

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE NUTRIÇÃO

MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**EFICÁCIA DA TERAPIA ANTIOXIDANTE NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM MODELOS MURINOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

LYLIAN ELLEN MILITÃO

MACEIÓ-2024

LYLIAN ELLEN MILITÃO

**EFICÁCIA DA TERAPIA ANTIOXIDANTE NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM MODELOS MURINOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Nutrição da
Universidade Federal de Alagoas
como requisito à obtenção do título
de Mestre em Nutrição.

Orientador(a): **Prof^a. Dra. Fabiana Andrea Moura**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ-2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale CRB-4/ 661

- M644e Militão, Lylian Ellen.
Eficácia da terapia antioxidante nas doenças inflamatórias intestinais em modelos murinos : uma revisão sistemática / Lylian Ellen Militão. – 2024.
176 f. : il.
- Orientadora: Fabiana Andrea Moura.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2022.
- Inclui bibliografia e apêndices.
1. Doença de Crohn. 2. Colite ulcerativa. 3. Biomarcadores. 4. Estresse oxidativo.
I. Título.

CDU: 616.34



**MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**“EFICÁCIA DA TERAPIA ANTIOXIDANTE NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM MODELOS MURINOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”**

por

Lylian Ellen Militão

A Banca Examinadora, reunida aos 16 dias do mês de fevereiro do ano de 2024,
considera a candidata **APROVADA**.

Documento assinado digitalmente



FABIANA ANDREA MOURA

Data: 06/05/2024 14:46:02-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra. Fabiana Andrea Moura
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Documento assinado digitalmente



NASSIB BEZERRA BUENO

Data: 06/05/2024 17:32:01-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Documento assinado digitalmente



JULIANA CELIA DE FARIAS SANTOS

Data: 06/05/2024 17:19:45-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra. Juliana Celia De Farias Santos
Programa de Pós-graduação de Ciência Médicas/FAMED
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

DEDICATÓRIA

Eu dedico este estudo a todos os pacientes com alguma doença inflamatória intestinal. A eles, que buscam melhor qualidade de vida. Ao meu avô, Mário (*in memoriam*), o maior entusiasta da leitura e dos estudos que eu já conheci, mesmo sem ter finalizado o seu próprio estudo. Dedico a ele que não pôde me ver graduada, pós-graduada e agora mestre, mas sei que ele estaria vibrando com cada conquista educacional minha. Aos meus pais e esposo, meus maiores incentivadores! À minha orientadora, que há anos busca trazer melhoria de vida para aqueles que sofrem.

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço primeiramente a Deus, por colocar esse sonho em meu coração e, mais que isso, me dar forças para não desistir. O Teu poder se aperfeiçoa na minha fraqueza (2 Coríntios 12:9-10). Aos meus pais minha eterna gratidão pela incansável dedicação para que eu tivesse a melhor educação e recursos para avançar na minha vida profissional. Hoje sou o que sou pelo amor, cuidado, conselhos e orações de vocês. Esse título é nosso! Ao meu amado e amável esposo. Que gratidão eu tenho por seus cuidados, abraços de consolo, suas palavras de afirmação e carinho. Você foi e sempre será meu lar. Te amo! Agradeço a coordenação do PPGNUT e minha querida orientadora Fabi, pela paciência durante meu processo de conclusão desta dissertação e os meus necessários adiamentos. Vocês foram de uma empatia e cuidado gigantes. Por fim, agradeço também a cada professor que ministrou aulas durante o mestrado. Espero um dia alcançar os seus passos na caminhada da docência!

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) tem sido considerada um problema de saúde em todo o mundo, apresentando uma incidência que tem crescido e se mantido. Seu tratamento farmacológico atual é inespecífico e muitos dos pacientes cursam com a necessidade de intervenções cirúrgicas, aumentando significativamente as possibilidades de desfechos negativos. Nesse contexto, novas terapêuticas que atuam na minimização de sinais e sintomas e melhora na qualidade de vida vem sendo alvo de investigações cada vez mais robustas. Em 2015 uma revisão sistemática foi publicada por nosso grupo de estudos focando nas possibilidades da terapia antioxidante na DII e devido ao baixo número de ensaios em humanos, a revisão não foi capaz de recomendar ou desestimular o uso desses tratamentos alternativos. Então, 8 anos depois, pretende-se buscar responder o questionamento feito anteriormente se a terapia antioxidante funciona ou não na melhora dos pacientes com DII através de uma nova revisão. A busca foi realizada nas bases de dados como, MEDLINE (via PubMed), CENTRAL, Web of Science, EMBASE e Scopus, utilizando uma combinação de palavras-chave como *Inflammatory bowel diseases; Antioxidants; Antioxidant therapy; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress*. Após aplicação de critérios de inclusão, não inclusão e exclusão, foram selecionados 331 estudos. Esta revisão sistemática foi composta por 300 estudos com animais realizados em modelos murinos. Conforme a classificação dos antioxidantes encontrados, 122 (40,6%) foram outros compostos ativos naturais derivados de plantas, 85 (28,3%) classificados como polifenóis, 38 (12,6%) eram alimentos funcionais, nutrientes antioxidantes, 14 (4,6%) probióticos, foram 20 (6,6%) antioxidante sintético, 15 (5%) produtos químicos derivados de fontes não vegetais e 3 (1%) classificados como hormônios e a mesma quantidade em outros tipos de compostos. Os principais marcadores modificados foram MPO, NF- κ B/I κ -B α , NO, MDA, CAT, SOD e GPX. Nesta revisão podemos concluir que a ação antioxidante é amplamente comprovada em modelos animais, mas ainda pouco avaliada em estudos em humanos, com limitação dos biomarcadores estudados e que os principais biomarcadores encontrados precisam também serem incluídos nos estudos com seres humanos para assim, termos antioxidantes seguros para serem utilizados na terapia alternativa das DII.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Colite Ulcerativa; Biomarcadores; Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) has been considered a health problem throughout the world, with an incidence that has continued to grow. The current pharmacological treatment of IBD is non-specific and many patients require surgery, significantly increasing the chances of negative outcomes. In this context, new therapies that act to minimize signs and symptoms and improve quality of life have been the subject of increasingly robust research. In 2015, a systematic review was published by our study group focusing on the possibilities of antioxidant therapy in IBD and due to the low number of human trials, the review was unable to recommend or discourage the use of these alternative treatments. So, 8 years later, we intend to answer the question posed previously as to whether or not antioxidant therapy works in improving IBD patients through a new review. The search was carried out in databases such as MEDLINE (via PubMed), CENTRAL, Web of Science, EMBASE and Scopus, using a combination of keywords such as Inflammatory bowel diseases; Antioxidants; Antioxidant therapy; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress. After applying inclusion, non-inclusion and exclusion criteria, 331 studies were selected. This systematic review consisted of 300 animal studies carried out in murine models. According to the classification of the antioxidants found, 122 (40.6%) were other natural active compounds derived from plants, 85 (28.3%) classified as polyphenols, 38 (12.6%) were functional foods, antioxidant nutrients, 14 (4.6%) probiotics, 20 (6.6%) synthetic antioxidants, 15 (5%) chemical products derived from non-plant sources and 3 (1%) classified as hormones and the same amount in other types of compounds. The main modified markers were MPO, NF- κ B/I κ -B α , NO, MDA, CAT, SOD and GPX. In this review, we can conclude that antioxidant action has been widely proven in animal models, but is still poorly evaluated in human studies, with limitations in the biomarkers studied and that the main biomarkers found also need to be included in studies with human beings in order to have safe antioxidants to be used in alternative therapy for IBD.

Key words: Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress.

LISTA DE FIGURAS

Página

ARTIGO 1: Eficácia da terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal em murinos: uma revisão sistemática.

