácido 2,4-dinitrobenzeno sulfônico; DSS: dextrano sulfato de sódio; GSH-px: glutathione peroxidase; GSH: glutathione; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ERK: quinase regulada por sinal extracelular; IL: interleucina; IAD: índice de atividade da doença; iNOS: óxido nítrico-sintase induzível; IFN- γ : interferon-gama; I κ B- α : inibidor do fator de transcrição nuclear kappa B alfa; JNK: c-jun n-terminal quinase; LTB4: leucotrieno B4; MDA: malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; NF- κ B: nuclear fator κ B; 8-OHG: 8-hidroxiguanosina; PGE2: prostaglandina E2; p38: quinase p38 fosforilada; PGlyRP3: proteína de reconhecimento do peptidoglicano; MCP1: proteína quimioatraente de monócitos 1; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama; SOD: superóxido dismutase; TNBS: ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; TGF- β : fator de transformação do crescimento beta.

Fonte: próprio autor.

5.1 Efeito do azeite de oliva na avaliação clínica

O Índice de Atividade da Doença (IAD), o qual considera os parâmetros de perda de peso, consistência das fezes e presença de sangue na região perianal, foi relatado em nove estudos. Destes, duas pesquisas reportaram que a administração do azeite de oliva não reduziu o score IAD (CAMUESCO et al., 2005; DE PAULA DO NASCIMENTO et al., 2020). Enquanto que, sete artigos apresentaram efeito significativo (HASSAN; HASSAN, 2018; HYDER, 2019; SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2010a, 2013; SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012, 2013; TAKASHIMA et al., 2014). Treze estudos evidenciaram a eficácia do azeite de oliva sobre o peso corporal dos animais, sendo que seis trabalhos mostraram não haver diferença significativa entre os grupos (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014; BIGAGLI et al., 2019; HASSAN; HASSAN, 2018; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2010a). Em cinco experimentos, a perda de peso foi significativamente menor no grupo tratado (CARIELLO et al., 2020; HYDER, 2019; SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2013; SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012; TANIDEH et al., 2020). Em dois estudos, houve manutenção e ganho de peso corporal, respectivamente (SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2013; TAKASHIMA et al., 2014).

5.2 Efeito do azeite de oliva na avaliação morfológica

O encurtamento e espessamento da parede do cólon é comum na colite, desta forma, a relação Peso/Comprimento (P/C) é um parâmetro importante para avaliar a inflamação intestinal. Quatro trabalhos avaliaram o efeito do azeite de oliva na relação P/C, metade observou que o azeite foi capaz de reduzir a relação P/C (CAMUESCO et al., 2005;

SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2013), enquanto que nos outros dois não houve diferença significativa (SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2010a; SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012). A eficácia do azeite de oliva no comprimento somente do cólon foi realizada em dois estudos, e em um deles foi mantido o comprimento (HASSAN; HASSAN, 2018), enquanto no outro, houve encurtamento, mas foi menor no grupo tratado com azeite (TAKASHIMA et al., 2014).

5.3 Efeito do azeite de oliva nos parâmetros de estresse oxidativo

Os níveis de malondialdeído (MDA), produto secundário do processo de peroxidação lipídica, foram investigados em três estudos. Destes, dois relataram a redução da concentração de MDA (LEE et al., 2018; TANIDEH et al., 2020), enquanto que (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014) observaram que o azeite não alterou os níveis MDA.

Três estudos relataram o efeito do azeite de oliva no sistema antioxidante enzimático endógeno, o qual é responsável por neutralizar o estresse oxidativo na mucosa intestinal. Um trabalho avaliou apenas a enzima glutathione peroxidase, havendo aumento da atividade da enzima (CAMUESCO et al., 2005), outro estudo foi quantificado as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, mas o azeite não foi eficaz em aumentar os níveis destas (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014). Da mesma forma, (LEE et al., 2018) não observaram efeitos sobre as enzimas glutathione peroxidase e superóxido dismutase.

Além disso, três trabalhos avaliaram a atividade da mieloperoxidase (MPO), enzima derivada de leucócitos que catalisa a formação de espécies reativas oxidantes. A capacidade do azeite de oliva de reduzir a atividade da MPO foi relatada em dois estudos (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014; TANIDEH et al., 2020), enquanto que, contraditoriamente, (CAMUESCO et al., 2005) reportaram aumentou a atividade da enzima no grupo tratado.

5.4 Efeito do azeite de oliva nos mediadores de inflamatórios do cólon

A análise da expressão colônica de genes inflamatórios foi realizado em cinco estudos. (CARIELLO et al., 2020) obtiveram como resultado da administração do azeite de oliva a regulação negativa na expressão de genes inflamatórios como interleucina 1 beta (IL-1 β), fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e interleucina 6 (IL-6). Em consonância, outro estudo também mostrou diminuição dos genes IL-1 β , IL-6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no grupo tratado com azeite (HYDER, 2019). Ademais, outros dois estudos encontraram resultados semelhantes, com redução da expressão de proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) e TNF- α (SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2013; SÁNCHEZ-

FIDALGO, Susana et al., 2013). Entretanto, no trabalho de (BIGAGLI et al., 2019) houve aumento da expressão do óxido nítrico sintase induzível (iNOS), Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e TNF- α .