Figura 1	Gráfico de risco de viés: julgamentos dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens de todos os estudos incluídos, de acordo com a ferramenta <i>Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation</i> (SYRCLE).....	47
Figura 2	Resumo do risco de viés: julgamentos dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído, segundo a ferramenta da <i>Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation</i> (SYRCLE).....	48
Figura 3	Fluxograma com os principais resultados da pesquisa nas bases de dados.....	58

APENDICE: Terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática e uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados

Figura 1	Flow diagram of study selection.....	143
Figura 2	Forest plot for antioxidant capacity induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis Legend: df (Degrees of Freedom); H2 (H-squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; Tau2 (Tau squared).....	152
Figura 3	Forest plot for superoxide dismutase induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis. Legend: df (Degrees of Freedom); H2 (H-squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; Tau2 (Tau squared).....	153
Figura 4	Forest plot for malondialdehyde induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis. Legend: df (Degrees of Freedom); H2 (H-squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; Tau2 (Tau squared).....	154

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: Eficácia da terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal em murinos: uma revisão sistemática.

Tabela 1	Fluxograma com os principais resultados da pesquisa nas bases de dados.....	55
APENDICE: Terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática e uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados		
Tabela 1	Therapy for inflammatory bowel disease and its effects on biomarkers of oxidative stress and levels of pro- and anti-inflammatory cytokines.....	145
Tabela 2	Bias risk of randomized included studies.....	150
Tabela 3	Bias risk of non-randomized included studies.....	151

Lista de abreviaturas

1O₂ - oxigênio singlete

5-ASA - ácido 5-aminossalicílico

ACG - American College of Gastroenterology

AGA - American Gastroenterological Association

AGCC – Ácido(s) graxo(s) de cadeia curta

AJ - Junções aderentes

BSG - British Society of Gastroenterology

CAT - catalase

CATot - Capacidade antioxidante total

CI - Colite Indeterminada

COX - Ciclooxigenase

CUI - Colite Ulcerativa Idiopática

DC - Doença de Crohn

DHEA - Desidroepiandrosterona

DII - Doenças inflamatórias intestinais

ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation

ERNs - Espécies reativas de nitrogênio

ERONs - Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

EROs - Espécies reativas de oxigênio

GPx - Glutathione peroxidase

GWAS - Associação genômica ampla

JAK - Inibidores de Janus Kinase

LOX - Lipoxigenases

MCA - Medicina complementar e alternativa

MPO - Mieloperoxidase

MTX - Metotrexato

MZ - Mesalazina

NAC - N-acetilcisteína

NF-κB - do inglês: nuclear factor kappa B)

NO• - Óxido nítrico

NO₂ - Dióxido de nitrogênio –

NOD2 - em inglês: nucleotide-binding oligomerization domain containing 2),

NOS - Isoformas induzíveis de óxido nítrico sintase

NOX - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase

Nrf2 - Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2)

OH• - Radical hidroxila

SASP - Sulfassalazina tradicional

SNPs - Polimorfismos de nucleotídeo único

SOD - Superóxido dismutase

SP - Sulfapiridina

SSZ - Sulfassalazina

TGI - Trato gastrointestinal

TJ - Junções apertadas

TNF- α - Fatores de Necrose Tumoral Alfa

TPs - Tiopurinas

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)	17
2.1.1 Conceito e tipos	17
2.1.2 Epidemiologia	19
2.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.....	21
2.2.1 Genética	21
2.2.2 Estresse Oxidativo	22
2.3 TRATAMENTO DA DOENÇA	26
2.3.1 Tratamentos fármacos para inflamação	26
2.3.2 Tratamento com alvos imunológicos	28
2.3.3 Tratamento alternativo	29
2.4 MICROBIOTA INTESTINAL	32
2.5 CONSENSO DAS SOCIEDADES MÉDICAS SOBRE O USO DE ANTIOXIDANTES NO TRATAMENTO DE DII	35
3. COLETÂNEA DE ARTIGOS:	37
1º ARTIGO Eficácia da terapia antioxidante na doença inflamatória intestinal em murinos: uma revisão sistemática.	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
5. REFERÊNCIAS.....	118
6. APÊNDICE.....	151

1. APRESENTAÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) tem sido considerada um problema de saúde em todo o mundo, sendo documentadas com duas principais formas de classificação, a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa Idiopática (CUI), que apresentam sintomas semelhantes, causando distúrbios digestivos e inflamação crônica. Apesar da etiologia das DII não ser totalmente compreendida, muitos estudos confirmam o papel da genética e dos fatores ambientais na gênese dessas doenças, fazendo com que haja um distúrbio da homeostase intestinal, o que leva ao desenvolvimento e prolongando a cascata oxidativa e inflamatória na DII. Conhecer o papel da inflamação/estresse oxidativo e seus efeitos adversos sobre as DII pode contribuir para o desenvolvimento de terapias inovadoras, naturais ou sintéticas, que possam contribuir com a terapêutica farmacológica tradicional pode diminuir o uso desses fármacos, reduzir necessidades de intervenções cirúrgicas e melhorar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos com DII (Zhang; Li, 2014; Seyedian; Nokhostin; Malamir, 2019; Arulselva et al., 2016; Arulselvan et al., 2016).

Mas, ainda temos poucas pesquisas em seres humanos, encontrando a maioria dos estudos em modelos animais que permitem simular a complexidade biológica das DII de maneira controlada, ajudando os pesquisadores a entender os mecanismos pelos quais os antioxidantes podem exercer seus efeitos nas DII.

Sendo assim, encontrar compostos que possam auxiliar no tratamento das DII e identificar os biomarcadores que mais são alterados no uso destes compostos utilizando modelos animais pode auxiliar os pesquisadores a identificarem alvos específicos que podem ser explorados no desenvolvimento de novas terapias ou aprimoramento de tratamentos existentes, o que resultou em uma revisão sistemática com meta-análise em humanos, identificando os produtos que mais ofereceram resultados em ensaios clínicos randomizados, como também uma revisão sistemática, identificando as classificações mais utilizadas nos estudos, as que mais agiram nos biomarcadores e quais foram os marcadores que mais tiveram alterações em seus níveis.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença inflamatória intestinal (DII)

2.1.1 Conceito e tipos

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença que se caracteriza por uma atividade inflamatória crônica e sem cura, sendo suas principais formas clínicas a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerativa Idiopática (CUI) e a Colite Indeterminada. Por possuírem uma natureza progressiva e não haver tratamento efetivo podem resultar em complicações irreversíveis a longo prazo (NAMBU et al., 2022).

Embora a etiologia da DII siga desconhecida na sua grande totalidade, pesquisas indicam que a suscetibilidade genética do indivíduo, ambiente externo, flora microbiana intestinal e respostas imunes estão todos envolvidos e funcionalmente integrados na patogênese da DII, além do envolvimento da sinalização do estresse oxidativo na iniciação e progressão da DII e suas relações com a suscetibilidade genética e a resposta imune da mucosa (TIAN; WANG; ZHANG, 2017; ZHANG; LI, 2014).

A CUI é uma doença inflamatória intestinal imuno mediada, que se acredita estar relacionada à exposição a fatores de risco ambientais que resultam em respostas imunes inadequadas contra microrganismos comensais entéricos em indivíduos com uma suscetibilidade genética. A CUI é caracterizada por inflamação da mucosa recorrente e remissiva que geralmente começa no reto e segue de modo proximal pelo cólon de maneira contínua. A natureza inflamatória da CUI se não tratada convenientemente, pode levar a danos intestinais progressivos e a um risco aumentado de hospitalização, cirurgia e câncer colorretal (DU; HA, 2020).

Entre os sintomas da CUI incluem-se diarreia, hematoquezia, urgência para defecar e tenesmo. Essa diarreia pode ser prolongada, e em uma grande maioria de casos, sanguinolenta, após refeições ou período noturno. Outro sintoma característico é a constipação. Pacientes com CUI podem apresentar sintomas sistêmicos como febre, perda de peso, taquicardia, náusea e vômito. A principal complicação da CUI aguda é o megacólon tóxico, que pode se tornar uma emergência cirúrgica, devido ao potencial risco de perfuração e sepse (KAENKUMCHORN; WAHBEH, 2020).