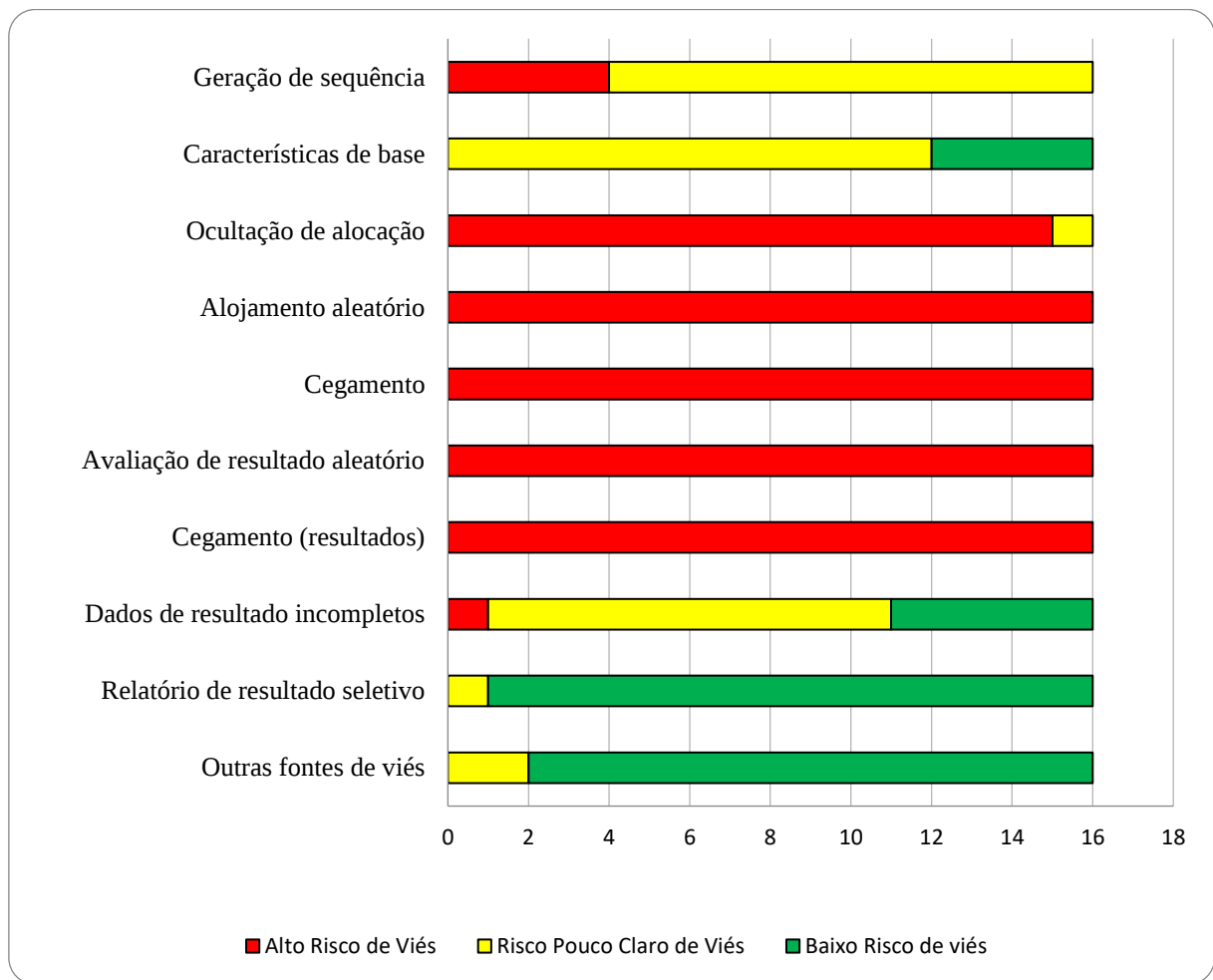
A análise de citocinas colônicas foi avaliada em seis estudos, sendo que em três os grupos tratados com azeite apresentaram aumento de TNF- α , IL-1 β e do NF-kB (CAMUESCO et al., 2005; DE PAULA DO NASCIMENTO et al., 2020; SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2013), respectivamente. Enquanto que no trabalho de (SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2010a) o azeite foi capaz de reduzir TNF- α , IL-6 e Interferon-gama (IFN- γ), assim como no estudo de (TANIDEH et al., 2020) houve diminuição de IL-1 β . Entretanto, um artigo relatou que não houve diferença de IL-1 β , os níveis de TNF- α foram mantidos e IL-10 aumentou (SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012).

5.5 Efeito do azeite de oliva na avaliação histológica

O efeito do azeite de oliva no dano colônico foi avaliado em doze estudos. Em quatro, os autores não encontraram diferença significativa na pontuação do score histopatológico dos animais tratados com azeite e o grupo controle (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014; BIGAGLI et al., 2019; DE PAULA DO NASCIMENTO et al., 2020; HASSAN; HASSAN, 2018)). Em contrapartida, sete estudos relataram a redução da pontuação histopatológica, significando poucos sinais de inflamação no tecido colônico (CARIELLO et al., 2020; HEGAZI et al., 2006; SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al., 2013; SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012, 2013; TAKASHIMA et al., 2014).

5.6 Análise do risco de viés

O risco de viés foi avaliado com a ferramenta SYRCLE, a maioria dos estudos apresentaram alto risco, sendo que em todos os trabalhos 4 itens da ferramenta, os quais correspondem aos vieses de desempenho e de detecção não foram relatados. As características gerais dos estudos estão descritas na figura 4.

Figura 4. Avaliação de Risco de Viés

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática abordou de forma ampla os achados da literatura em estudos pré-clínicos tendo por hipótese que a administração de azeite de oliva melhora parâmetros relacionados à progressão da colite em animais. Nos estudos abordados pôde-se observar expressiva variedade de modelos experimentais, sendo o azeite administrado por via oral (gavagem ou ração). Em geral, os diversos trabalhos avaliaram diferentes aspectos da colite, tais como estresse oxidativo, mediadores inflamatórios e dano tecidual, nos quais a administração de azeite apresentou efeitos diversos (Tabela 1).

A partir de estudos prévios, sabe-se que a patogênese das doenças inflamatórias intestinais, tais como a colite, envolve dano à mucosa intestinal, com consequente ativação de cascatas de inflamação, contribuindo para o dano tecidual e à produção de EROs, que são compostos eletronicamente instáveis, destacando-se o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o que compromete a função de barreira intestinal (GINER et al., 2011; RYAN UNGARO, SAURABH MEHANDRU, PATRICK B ALLEN, LAURENT PEYRIN-BIROULET, 2016; TATIYA-APHIRADEE; CHATUPHONPRASERT; JARUKAMJORN, 2019). Esse aumento de EROs é atribuído à infiltração de leucócitos polimorfonucleares e mononucleares no tecido intestinal (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014). De acordo com os resultados dos modelos experimentais de colite, o azeite de oliva foi capaz reduzir o impacto do processo inflamatório, citocinas inflamatórias e marcadores do estresse oxidativo (SÁNCHEZ-FIDALGO et al., 2013b; TAKASHIMA et al., 2014).

Resultados *in vitro* sustentam a hipótese de que compostos fenólicos podem agir diretamente nas células epiteliais, modulando a liberação de citocinas após estímulo inflamatório (VEZZA et al., 2017). As citocinas desempenham função essencial, principalmente na sinalização das células imunes, estimulando, portanto, a produção de outros mediadores pró-inflamatórios e propagando a inflamação (TATIYA-APHIRADEE; CHATUPHONPRASERT; JARUKAMJORN, 2019). Dentre essas citocinas, o $TNF-\alpha$ desempenha papel-chave na imunopatogênese da colite. Na fase ativa da doença, a produção de $TNF-\alpha$ pelos macrófagos, fibroblastos e células T, é aumentada significativamente. O hidroxitirosol, um dos principais compostos fenólicos presentes no azeite de oliva extravirgem, demonstrou importante atividade *in vitro* frente à ação do $TNF-\alpha$, reduzindo a expressão de diversas moléculas pró-inflamatórias (SCODITTI et al., 2019). Neste sentido, estudos pré-clínicos analisados nesta revisão demonstram que animais alimentados com ração contendo 5 - 10% de azeite de oliva é capaz de suprimir a expressão de citocinas inflamatórias como IL-1 β ,

IL-6, TNF- α , TGF- β e IFN- γ (CARIELLO et al., 2020; SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2013; TAKASHIMA et al., 2014).

Os polifenóis podem atuar em diversas vias relacionadas com a inflamação, tais como a via das MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*) e da via dependente do ácido aracdônico (KHAN et al., 2019). As MAPKs compreendem um grupo de proteínas quinase serina/treonina (JNKs, ERK-1/2 e p38) que são ativadas por estresse, mitógenos e fatores de crescimento, estando envolvidas na expressão de vários genes de proteínas inflamatórias, tais como TNF- α , iNOS e COX-2 (APARICIO-SOTO et al., 2017). Em relação à via dependente do ácido aracdônico, os polifenóis podem inibir as isoenzimas COX e LOX (Cicloxigenase e lipoxigenase, respectivamente). Estas, quando disponíveis, reagem com o ácido aracdônico, produzindo mediadores lipídicos (prostaglandinas e tromboxanos A₂) que contribuem para o processo inflamatório, sendo assim potencial alvo terapêutico (KHAN et al., 2019). Estes achados estão consoantes com o estudo feito por (SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al., 2012), no qual os animais colíticos tratados com dieta rica em azeite de oliva (10%) apresentaram redução a expressão de iNOS e COX-2, possivelmente pela supressão p38 MAPK.