Outros sintomas a nível extraintestinal da incluem, anemia, doenças articulares, manifestações cutâneas e oculares (SEGAL; LEBLANC; HART, 2021). Essas manifestações extraintestinais podem ocorrer em cerca de 30% dos pacientes com CUI. Nas doenças articulares, a artrite, por exemplo, se apresenta em 21% dos pacientes, podendo ser axial ou periférica e atingir pequenas ou grandes articulações e a existência e dimensão da artrite geralmente está correlacionada com a atividade da DII. Já as manifestações cutâneas se apresentam tipicamente no sexo feminino e em pacientes mais jovens no momento do diagnóstico. O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são algumas dessas manifestações cutâneas (KAENKUMCHORN; WAHBEH, 2020).

A DC pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI) (GUPTA; ALLEGRETTI, 2022). Na patogênese da DC os fatores genéticos também estão incluídos, além de fatores como o microbioma do indivíduo e fatores ambientais, como tabagismo, medicamentos e dieta. Mais de 100 marcadores genéticos já foram associados à DC, evidenciando a natureza poligênica dessa patologia. É possível então, observar como as interações entre os genes e o ambiente facilitam a patogênese DC, atuando através de danos ao revestimento do intestino ou perturbação das defesas imunológicas, que aumentam a exposição do sistema imunológico preparado às bactérias intestinais (CUSHING; HIGGINS, 2021).

É possível que o paciente com DII apresente sintomas por vários anos antes que o diagnóstico correto seja confirmado. Os sintomas principais incluem fadiga, febre, dor abdominal, diarreia e perda de peso. O sangramento retal pode, menos comum, pode ocorrer por se tratar de um distúrbio que atinge qualquer parte do TGI, se o cólon distal estiver envolvido. Pela flutuação dos sintomas ao longo do tempo, o diagnóstico pode ser comprometido, e muitas vezes errôneo, sendo confundido com a Síndrome do Intestino Irritável. As complicações da DC podem acontecer em até 20% dos indivíduos e incluem estenoses intestinais, abscessos ou fístulas (CUSHING; HIGGINS, 2021).

A Colite Indeterminada (CI) representa um terceiro subtipo de DII que envolve inflamação da mucosa, mas os pacientes possuem características que não podem ser distinguidas entre CUI e DC (Kelsen; Russo; Sullivan, 2019). Este terceiro subtipo de

DII foi apresentado pelo grupo de pesquisa de Montreal em 2005 (YU; RODRIGUEZ, 2017). Aproximadamente 30% dos pacientes com DII podem possuir um diagnóstico indistinguível, por isso, a grande necessidade de entender as biomoléculas e os diferentes mecanismos celulares que impulsionam a heterogeneidade da DII (M'KOMA, 2022).

2.1.2 Epidemiologia

A DII é uma doença global. Muitos países da Ásia, África e América do Sul relataram um aumento tanto na DC quanto da CUI após a virada do século 20 para o 21, aumento este atribuído a urbanização e ocidentalização dos países em desenvolvimento, com destaque nos fatores de risco ambientais associados às mudanças sociais e que fazem parte da patogênese da DII (KAPLAN et al., 2019).

Observa-se também que esse padrão epidemiológico visto nas regiões consideradas recém-industrializadas e em regiões onde há uma imigração ocidental frequente, pode-se comparar ao que se via nos países ocidentais há mais de 50 anos, momento em que houve um desenvolvimento socioeconômico importante (MOLODECKY et al., 2012).

Dados mais recentes e específicos para a CUI, em uma pesquisa de 2020, as pesquisadoras Ha e Du (2020), afirmam que a incidência de CUI tem aumentado em todo mundo, apontando dados com uma variação anual de 8,8 a 23,1 por 100.000 pessoas-ano na América do Norte; 0,6 a 24,3 por 100.000 pessoas-ano na Europa e 7,3 a 17,4 na Oceania.

A maioria dos estudos ocorrem na Europa e América do Norte, onde foram relatadas as maiores taxas de incidência, como mostra a revisão feita por Mak e colaboradores (2019), que aponta dados como o do Condado de Olmsted, Minnesota, EUA, com um aumento da incidência de DC de 8,7 para 10,7 por 100.000 pessoas-ano entre 1970 e 2000; já incidência de e CUI foi de 10,7 para 12,2 por 100.000 entre 2000 e 2010. Na Europa, os autores apontam um aumento geral da incidência em todo o continente, como na Dinamarca, onde a DC aumentou de 5,2 para 9,1/100.000 e a de CU de 10,7 para 18,6/100.000 de 1980 a 2013. Ao comparar com os países ocidentais, utilizando a marca recente de vinte anos atrás, havia a suposição de que

a DII era rara na Ásia, porém, pesquisadores afirmam que os estudos encontrados mostraram um rápido surgimento de DII na região asiática: em Hong Kong a taxa de incidência de DII triplicou nos últimos vinte anos e na Coreia, a incidência de DC aumentou de 0 a 1,68/100.000 pessoas no período de 1986 a 2005, enquanto a de CUI subiu de 0,22 para 3,62/100.000 (MAK et al., 2019).

A incidência da DC tem aumentado também a nível mundial em países com crescente industrialização, poluição do ar e ocidentalização de suas dietas, como por exemplo, o Brasil, com um aumento de incidência anual de 11,1% de 1988 a 2012, e Taiwan, com um aumento de incidência anual de 4,0% de 1998 a 2008. Na América do Norte, nota-se a incidência da doença variando entre 6,3 e 23,8 por 100.000 pessoas-ano, e a prevalência está entre 96,3 e 318,5 por 100.000 pessoas-ano (CUSHING; HIGGINS, 2021).

A forma que a CUI tem se apresentado na Europa, América do Norte e Austrália, mostra 23-34% dos pacientes apresenta proctite e 34-51% têm colite do lado esquerdo. Na Ásia, os achados são semelhantes, onde 35–37% e 32–45% dos pacientes apresentaram proctite e colite do lado esquerdo, respectivamente. Entre os pacientes ocidentais, 30-38% apresentavam colite extensa no diagnóstico, em comparação com 20-31% no leste da Ásia. Já, observando a DC, vê-se que a localização da doença nas populações ocidentais está distribuída de forma uniforme, no momento do diagnóstico, com 27-42% apresentando localização da doença ileal, 28–35% com localização colônia e 23-33% com localização ileocolônica. Já na Ásia, os pacientes apresentaram predominantemente doença ileocolônica, que representou 50-61% de todos os pacientes com DC (MAK et al., 2019).

Quanto aos achados relacionados a Brasil e América do Sul, são poucos os estudos. Uma pesquisa de 2018, estimou a incidência e prevalência de DII no estado de São Paulo, entre os anos 2012 e 2015, em 13,30 casos novos/100.000 habitantes por ano, enquanto a prevalência geral foi de 52,6 casos/100.000 habitantes (Gasparini; Sassaki; Saad-Hossne, 2018). Outro estudo feito em 2019, apresentou um resultado interessante apontando que a incidência e a prevalência de CUI e DC aumentaram significativamente no Brasil nos últimos 21 anos, sendo a pancolite (colite em todo o intestino grosso) a forma mais comum em pacientes com CUI, enquanto o

envolvimento colônico foi a distribuição mais comum DC (SELVARATNAM et al., 2019).

No estado de Alagoas, um estudo avaliando 40 pacientes atendidos em um hospital público, apontou que 67,5% tinham DC e 32,5% apresentavam CUI, com uma média de idade de 37,8 anos com predominância na região íleo colônica entre os pacientes com DC e colite extensa entre os portadores de CUI (BARROS; SILVA; LINS NETO, 2014).