A composição química do azeite, marcada pela presença de ácidos graxos monoinsaturados (98-99%) e compostos minoritários (1-2%), destacando-se os compostos fenólicos, os quais têm sido relacionados à redução do risco associado ao desenvolvimento de diversas doenças, pode desempenhar relevante função reparadora e/ou protetora em quadros de doenças inflamatórias (GINER et al., 2011). Os compostos fenólicos são reconhecidos pela expressiva ação antioxidante e anti-inflamatória, destacando-se como potenciais alternativas terapêuticas nas doenças autoimunes (KHAN et al., 2019). No azeite de oliva, o hidroxitirosol, o tirosol e a oleuropeína apresentam-se em maiores quantidades, os quais são potentes redutores de EROs e atuam como componentes anti-inflamatórios (ROBLES-ALMAZAN et al., 2018). O pré-tratamento com a dose de 2 mL/kg de azeite de oliva aumentou ligeiramente as atividades das enzimas antioxidantes e reduziu significativamente o dano inflamatório e a peroxidação lipídica, identificado pelo decréscimo dos níveis de MPO e MDA, respectivamente (LEE et al., 2018). Além disso, (CAMUESCO et al., 2005) verificaram que a dieta à base azeite de oliva (4%) restaurou os níveis de GSH, corroborando suas propriedades antioxidantes.

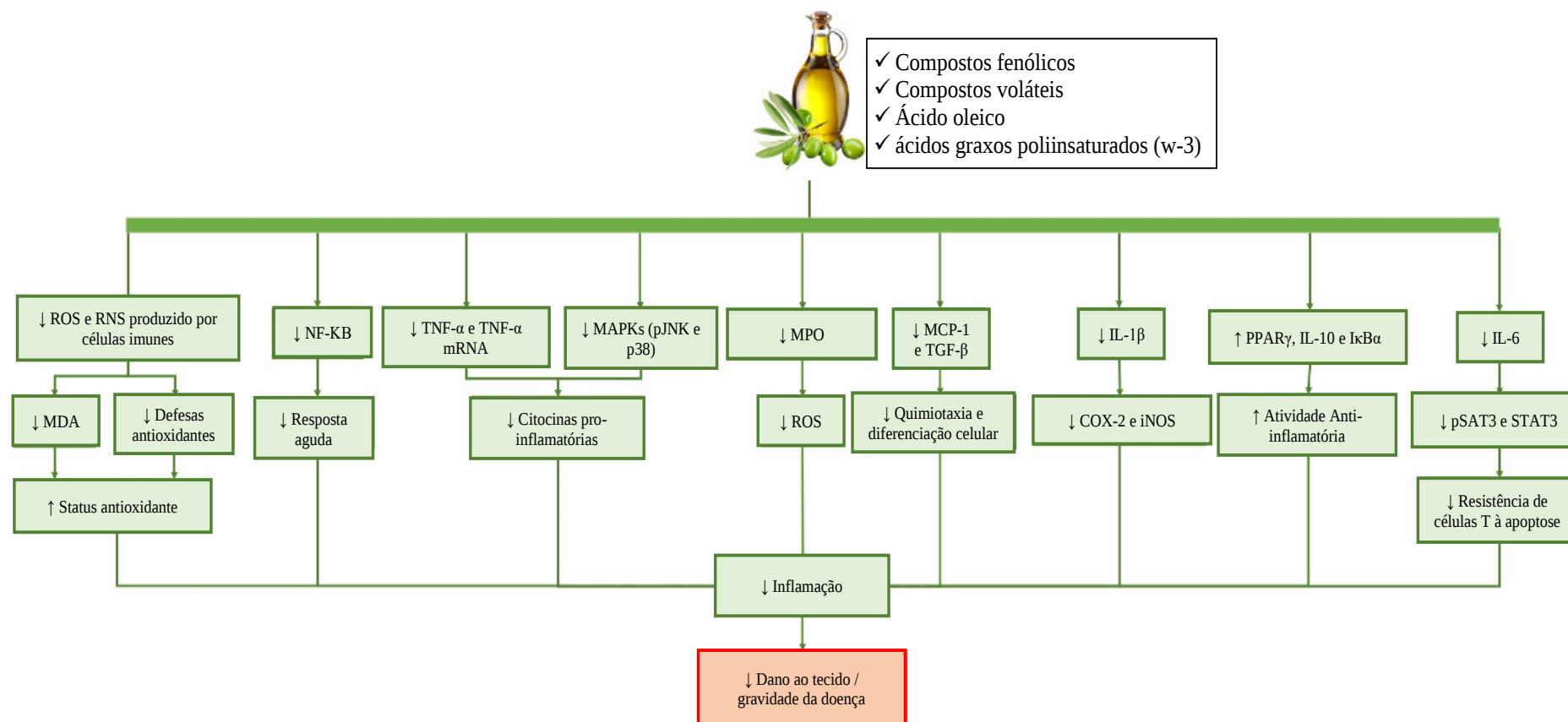
O azeite é o principal alimento-fonte de ácido graxo oleico, pertencente à família ômega 9, sendo um AGM que proporciona diversos benefícios à saúde (ROMANI et al., 2019). Destaca-se que diversos ácidos graxos atuam, direta ou indiretamente, em processos inflamatórios, inclusive na expressão gênica (ROCHA; BRESSAN; HERMSDORFF, 2017). Assim sendo, também foi verificado que, na colite experimental em ratos, o azeite regula

negativamente a expressão gênica de IL-1 β , IL-6, TGF- β e TNF- α (CARIELLO et al., 2020; HYDER, 2019).

Em suma, esses efeitos do azeite de oliva podem estar relacionados à ação antioxidante dos compostos fenólicos, atuando contra EROs; reduzindo, conseqüentemente, a expressão de TNF- α , observada em diversos estudos analisados (figura 5).

Entretanto, esses achados são conflitantes, como demonstrado em um estudo experimental de colite utilizando 6 mg/kg de peso corporal de azeite de oliva, o qual não apresentou resultados positivos nos parâmetros clínicos, assim como não teve efeito relevante sobre as enzimas SOD, CAT e GSH-px e na redução dos níveis de MDA (ABU-GHARBIEH; BAYOUMI; AHMED, 2014). Em consonância, (CAMUESCO et al., 2005) constataram que no grupo tratado houve aumento da MPO, dos níveis de TNF- α , da fosfatase alcalina e de LTB₄, apesar de reduzir iNOS. Ressalta-se, nesses casos, que a grande variabilidade de modelos adotados, quantidade de azeite de oliva empregada e as distintas espécies de roedores à disposição influenciam significativamente os resultados obtidos, o que pode explicar algumas discrepâncias.

Figura 5 - Potenciais mecanismos de ação do azeite de oliva nas doenças inflamatórias intestinais.



ROS: espécies reativas de oxigênio; RNS: espécies reativas de nitrogênio; NF-κB: fator nuclear kappa B; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; MAPK: proteína quinase ativada por mitogênio; pJNK: cinase N-terminal c-Jun fosforilada; p38: quinase p38 fosforilada; MPO: mieloperoxidase; MCP-1: proteína-1 quimioatraente de monócito; TGF-β: fator transformador de crescimento beta; IL-1β: interleucina 1 beta; PPARγ: receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma; IL-10: interleucina 10; IκBα: inibidor kappa B-alfa; IL-6: interleucina 6; MDA: malondialdeído; COX-2: ciclooxigenase; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição. Marcas: aumentar (↑), diminuir (↓).

Fonte: próprio autor.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os trabalhos analisados, o azeite de oliva apresenta efeito potencialmente benéfico no tratamento da colite experimental. Esses resultados são observados, possivelmente, em razão das atividades antioxidante e anti-inflamatória, o que melhora os parâmetros clínicos, dano histológico, aumenta o sistema de defesa antioxidante e modula a expressão de mediadores inflamatórios. Entretanto, os trabalhos incluídos apresentaram alto risco de viés, o que impossibilita realizar inferências acerca da real eficácia da intervenção. Dessa forma, mais estudos pré-clínicos que apresentem de forma adequada todas as etapas e medidas de resultado homogêneas devem ser realizados com o intuito de melhor conhecer os mecanismos de ação e determinar a quantidade adequada de azeite que apresente efeitos satisfatórios, para que possa sustentar trabalhos clínicos com maior assertividade e, no futuro, o azeite possa ser utilizado de forma segura como tratamento auxiliar das DII em humanos a partir de sua inclusão no hábito alimentar.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, Clara; MEDZHITOV, Ruslan. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1729–1737, 2011.
- ABU-GHARBIEH, Eman; BAYOUMI, Fatehia A.; AHMED, Naglaa G. **Alleviation of antioxidant defense system by ozonized olive oil in DNBS-induced colitis in rats. Mediators of Inflammation**. [S.l: s.n.], 2014
- ALLUÉ, I Polanco. Microbiota y enfermedades gastrointestinales. **Anales de Pediatría**, v. 83, n. 6, p. 6–10, 2015.
- ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. April, p. 205–217, 2015.
- ANGELONI, Cristina et al. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, p. 1–27, 2017.
- APARICIO-SOTO, Marina et al. Naturally occurring hydroxytyrosol derivatives: hydroxytyrosyl acetate and 3,4-dihydroxyphenylglycol modulate inflammatory response in murine peritoneal macrophages. Potential utility as new dietary supplements. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 3, p. 836–846, 28 jan. 2015.
- The phenolic fraction of extra virgin olive oil modulates the activation and the inflammatory response of T cells from patients with systemic lupus erythematosus and healthy donors. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 8, p. 1–9, 2017.
- BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BAUMGART, Daniel C; SANDBORN, William J. Crohn's Disease. **Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–605, 3 nov. 2012.
- BERG, D. J. et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. **Gastroenterology**, v.123, p. 1527-42, 2002.
- BIGAGLI, Elisabetta et al. Dietary extra-virgin olive oil polyphenols do not attenuate colon inflammation in transgenic HLAB-27 rats but exert hypocholesterolemic effects through the modulation of HMGCR and PPAR- α gene expression in the liver. **Lifestyle Genomics**, v. 11, n. 2, p. 99–108, 2019.
- BISCHOFF, Stephan C et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. **BMC Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 189, 18 dez. 2014.
- BITIREN et al. Protective effects of selenium and vitamin E combination on experimental colitis in blood plasma and colon of rats. **Biol Trace Elem Res.**, 136(1):87-95, 2010.
- BORZÌ, Antonio Maria et al. Olive Oil Effects on Colorectal Cancer. **Nutrients**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2019.
- CAMUESCO, Desirée et al. Dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, attenuates colonic inflammation in rats with DSS-induced colitis. **Journal of Nutrition**, v. 135, n. 4, p. 687–694, 2005.