A DII pode ser diagnosticada em qualquer idade, partindo da infância até os 80 anos. No entanto, as faixas etárias com maior probabilidade de serem diagnosticadas com DII são os adolescentes e jovens adultos entre 20 e 30 anos e um segundo pico entre as idades de 60-79 anos é relatado na CUI. São encontradas diferenças na incidência específica de gênero, com predominância do sexo feminino na DC nas populações ocidentais e predominância do masculino nos estudos orientais (KAPLAN et al., 2019; MAK et al., 2019).

Quando observadas as taxas de mortalidade associadas à DII, se vê que são relativamente baixas e geralmente estão correlacionadas com as complicações da doença, como infecções, cirurgias e câncer colorretal; por outro lado, melhora no manejo clínico das infecções e uma assistência perioperatória podem ser motivos pelos quais está havendo uma redução das taxas de mortalidade relacionadas às doenças (OPSTELTEN et al., 2019). Um estudo realizado em Taiwan entre 2001 e 2015, apontou que as taxas de mortalidade de CUI e DC no período foram respectivamente de 1,44 (IC 95% 1,26-1,65) e 3,72 (IC 95% 3,02-4,55) (LIN et al., 2019). Outro estudo realizado na Espanha contendo dados de pacientes com DII entre os anos de 2011 e 2016 apontou taxas de mortalidade ajustadas de 1,28 (IC 95%: 1,6-1,4) para CUI e 1,85 (IC 95%: 1,62-2,12) para DC (BRUNET et al., 2018).

2.2 Mecanismos fisiopatológicos

2.2.1 Genética

A suscetibilidade genética da DII está bem estabelecida, visto que 8 até 12% dos pacientes com DII possuem histórico familiar de DII. Até o momento, estudos de

associação genômica ampla (GWAS) identificaram mais de 230 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à DII (TURPIN et al., 2018).

A pesquisa genética moderna para DII teve início em 2001 com a descoberta de NOD2 (em inglês: *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), o primeiro gene de suscetibilidade para DC, sendo considerada a primeira variante de risco para DII, além de ser o locus de risco genético mais forte na DII (ZHANG; LI, 2014; TURPIN et al., 2018).

Dois estudos independentes, usando uma abordagem de gene candidato, também identificaram o papel de CARD15/NOD2 na suscetibilidade à DC. Três SNPs: R702W, G908R e L1007fsinsC, revelaram compor 81% das mutações causadoras de doenças em CARD15/NOD2 e outros estudos de replicação confirmaram que esses três SNPS estão independentemente associados à DC (YE; MCGOVERN, 2016).

Entre as alterações notadas através do mecanismo genético nas DII, a observação de que muitos dos loci de risco genético que são identificados na DII sugerem genes envolvidos na interação complexa entre um hospedeiro e os microrganismos intestinais, apontando para um papel central para as interações hospedeiro-micróbio na raiz da patogênese da DII (TURPIN et al., 2018).

2.2.2 Estresse Oxidativo

No organismo, a reação de oxidação-redução está relacionada a todos os processos biológicos fundamentais. Entre as espécies reativas encontramos as de oxigênio (EROs), como superóxido, peróxidos, radical hidroxila – $\text{OH}\cdot$ – α -oxigênio e oxigênio singlete – 1O_2 e de nitrogênio (ERNs), como óxido nítrico – $\text{NO}\cdot$ – e dióxido de nitrogênio – NO_2 , além outros tipos de espécies reativas que também impactam nos processos redox celulares. As espécies reativas são produzidas pelos diversos processos de oxidação e podem ser neutralizadas de maneira parcial pelas defesas antioxidantes do sistema antioxidante celular, composto por enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) (BALMUS et al., 2016; LIU et al., 2021).

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONS), geralmente são moléculas altamente reativas e instáveis, geradas através da regulação para cima mediada por inflamação de várias lipoxigenases (LOX), mieloperoxidase (MPO) e isoformas induzíveis de óxido nítrico sintase (NOS), ciclooxigenase (COX) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NOX) (KRZYTEK-KORPACKA et al., 2020).

As espécies reativas acumuladas, que podem ter origem por fontes endógenas ou exógenas, vão causar uma modificação oxidativa das macromoléculas celulares: ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e carboidratos. Sendo que, as macromoléculas oxidadas, por sua vez, podem atuar como biomarcadores para quantificar o estresse oxidativo (LIU et al., 2021).

O conceito de estresse oxidativo se deu pela primeira vez por Helmut Sies, em 1985 e atualizado, pelo mesmo autor, conceituando o estresse oxidativo em um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, potencialmente levando a danos (SIES, 1997; LUSHCHAK; STOREY, 2021).

Na DII, como em outras doenças, o desequilíbrio redox é um dos mecanismos mais acentuados no que tange a etiopatogenia. Quando encontrado a nível intestinal, observa-se a regulação de expressão de genes que implicam nas respostas imunes, tanto a inata, como a adaptativa do TGI. Uma das consequências da interação entre EROs e moléculas celulares, é a lesão, que prejudica a funcionalidade do tecido, aumentando a permeabilidade e o desenvolvimento da inflamação crônica na mucosa intestinal (BALMUS et al, 2016).

Em condições fisiológicas, a célula aguenta um certo nível de EROs devido à sua capacidade antioxidante, que é fundamental para a homeostase intestinal. Porém, quando a carga oxidante é excessiva, devido ao aumento da geração dessas espécies, pode haver o aumento da permeabilidade da membrana, alterando a resposta inflamatória e resultando em alterações nos lipídios e proteínas, danos ao DNA, apoptose e carcinogênese. Na DII, o estresse oxidativo e nitrosativo, não ocorre apenas na mucosa intestinal inflamada, mas também se estende para as camadas

mais profundas da parede intestinal e se reflete na circulação sistêmica (BOURGONJE et al., 2020; TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

Visto que o estresse oxidativo não apenas danifica de forma direta as células epiteliais intestinais, mas também causa vias pró-inflamatórias que são sensíveis às espécies nas células imunes, temos nas vias de sinalização do NF- κ B (do inglês: *nuclear factor kappa B*) e Nrf2 (fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2) duas vias chave de transcrição que controlam um vasto número de funções biológicas que respondem ao estresse oxidativo e inflamação sendo que o primeiro age sobre genes pró-inflamatórios e codificação de citocinas e quimiocinas, enquanto o segundo induz um conjunto de antioxidantes e enzimas de desintoxicação (KOBAYASHI et al., 2016).

Sabe-se que NF- κ B está associado à patogênese de pacientes com DII, devido a irregularidade dos seus precursores, onde os receptores imunológicos estimulantes de NF- κ B, como NOD2 e os genes de regulação negativa, como as interleucinas IL-12, IL-23, são encontrados em inflamações no tecido colônico de pacientes com DII. Por sua vez, o Nrf2 regula negativamente a resposta pró-inflamatória e o comprometimento da mucosa por meio de um mecanismo antioxidante. A transcrição induzida por fatores de proteínas antioxidantes é capaz de proteger contra o acúmulo de espécies reativas super produzidas. No estresse oxidativo, o Nrf2 foi relatado como um supressor da proteína quinase C e diminuidor da ativação de oxidases, aumentando o nível de antioxidantes GSH (LIU et al., 2021; TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

Sobre a COX-1 e COX-2, sabe-se que possuem relação com as ulcerações e sobretudo a COX-2, está associada aos processos inflamatórios na região cólica do intestino e alterações pré-cancerosas no TGI. Já as NOXs identificadas na região da mucosa, possuem sua relação estabelecida com os fatores de risco para doenças intestinais, evidenciando de forma mais consistente o papel do desequilíbrio redox na patogênese da DII (BALMUS et al., 2016).