- CÁRDENO, A. et al. Extra virgin olive oil polyphenolic extracts downregulate inflammatory responses in LPS-activated murine peritoneal macrophages suppressing NFκB and MAPK signalling pathways. **Food & function**, v. 5, n. 6, p. 1270–1277, 2014.
- CARIELLO, Marica et al. **Extra-virgin olive oil from apulian cultivars and intestinal inflammation. Nutrients**. [S.l: s.n.], 2020
- CORRIDONI, Daniele; ARSENEAU, Kristen O.; COMINELLI, Fabio. Inflammatory bowel disease. **Immunology Letters**, v. 161, n. 2, p. 231–235, 2014.
- Daneshmand, A. et al. Protective Effects of Lithium on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. **Dig Dis Sci**, 1901–1907, 2009.
- DE LANGE, Katrina M; BARRETT, Jeffrey C. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. **Journal of autoimmunity**, v. 64, p. 91–100, nov. 2015.
- DE MATTOS, Bruno Rafael Ramos et al. Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1–11, 2015.
- DE PAULA DO NASCIMENTO, Roberto et al. Extra virgin olive oil and flaxseed oil have no preventive effects on DSS-induced acute ulcerative colitis. **Nutrition**, v. 74, p. 1–10, 2020.
- DEPLANCKE, B; GASKINS, H R. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. **The American journal of clinical nutrition**, v. 73, n. 6, p. 1131S–1141S, jun. 2001.
- DIESTEL, C; SANTOS, Mariana C dos; ROMI, Marcela D. Tratamento Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. Ano 11, n. Outubro/Dezembro, p. 52–58, 2012.
- DURCHSCHEIN, Franziska et al. 2016 Inflammatory Bowel Disease : Global view Diet therapy for inflammatory bowel diseases : the established and the new. v. 22, n. 7, p. 2179–2194, 2016.
- DUTTA, Amit Kumar; CHACKO, Ashok. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1088–100, 21 jan. 2016.
- Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. **World J Gastroenterol**. 2017;23(33):6016-6029.
- ERRIDGE, Clett et al. The induction of colitis and ileitis in mice is associated with marked increases in intestinal concentrations of stimulants of TLRs 2, 4, and 5. **PloS one**, v. 5, n. 2, p. e9125, 2 jan. 2010.
- FARRELL, Richard J; LAMONT, J.Thomas. Microbial factors in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 41–62, mar. 2002.
- FAVA, Francesca; DANESE, Silvio. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 5, p. 557–566, 2011.

FERNANDES, João et al. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. **Nutrition**, v. 69, 2020.

FITÓ, M. et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: A randomized, crossover, controlled, clinical trial. **Atherosclerosis**, v. 181, n. 1, p. 149–158, 2005.

FORD, a. C.; MOAYYEDI, P.; HANAUER, S. B. Ulcerative colitis. **Bmj**, v. 346, n. feb05 2, p. f432–f432, 2013.

FRAGA, César G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food and Function**, v. 10, n. 2, p. 514–528, 2019.

FREEMAN, Hugh James. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 31–6, 7 jan. 2014.

GÁLVEZ, J. COMALADA, M.; XAUS, J. Prebiotics and Probiotics in Experimental Models of Rodent Colitis: Lessons in Treatment or Prevention of Inflammatory Bowel Diseases. In: Ronald Ross Watson and Victor R. Preedy, editors, *Bioactive Foods in Promoting Health*. Oxford: Academic Press, 2010, pp. 589-610. ISBN: 978-0-12- 374938-3.

GEREMIA, Alessandra et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 1, p. 3–10, 2014.

GHORESCHI, Kamran et al. Generation of pathogenic TH17 cells in the absence of TGF- β signalling. **Nature**, v. 467, n. 7318, p. 967–971, 21 out. 2010.

GINER, Elisa et al. Oleuropein ameliorates acute colitis in mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 24, p. 12882–12892, 2011.

GITTER, Alfred H. et al. Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: Characterization and quantification by electrophysiological imaging. **Gastroenterology**, v. 121, n. 6, p. 1320–1328, dez. 2001.

GORZYNIK-DEBICKA, Monika et al. Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, 2018.

Gkouskou, K. K. et al. The gut microbiota in mouse models of inflammatory bowel disease. **Front.Cell. Infect. Microbiol**, 4:28, 2014.

HANSSON, Gunnar C.; JOHANSSON, M. E V. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. **Gut Microbes**, v. 1, n. 1, p. 51–54, 2010.

HARLAN, W. R.; MEYER, A.; FISHER, J. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. **North Carolina Medical Journal**, v. 77, n. 3, p. 198–201, 1 maio 2016.

HASSAN, Snur M.A.; HASSAN, Ali Hussein. The possibility of using Shogaol for treatment of ulcerative colitis. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 21, n. 9, p. 943–949, 2018.