A presença das ERONs destrói diversas proteínas que compõem a barreira epitelial da mucosa, através da camada de muco, membrana citoplasmática, junções

intercelulares e membrana basal. As EROs podem promover a interrupção das junções apertadas (TJ) e das junções aderentes (AJ), que compõem as junções intercelulares do epitélio intestinal, juntamente com desmossomas. As TJ epiteliais formam uma barreira contra alérgenos, toxinas e patógenos através do epitélio para o tecido intersticial. A desfosforilação das proteínas aderentes/ligantes, promove uma ruptura das junções intercelulares, trazendo uma disfunção da barreira e consequente aumento da permeabilidade intestinal. Um processo inflamatório crônico se instala, como consequência da ruptura da integridade epitelial que possibilita a migração de bactérias presentes no lúmen intestinal para o meio interno, caracterizando as alterações histológicas inflamatórias características da DII (ALVES JUNIOR et al., 2021; MOURA et al., 2015).

A inflamação, principal característica patológica nas DII, é um processo que se encontra ligado à geração de metabólitos como as EROs e ERNs. As EROs atuam no dano oxidativo que ocorre no sangue periférico de pacientes com DC no momento inicial da doença, antes mesmo de qualquer tratamento, como também, no seu estado de estresse antioxidante e nas possíveis implicações que agem na regulação dos processos na DC. O estresse oxidativo por sua forte associação as respostas inflamatórias, tem sido colocado como chave na propagação e exacerbação da DII, sendo observada, inclusive, correlação positiva entre o índice de estresse oxidativo e os níveis de proteína C-reativa (PCR) (ALEMANY-COSME et al., 2021).

Com a infiltração do tecido da mucosa com células imunes fagocíticas ativadas gerando as EROs, há uma mudança para pró-oxidantes, uma perturbação da homeostase celular e uma contribuição para a lesão celular e aumento da permeabilidade da barreira mucosa. Sendo assim, há uma aceleração e perpetuação da inflamação em curso. Vários loci de risco genético relevantes para o estresse oxidativo associados à DII foram identificados, corroborando para que o estresse oxidativo seja implicado na patogênese da DII (KRZYTEK-KORPACKA et al., 2020).

Dado que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na patogênese da DII, várias estratégias terapêuticas antioxidantes estão sendo exploradas, incluindo a remoção de espécies reativas, aumento da síntese de enzimas antioxidantes e a inibição da sinalização redox anormal para reações. Mesmo o estresse oxidativo

sendo considerado como um potencial fator patogênico e crítico na iniciação, progressão e gravidade da DII, por participar ativamente da inflamação crônica na mucosa intestinal, os mecanismos subjacentes ainda estão longe de ser completamente elucidados. Com base nos relatórios de laboratório e ensaios clínicos, um número crescente de antioxidantes, como inibidores de geração de EROs, hormônios, substâncias sintéticas, polifenóis e extratos de plantas, alimentos funcionais, micronutrientes e probióticos, estão sendo investigados como substâncias terapêuticas potenciais que visam o minimizar o estresse oxidativo na DII (BIASI et al., 2011; LIU et al., 2021; RAHMAN; BISWAS; KIRKHAM, 2006).

2.3 Tratamento da doença

Nos últimos anos, pode-se observar um crescimento nas opções terapêuticas para o tratamento de DII, como os tratamentos convencionais, que atuam controlando os sintomas através da farmacoterapia, imunomoduladores e biológicos e/ou sendo necessário, a ressecção cirúrgica. Mas, novas estratégias terapêuticas estão surgindo, trabalhando com pequenas moléculas, terapia de aférese, melhoria da microbiota intestinal, terapia celular, entre outras. Além disso, outro tratamento que pode beneficiar o paciente de DII está na educação sobre dieta e psicologia (CAI; WANG; LI, 2021).

2.3.1 Tratamentos fármacos para inflamação

Dentro da classificação dos aminossalicilatos utilizados para DII encontramos principalmente sulfassalazina tradicional (SASP) e outros tipos de medicamentos de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), como a Sulfassalazina (SSZ) e a Mesalazina (MZ). O SASP é composto por 5-ASA e sulfapiridina (SP) e tem sido utilizado para o tratamento de DII há 80 anos. No tratamento da DII, os mecanismos de ação do 5-ASA e SASP incluem tanto a interferência no metabolismo do ácido araquidônico, como a eliminação de EROs e efeitos na função dos glóbulos brancos e na produção de citocinas. A eficácia do SASP no tratamento da CUI é semelhante à de outras elaborações de 5-ASA, porém, quando analisado os custos, a SASP pode ser a opção mais utilizada na prática clínica devido ao custo mais elevado de outras preparações de 5-ASA (CAI; WANG; LI, 2021).

A SASP é tão eficaz quanto a mesalazina oral para a indução da remissão, mas no quesito manutenção da remissão se apresenta superior. Mas, SASP causa, com uma frequência maior, efeitos colaterais, fazendo com que os pacientes sejam menos tolerantes a ela do que a mesalazina oral quando utilizada para a indução da remissão da CUI. A eficácia das preparações de 5-ASA para DC geralmente é mais baixa do que para a CUI. Ela se apresenta eficaz na redução da atividade da doença quando a DC está ativa, enquanto sua eficácia na manutenção da remissão não foi comprovada (MATSUOKA et al., 2018).

Existem efeitos adversos ao uso da SSZ vistos com maior frequência como dor abdominal, náusea, vômitos, anorexia, cefaleia, hemólise, infertilidade masculina e com menos frequência, os efeitos colaterais podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade, causando febre, erupção cutânea, linfadenopatia, nefrite intersticial aguda, síndrome de Stevens Johnson, agranulocitose, hepatite, pancreatite e a piora da diarreia. Os efeitos de MZ são semelhantes aos causados pela SSZ, porém, em menor frequência (CORREA et al., 2020).

O uso de corticoides para a terapia medicamentosa nas DII, vem desde meados do século XX. Mesmo apresentando efeitos adversos, os corticoides são drogas eficazes para induzir a remissão, tanto na CUI quanto na DC e podem efetivamente induzir a remissão quando ocorre um surto das DII (Magro et al., 2020; Cai; Wang; Li, 2021). Ainda assim, os corticóides não são uma boa opção para manter a remissão por não terem eficácia comprovada. Os corticoides se ligam aos seus receptores no citoplasma, e quando ativados podem entrar no núcleo e interagir com fatores de transcrição pró-inflamatórios específicos, como NF-kB, que irão recrutar complexos coativadores para a inibição da transcrição de alguns genes inflamatórios (CAI; WANG; LI, 2021).

Os Glicocorticóides de segunda geração, como budesonida e dipropionato de beclometasona, são caracterizados por uma alta atividade anti-inflamatória. O cortisol, cortisona, corticosterona, são moléculas endógenas, que podem ser sintetizadas em laboratório e são muito utilizadas como tratamentos para variadas doenças. A secreção de glicocorticóides é mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sua regulação se dá através do ciclo circadiano, estresse, como também por estímulos

inflamatórios, regulando vias tanto genômicas, como não genômicas, fazendo o bloqueio da ativação, migração e desenvolvimento de células imunes do sistema imune inato e adaptativo (BRUSCOLI et al., 2021).

Os efeitos colaterais da terapia com esteróides incluem hiperglicemia e despontamento de uma predisposição genética para diabetes mellitus, hiperlipidemia, alteração da distribuição de gordura com desenvolvimento de aparência cushingoide e esteatose hepática. Além disso, mesmo sendo difícil prever com precisão o risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal, o tratamento prolongado com esteróides suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode levar a insuficiência adrenal após a descontinuação da terapia com esteróides (KATZ, 2004).

2.3.2 Tratamento com alvos imunológicos

Outra classe de fármacos muito utilizada no tratamento de DII são os imunomoduladores, principalmente tiopurinas (TPs), metotrexato (MTX), inibidores de calcineurina e inibidores de Janus Kinase (JAK), sendo documentado o seu uso desde a década de 1960. Esses medicamentos têm como característica sua ação poupadora de esteróides nos pacientes com DII, e seu uso tornou-se generalizado, com estudos apontando que mais de 50% dos pacientes com DC e mais de 20% dos pacientes com CUI receberam tiopurinas, no decorrer de sua doença (MAGRO et al., 2020).

Durante o desenvolvimento da DII, os linfócitos T ativados se infiltram no local da inflamação da mucosa intestinal e agem produzindo uma gama de citocinas, prejudicando ainda mais a inflamação intestinal. Os tiopurinas, incluindo azatioprina, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina atuam no controle da inflamação intestinal inibindo a propagação e ativação dos linfócitos T. Existe comprovação que a azatioprina possui efeito terapêutico benéfico e semelhante na DC e CUI, ajudando na redução das taxas de hospitalização e das cirurgias dos pacientes com DII (CAI; WANG; LI, 2021).

O tratamento biológico inclui, principalmente, os inibidores de citocinas pró inflamatórias e antagonistas de integrinas. O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e as interleucinas 22 e 23 (IL-12/23) são citocinas pró-inflamatórias que desempenham um papel importante na patogênese da DII. As terapias biológicas que utilizam anticorpos monoclonais focados no TNF- α , como infliximabe, adalimumabe, golimumabe e

certolizumabe pegol, foram inseridas no final da década de 1990 para agir na indução e manutenção da remissão. Essa terapia criou uma expectativa de que os sintomas poderiam ser controlados e traria uma maior qualidade de vida ao paciente, podendo até alterar o curso natural das DII (NA; MOON, 2019; CAI; WANG; LI, 2021). Porém, aproximadamente um terço dos pacientes com DII não respondem à terapia de indução com inibidor de TNF- α , e a falta de resposta desses medicamentos pode se dar, possivelmente, porque outras vias biológicas estão envolvidas na inflamação intestinal, exigindo o desenvolvimento de um novo medicamento (JEONG et al., 2019).

Os principais efeitos adversos deste tipo de terapia estão relacionados a infecções oportunistas, sendo a investigação de hepatite B e tuberculose mandatórias antes de iniciar a terapia, além de aumentar o risco de melanoma e linfoma, neste último, principalmente quando em uso de terapias imunossupressoras associadas (CORREA et al., 2020).

2.3.3 Tratamento alternativo

Como já foi apresentado, a terapia convencional para DII oferece efeitos colaterais aos pacientes. Diante disso, tem crescido o número de pesquisas que buscam por terapias alternativas e complementares que, além de prevenirem ou controlarem a DII, não tragam comprometimento da qualidade de vida e da saúde dos pacientes (MACHADO et al., 2021).

A medicina complementar e alternativa (MCA) é definida como práticas que juntam os suplementos fitoterápicos e dietéticos, probióticos, medicamentos tradicionais chineses, técnicas mente-corpo e é considerada não convencional e que melhoram a qualidade de vida dos pacientes (SEMINERIO, 2022).

Mas, ainda temos poucas pesquisas em seres humanos, encontrando a maioria dos estudos em modelos animais que permitem simular a complexidade biológica das DII de maneira controlada, ajudando os pesquisadores a entender os mecanismos pelos quais os antioxidantes podem exercer seus efeitos nas DII e permitem a observação dos processos biológicos em um contexto vivo, possibilitando a identificação de alvos moleculares, vias metabólicas e respostas imunológicas relacionadas à terapia antioxidante. Enquanto as pesquisas não são feitas em

humanos, os modelos animais são utilizados para avaliar a eficácia e a segurança de terapias antioxidantes em um ambiente vivo antes de serem aplicadas em humanos. Isso inclui a análise de dosagens adequadas, possíveis efeitos colaterais, interações medicamentosas e a resposta do sistema imunológico.

Nos últimos anos, muitos estudos se propuseram a investigar os efeitos dos probióticos na DII, e sugeriram que algumas cepas microbianas podem auxiliar no manejo da doença, além dos probióticos terem sido relacionados a efeitos terapêuticos em vários mecanismos citoprotetores. Achados indicam que os probióticos atuam por meio de mecanismos anti-inflamatórios, diretos ou indiretos, via células que apresentam antígenos, ações em linfócitos Th1 e Th2, e ação de diminuição da resposta das células T periféricas (CURRÒ et al., 2016).

Os probióticos, são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, apresentam benefícios ao organismo, e por isso, a sua utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças, como a DII, tem gerado um grande interesse nos últimos anos. Os probióticos promovem a redução do pH do lúmen intestinal ao produzir ácidos orgânicos, principalmente durante o metabolismo dos carboidratos, inibindo o crescimento de agentes patogênicos. Os principais ácidos orgânicos produzidos pelas espécies de *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Streptococcus* e *Lactobacillus* incluem: ácidos acético, butírico, propiônico e láctico (REIS, 2020).

Atualmente, probióticos, prebióticos e simbióticos estão se tornando cada vez mais eficazes e novas estratégias para o avanço terapêutico para doenças gastrointestinais, onde, a suplementação com probióticos já mostrou, em modelos experimentais, aliviar a inflamação intestinal modulando a microbiota intestinal, reforçando a integridade da barreira intestinal e inibindo as respostas inflamatórias (CHEN et al., 2019; CHOI et al., 2019; YOON et al., 2019; CATINEAN et al., 2020; DIN et al., 2020; CORDEIRO et al., 2021; SHI et al., 2021; JEONG; KIM; LEE, 2022; KANGWAN et al., 2022).

A ação antioxidante dos probióticos pode se dar pela eliminação de EROs, quelatação de íons metálicos, inibição enzimática e redução e inibição da autooxidação

do ascorbato, como também a síntese de enzimas antioxidantes por bactérias usadas nas fórmulas (MOURA et al., 2015).

Já os compostos fenólicos ou polifenóis, que também fazem parte da MAC, são moléculas encontradas por todo o reino vegetal (flores, vegetais, folhas e frutas), incluindo os materiais vegetais provenientes do manuseio e processamento industrial de alimentos, trazidos na literatura científica como subprodutos, resíduos alimentares ou bagaço. Os polifenóis podem atuar na melhoria da saúde intestinal através da ação de proteção da barreira intestinal, modulação da função imunológica e composição das populações da microbiota, atuando no aumento das bactérias benéficas e inibindo as espécies patogênicas (MACHADO et al., 2021).

Evidências demonstram que os compostos bioativos, os não nutrientes que têm ação metabólica ou fisiológica específica (Brasil, 2002), podem atuar na redução do processo inflamatório e do dano oxidativo, como também dialogar com o sistema imunológico (MINJAN; LIM; 2018). Alguns exemplos de compostos bioativos investigados e testados tem-se o resveratrol, o extrato de semente de uva, a melatonina e a 'a, que obtiveram efeitos importantes na atenuação da colite em modelos animais (WANG et al., 2020; SHENG et al., 2020; ZHU et al., 2018; DÖNDER et al., 2018).

Polifenóis, como epicatequina (ZHANG et al., 2016), carvacrol (DE SANTANA et al., 2017), *Pongamia pinnata* (Karanja) (PATEL; TRIVEDI, 2017), extrato aquoso da casca de jabuticaba (Da Silva et al., 2019), curcumina-galactomanosídeo (SHEETHAL et al., 2020), extrato de flor de Caragana sinica (LI et al., 2021), Troxerutina (WANG et al., 2021) e extrato aquoso de folha de *P. lentiscus* (ZAHOUANI et al., 2021), demonstram a eficiência destes compostos na melhora da defesa antioxidante.

Alimentos e nutrientes como a canela, selênio, iogurte acrescido de suco de noni, mel, lecitina de soja, entre outros, investigados em modelos experimentais atuaram como sequestradores das ERONs e como inibidores da síntese de espécies reativas, ao atenuar NO•, iNOS, COX2, COX, NOX, MPO e NF-κB. O mel também se apresentou como redutor de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1 β, IL-6, além de reduzir MDA, e aumentar a CATot, GSH, GPx e SOD (COLARES et al., 2016;

NOOH; NOUR-ELDIEN, 2016; KWON et al., 2019; SHI et al., 2021; KAUR et al., 2018).