HEGAZI, Refaat A.F. et al. Dietary fatty acids modulate chronic colitis, colitis-associated colon neoplasia and COX-2 expression in IL-10 knockout mice. **Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 275–282, 2006.

HOOIJMANS, Carlijn R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HU, Jianzhong; PETER, Inga. Evidence of expression variation and allelic imbalance in Crohn's disease susceptibility genes NOD2 and ATG16L1 in human dendritic cells. **Gene**, v. 527, n. 2, p. 496–502, 25 set. 2013.

HYDER, Ayman. PGlyRP3 concerts with PPAR γ to attenuate DSS-induced colitis in mice. **International Immunopharmacology**, v. 67, n. October 2018, p. 46–53, 2019.

INCANI, Alessandra et al. Extra virgin olive oil phenolic extracts counteract the pro-oxidant effect of dietary oxidized lipids in human intestinal cells. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 90, p. 171–180, 1 abr. 2016.

JOSTINS, Luke et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119–24, 1 nov. 2012.

Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**. 2007;13(42):5581-5593.

KHAN, Haroon et al. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 7, p. 647–657, 2019.

Laroui H, Ingersoll SA, Liu HC, et al. Dextran sodium sulfate (DSS) induces colitis in mice by forming nano-lipocomplexes with medium-chain-length fatty acids in the colon. **PLoS One**. 2012;7(3):e32084.

LEE, Wei Ting et al. **Camellia Oil (Camellia oleifera Abel.) Modifies the Composition of Gut Microbiota and Alleviates Acetic Acid-Induced Colitis in Rats**. [S.l: s.n.], 2018. v. 66.

LEGAKI, Evangelia; GAZOULI, Maria. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. **World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics**, v. 7, n. 1, p. 112–125, 6 fev. 2016.

LI, Jing et al. Regulation of IL-8 and IL-1 β expression in Crohn's disease associated NOD2/CARD15 mutations. **Human molecular genetics**, v. 13, n. 16, p. 1715–25, 15 ago. 2004.

LOH, Gunnar; BLAUT, Michael. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. **Gut microbes**, v. 3, n. 6, p. 544–55, jan. 2012.

LOZANO-CASTELLÓN, Julián et al. Health-promoting properties of oleocanthal and oleacein: Two secoiridoids from extra-virgin olive oil. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 60, n. 15, p. 2532–2548, 21 ago. 2020.

MACFARLANE, S. et al. Chemotaxonomic Analysis of Bacterial Populations Colonizing the Rectal Mucosa in Patients with Ulcerative Colitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 12, p. 1690–1699, 15 jun. 2004.

MacPHERSON, B. R.; PFEIFFER, C. J. Experimental production of diffuse colitis in rats. **Digestion**. v. 17, p. 135-50, 1978.

MALIK, Talha A. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. **The Surgical clinics of North America**, v. 95, n. 6, p. 1105–22, dez. 2015.

MARCELINO, Gabriela et al. Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6722810/>.

MATRICON, Julien; BARNICH, Nicolas; ARDID, Denis. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Self/nonself**, v. 1, n. 4, p. 299–309, 2010.

MCGOVERN, Dermot P B et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. **Human molecular genetics**, v. 14, n. 10, p. 1245–50, 15 maio 2005.

MIR, Hina et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1860, n. 4, p. 765–774, 2016.

MOURA, Fabiana Andréa et al. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? **Redox Biology**, v. 6, p. 617–639, 2015.

NEURATH, M. F. et al. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. **Journal of Nature Medicines**, v. 2, p.998– 1004, 1996.

NG, Shiow Fern; TAN, Leong Seng; BUANG, Fhataheya. Transdermal anti-inflammatory activity of bilayer film containing olive compound hydroxytyrosol: physical assessment, in vivo dermal safety and efficacy study in Freund's adjuvant-induced arthritic rat model. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 1, p. 108–119, 2017.

NIKOU, Theodora et al. Comparison survey of EVOO polyphenols and exploration of healthy aging-promoting properties of oleocanthal and oleacein. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 125, p. 403–412, 1 mar. 2019.

PANG, Kok Lun; LUMINTANG, Johanna Nathania; CHIN, Kok Yong. Thyroid-modulating activities of olive and its polyphenols: A systematic review. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–14, 2021.

PARK, Jin Sil et al. Cottonseed oil protects against intestinal inflammation in dextran sodium sulfate-induced inflammatory bowel disease. **Journal of Medicinal Food**, v. 22, n. 7, p. 672–679, 2019.

PAVLICK, Kevin P et al. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease^{1,2}. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, n. 3, p. 311–322, 2002.

PIECHOTA-POLANCZYK, Aleksandra; FICHNA, Jakub. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 387, n. 7, p. 605–20, jul. 2014.

PINHO, Mauro. A Biologia Molecular das Doenças Inflamatórias Intestinais Molecular Biology of Inflammatory Bowel Diseases. v. 28, 2008.