O estudo realizado por Cao et al. (2021), demonstrou que o tratamento via oral (50 mg/kg de peso corporal) de desidroepiandrosterona (DHEA) aumentou a expressão de Nrf2, atenuando as respostas inflamatórias e a disfunção da barreira intestinal e diminuindo a atividade da COX-2 em camundongos com colite. Já no estudo de Zhu et al. (2018), o uso de 0,2 mg/L de melatonina modulou a capacidade antioxidante e a microbiota dos camundongos com colite.

A N-acetilcisteína (NAC), um derivado sintético do aminoácido endógeno L-cisteína e um precursor de GSH, tem sido usado por várias décadas como mucolítico, reduzindo a viscosidade do muco, e a reposição da deficiência de cisteína/glutathione também tem sido utilizado como um método eficaz para anular o estresse oxidativo e sua lipoperoxidação associada que caracteriza a ferroptose (RAGHU et al., 2021). Um estudo clínico randomizado com NAC demonstrou positiva como terapia antioxidante, diminuindo os níveis de IL-8 que ativam o recrutamento e ativação de neutrófilos para a mucosa inflamada (GUIJARRO et al., 2008).

Em modelos animais, muitas pesquisas estão sendo realizadas estudando a influência positiva das substâncias naturais derivadas de plantas, nas DII. Essas pesquisas formam uma base forte para a implementação de novos ensaios clínicos com o uso de componentes vegetais como terapia adicional na DII. No entanto, é vital levar em consideração os relatos sobre possíveis interações com outros medicamentos aplicados no tratamento da DII, como esteroides, agentes imunossupressores ou terapia biológica (DZIĄBOWSKA-GRABIAS et al., 2021).

2.4 Microbiota intestinal

Estima-se que a microbiota intestinal humana contenha de 500 a 1000 espécies bacterianas diferentes, além de fungos e vírus, com um número de microrganismos dez vezes maior que o das células do todo corpo humano. A microbiota intestinal tem uma ação que funciona de maneira simbiótica para produzir vitaminas, conter o crescimento de organismos patogênicos e facilitar a digestão de substratos dietéticos,

e enquanto exerce todas essas funções, está em constante contato com o sistema imunológico do hospedeiro, sendo modulada por ele (MENTELLA et al., 2020).

O trato intestinal está continuamente sob ataque de microrganismos luminiais, como também de compostos que são oxidados na dieta, o que expõe o intestino a alterações oxidativas de forma recorrente. Um desequilíbrio na homeostase intestinal redox traz prejuízo às células epiteliais do intestino e na barreira intestinal impermeável, ativando assim, respostas imunes de maneira disfuncional (ALEMANY-COSME et al., 2021).

Além da ação do estresse oxidativo atuando em diversas camadas do epitélio do intestino, as alterações na microbiota intestinal têm sido associadas ao desenvolvimento e progressão da DII, mesmo não estando claro quais populações de microrganismos estão envolvidas ou como elas podem contribuir para o desenvolvimento da doença, contudo existe um consenso de que a DII está associada a alterações composicionais e metabólicas da microbiota intestinal chamada de disbiose. A disbiose causa alteração nas junções intercelulares que mantêm a integridade tanto da mucosa intestinal e como da sua permeabilidade. Quando há invasão de patógenos oportunistas na mucosa, o resultado é uma ativação do tecido linfático associado a mucosa e da cascata inflamatória (leucócitos e citocinas pró-inflamatórias), podendo causar dano ao tecido. Esses patógenos oportunistas podem, deste modo, causar uma superprodução de EROs nas células epiteliais da mucosa humana (LEE; CHANG, 2021; NI et al., 2017; ALEMANY-COSME et al., 2021).

Combatendo patógenos provenientes de nutrientes e produzindo bacteriocina, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), nomeados de butirato, acetato e propionato, e peróxido de hidrogênio, a microbiota intestinal defende de forma efetiva o hospedeiro contra infecções bacterianas. Uma importante linha defensiva para proteger a homeostase da microbiota intestinal e minimizar as respostas inflamatórias intestinais é o epitélio intestinal, que separa o conteúdo luminal do sistema imunológico da mucosa (LARABI; BARNICH; NGUYEN, 2020).

Muitos estudos documentam as diferenças que existem na composição da microbiota intestinal dos pacientes com DII e dos indivíduos saudáveis, principalmente

no que diz respeito à diversidade microbiana e à abundância relativa de bactérias específicas (NI et al., 2017).

Existem diferenças na composição da microbiota intestinal dos pacientes com DII e dos indivíduos saudáveis, principalmente no que diz respeito à diversidade microbiana e à abundância relativa de bactérias específicas. As bactérias intestinais humanas mais abundantes são as Bacteroidetes e Firmicutes, e os filos menos abundantes incluem Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia. Resultados de estudos com o objetivo de caracterizar a microbiota de pacientes com DII, indicam uma diminuição generalizada da biodiversidade, bem como uma redução de táxons específicos, como Firmicutes e Bacteroidetes, *Lactobacillus* e *Eubacterium*, além desses pacientes também apresentaram uma redução nas espécies produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta que modula positivamente a homeostase intestinal e reduz a inflamação. A microbiota intestinal em pacientes com DII exibe Proteobacteria aumentada e Firmicutes reduzida. *Escherichia*, é o patógeno dominante envolvido na patogênese da CUI, onde a *Escherichia-Shigella*, uma bactéria gram-negativa, pode invadir o epitélio colônico humano e induzir respostas inflamatórias (SILVA, 2016; LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017; REN et al., 2021).

As diferentes formas como o hospedeiro é afetado pela produção microbiana de metabólitos são importantes para a patogênese da DII. Uma via metabólica bacteriana com relevância para a DII, por exemplo, é a produção de AGCCs através da fermentação de carboidratos não digeríveis. A geração de AGCCs é importante para uma regulação imunológica e da homeostase metabólica, já que a perda ou diminuição dessas funções pode causar um potencial impacto nas interações entre hospedeiro-micróbio, interações essas que são essenciais para a mucosa intestinal e a homeostase imunológica (LEE; CHANG, 2021; NI et al., 2017).

Muito embora a disbiose intestinal tenha sua associação definida à DII, ainda é difícil determinar se as alterações que acontecem são uma causa ou consequência dessas doenças. É muito provável que essas alterações, mesmo não sendo os principais propulsores do desenvolvimento de DII, contribuam para a evolução e avanço dessas doenças, aumentando e mantendo o processo imunológico/inflamatório. Com isso, há promoção de lesão tecidual e cicatrização

danificada de feridas, complicações de doenças, como, fibrose e estenoses, formação de fístulas, abscessos, manifestações extraintestinais, e o decaimento ou mesmo a extinção da microbiota comensal chave que é necessária para a restauração do sistema imunológico e homeostase intestinal (LEE; CHANG, 2021).

Nesse contexto, diversos estudos se propõem delinear a causalidade das alterações microbianas associadas à DII, e felizmente, as tecnologias experimentais estão evoluindo, não só para auxiliar na caracterização funcional do microbioma, como também para elucidar novos protocolos, métodos de tratamentos e tipos de terapias que podem ser utilizadas para o cuidado com o paciente de DII, como a utilização de compostos com características antioxidantes (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017; CHEN; WU; Yu, 2021; QU et al., 2021; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020; MIRÓ et al., 2020; KIM et al., 2021; SHIN; YONG; OH, 2020; KANGWAN et al., 2022).

No entanto, apesar da estreita relação entre estresse oxidativo/terapia antioxidante/disbiose, ainda são poucos os estudos em pacientes com DII em que a microbiota tenha sido analisada após tratamento com composto antioxidante.