- RANDHAWA, P. K. et al. A Review on Chemical-Induced Inflammatory Bowel Disease Models in Rodents. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 18: 279-288, 2014.
- ROBLES-ALMAZAN, María et al. Hydroxytyrosol: Bioavailability, toxicity, and clinical applications. **Food Research International**, v. 105, n. November 2017, p. 654–667, 2018.
- ROCHA, Daniela Mayumi; BRESSAN, Josefina; HERMSDORFF, Helen Hermana. **The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. Sao Paulo Medical Journal.** [S.l: s.n.], , 2017
- RODRIGUEZ-BORES, Lorena et al. Novel genetic markers in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 13, n. 42, p. 5560–70, 14 nov. 2007.
- RODRÍGUEZ-LÓPEZ, Paloma et al. Structure–biological activity relationships of extra-virgin olive oil phenolic compounds: Health properties and bioavailability. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 1–17, 2020.
- ROMANI, Annalisa et al. Health effects of phenolic compounds found in extra-virgin olive oil, by-products, and leaf of *olea europaea* L. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019.
- RYAN UNGARO, SAURABH MEHANDRU, PATRICK B ALLEN, LAURENT PEYRIN-BIROULET, and Jean- Frédéric Colombel. Ulcerative Colitis. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2016.
- SÁNCHEZ-FIDALGO, S. et al. Dietary unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil supplementation attenuates acute ulcerative colitis in mice. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 572–581, 2013.
- Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 663–673, 2010a.
- Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 29, n. 5, p. 663–673, out. 2010b.
- SÁNCHEZ-FIDALGO, Susana et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 7, p. 1401–1413, 2013.
- Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. **European Journal of Nutrition**, v. 51, n. 4, p. 497–506, 2012.
- SARTOR, R Balfour. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology**, v. 3, n. 7, p. 390–407, jul. 2006.
- SCODITTI, Egeria et al. Hydroxytyrosol modulates adipocyte gene and mirna expression under inflammatory condition. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 1–29, 2019.
- SERRA, Gessica et al. Olive oil polyphenols reduce oxysterols -induced redox imbalance and pro-inflammatory response in intestinal cells. **Redox Biology**, v. 17, p. 348, 1 jul. 2018.
- SERVILI, Maurizio; MONTEDORO, Gian Francesco. Contribution of phenolic compounds to virgin olive oil quality. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 104, n. 9–10, p. 602–613, 2002.

- SHEN, Xiuyun et al. The Toll-like Receptor 4 D299G and T399I Polymorphisms Are Associated with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. **Digestion**, v. 81, n. 2, p. 69–77, 9 jan. 2010.
- SINGH, Joy Carmelina Indira et al. Toll-like receptor-mediated responses of primary intestinal epithelial cells during the development of colitis. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 288, n. 3, p. G514-24, 7 mar. 2005.
- STEYERS, Curtis M; MILLER, Francis J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 7, p. 11324–49, 2014.
- STROBER, Warren; FUSS, Ivan; MANNON, Peter. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 3, p. 514–21, mar. 2007.
- STURLAN et al. Interleukin-10-deficient mice and inflammatory bowel disease associated cancer development. **Carcinogenesis**, v. 22, 2001.
- SWIDSINSKI, Alexander et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. **Gut**, v. 56, n. 3, p. 343–50, mar. 2007.
- TAKASHIMA, Toru et al. Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 25, n. 2, p. 186–192, 2014.
- TAKEDA, Kiyoshi; AKIRA, Shizuo. Toll-like receptors in innate immunity. **International immunology**, v. 17, n. 1, p. 1–14, 1 jan. 2005.
- TAMURA, Atsushi; TSUKITA, Sachiko. Paracellular barrier and channel functions of TJ claudins in organizing biological systems: Advances in the field of barriology revealed in knockout mice. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 36, p. 177–185, 2014.
- TANIDEH, Nader et al. Protection by pure and genistein fortified extra virgin olive oil, canola oil, and rice bran oil against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. **Food and Function**, v. 11, n. 1, p. 860–870, 2020.
- TATIYA-APHIRADEE, Nitima; CHATUPHONPRASERT, Waranya; JARUKAMJORN, Kanokwan. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 1–10, 2019.
- VEZZA, Teresa et al. Flavonoids in Inflammatory Bowel Disease: A Review. **Nutrients**, v. 8, n. 4, 2016.
- Immunomodulatory properties of *Olea europaea* leaf extract in intestinal inflammation. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 10, p. 1–9, 2017.
- WALLACE, Kori L et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 6–21, 7 jan. 2014.
- Wehkamp, J. et al. Paneth cell antimicrobial peptides: Topographical distribution and quantification in human gastrointestinal tissues. **FEBS Lett.** 580, 5344–5350, 2006.
- WENZEL, Ulf A et al. CD103⁺ CD11b⁺ Dendritic Cells Induce Th17 T Cells in Muc2-Deficient Mice with Extensively Spread Colitis. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0130750, 2015.

WIRTZ, Stefan; NEURATH, Markus F. Mouse models of inflammatory bowel disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 11, p. 1073–1083, 2007.

XU, Xiao-Rong et al. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 12, p. 3255–64, 28 mar. 2014.

YUBERO-SERRANO, Elena M. et al. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. Table 1, p. 8–17, 2019.