2.5 Consenso das sociedades médicas sobre o uso de antioxidantes no tratamento de DII

Embora o uso de antioxidantes possa parecer uma estratégia promissora para o tratamento das DIIs, como a DC e a CUI, as evidências científicas sobre a eficácia desses compostos ainda são limitadas e controversas. Algumas sociedades médicas já emitiram recomendações ou posições oficiais sobre o uso de antioxidantes para DII, e nesta revisão reunimos um compilado das principais delas:

- *American Gastroenterological Association (AGA)*: A AGA não recomenda o uso rotineiro de suplementos antioxidantes (como vitamina E, vitamina C, selênio e beta-caroteno) para a prevenção ou tratamento de DIIs, devido à falta de evidências suficientes e à possibilidade de efeitos adversos (Colombel; Shin; Gibson, 2019).
- *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*: A ECCO afirma que ainda não há evidências suficientes para recomendar o uso de antioxidantes como

terapia complementar para DII. No entanto, a ECCO reconhece que alguns estudos preliminares sugerem um possível benefício dos antioxidantes em alguns aspectos da doença, como a redução do estresse oxidativo e a melhora da disfunção endotelial (Torres et al., 2019).

- *British Society of Gastroenterology (BSG)*: A BSG não recomenda o uso rotineiro de antioxidantes para DII, mas reconhece que alguns estudos indicam um possível benefício em pacientes com colite ulcerativa em remissão. A BSG sugere que mais estudos são necessários para avaliar a segurança e eficácia desses compostos em pacientes com DII (Lamb et al., 2019).

- *American College of Gastroenterology (ACG)*: A ACG sugere que pacientes com DII podem se beneficiar do consumo de uma dieta rica em antioxidantes, incluindo frutas, vegetais, grãos integrais e nozes. No entanto, a ACG não recomenda o uso rotineiro de suplementos antioxidantes para DII, devido à falta de evidências suficientes (Lichtenstein et al., 2018; Rubin et al., 2019).

3. COLETÂNEA DE ARTIGOS:

1º ARTIGO

MILITÃO, LE; MOURA, FA. Eficácia da terapia antioxidante nas doenças inflamatórias intestinais em modelos murinos: uma revisão sistemática. Revista que será submetido: Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Qualis A1.

Taylor & Francis Word Template for journal articles

Lylian Militão^a and A. M. Fabiana^{a,b}

^aPós-Graduação em Nutrição (PPGNUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Brasil

^bPós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brasil

Eficácia da terapia antioxidante nas doenças inflamatórias intestinais em murinos: uma revisão sistemática

A doença inflamatória intestinal (DII) tem sido considerada um problema de saúde em todo o mundo, apresentando uma incidência que tem crescido e se mantido. O tratamento farmacológico atual da DII é inespecífico e muitos dos pacientes cursam com a necessidade de intervenções cirúrgicas, aumentando significativamente as possibilidades de desfechos negativos. Nesse contexto, novas terapêuticas que atuam na minimização de sinais e sintomas e melhora na qualidade de vida vem sendo alvo de investigações cada vez mais robustas. A busca foi realizada nas bases de dados como, MEDLINE (via PubMed), CENTRAL, Web of Science, EMBASE e Scopus, utilizando uma combinação de palavras-chave como Inflammatory bowel diseases; Antioxidants; Antioxidant therapy; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress. São poucas as pesquisas em seres humanos, encontrando a maioria dos estudos em modelos animais que permitem simular a complexidade biológica das DII, e sendo utilizados para avaliar a eficácia e a segurança de terapias antioxidantes em um ambiente vivo antes de serem aplicadas em humanos. Após aplicação de critérios de inclusão, não inclusão e exclusão, foram selecionados 300 estudos com animais realizados em modelos murinos. Conforme a classificação dos antioxidantes encontrados, 122 (40,6%) foram outros compostos ativos naturais derivados de plantas, 85 (28,3%) classificados como polifenóis, 38 (12,6%) eram alimentos funcionais, nutrientes antioxidantes, 14 (4,6%) probióticos, foram 20 (6,6%) antioxidante sintético, 15 (5%) produtos químicos derivados de fontes não vegetais e 3 (1%) classificados como hormônios e a mesma quantidade em outros tipos de compostos. Os principais marcadores modificados foram MPO, NF- κ B/I κ -B α , NO, MDA, CAT, SOD e GPX. Nesta revisão podemos concluir que a ação antioxidante é amplamente comprovada em modelos animais e que os principais biomarcadores encontrados precisam também seres

incluídos nos estudos com seres humanos para assim, termos antioxidantes seguros para serem utilizados na terapia alternativa das DII.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Colite Ulcerativa; Biomarcadores; Estresse Oxidativo.

Inflammatory bowel disease (IBD) has been considered a health problem throughout the world, with an incidence that has continued to grow. The current pharmacological treatment of IBD is non-specific and many patients require surgery, significantly increasing the chances of negative outcomes. In this context, new therapies that act to minimize signs and symptoms and improve quality of life have been the subject of increasingly robust research. The search was carried out in databases such as MEDLINE (via PubMed), CENTRAL, Web of Science, EMBASE and Scopus, using a combination of keywords such as Inflammatory bowel diseases; Antioxidants; Antioxidant therapy; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress. There is little research on human beings, with most studies being carried out on animal models that simulate the biological complexity of IBD and are used to assess the efficacy and safety of antioxidant therapies in a living environment before they are applied to humans. After applying inclusion, non-inclusion and exclusion criteria, 300 animal studies carried out in murine models were selected. According to the classification of the antioxidants found, 122 (40.6%) were other natural active compounds derived from plants, 85 (28.3%) classified as polyphenols, 38 (12.6%) were functional foods, antioxidant nutrients, 14 (4.6%) probiotics, 20 (6.6%) synthetic antioxidants, 15 (5%) chemical products derived from non-plant sources and 3 (1%) classified as hormones and the same amount in other types of compounds. The main modified markers were MPO, NF- κ B/I κ -B α , NO, MDA, CAT, SOD and GPX. In this review, we can conclude that the antioxidant action is widely proven in animal models and that the main biomarkers found also need to be included in studies with human beings in order to have safe antioxidants to be used in the alternative therapy of IBD.

Key words: Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Biomarkers; Oxidative Stress.

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) tem sido considerada um problema de saúde em todo o mundo, apresentando uma incidência que tem crescido e se mantido (ZHANG e LI, 2014). São documentadas duas principais formas de classificação, a Doença de Crohn (DC) e a

Colite Ulcerativa Idiopática (CUI), que apresentam sintomas semelhantes causando distúrbios digestivos e inflamação crônica (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019).

Apesar da etiologia das DII não ter sido totalmente compreendida, muitos estudos confirmam o papel da genética e dos fatores ambientais na gênese dessas doenças, onde encontra-se uma combinação entre a resposta imune do indivíduo, a genética, a microbiota e ambiente, fazendo com que haja um distúrbio da homeostase intestinal, o que leva ao desenvolvimento e prolongando a cascata inflamatória na DII (BALMUS et al., 2016; SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019).

Dentro dessa cascata inflamatória está presente o estresse oxidativo. Conceituado pela primeira vez por Helmut Sies, em 1985, foi definido como um desequilíbrio entre pró-oxidante e os antioxidantes, onde o primeiro possui vantagem, levando então a danos potenciais (LUSHCHAK; STOREY, 2021). Um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, levando a uma interrupção da sinalização redox e controle e/ou dano molecular, em especial DNA, proteínas e lipídios (SIES, 2020).

O papel do estresse oxidativo na gênese ou agravamento das DII permanece alvo de investigação na comunidade científica. Após 8 anos da publicação original (MOURA et al., 2015), nota-se uma busca em encontrar uma substância que contribua efetivamente como agente terapêutico antioxidante e que também possa atuar como modulador da microbiota intestinal.

De acordo com Arulselvan e colaboradores (2016), o conhecimento de forma sistemática sobre o papel da inflamação/estresse oxidativo e seus efeitos adversos sobre as DII pode contribuir para o desenvolvimento de terapias inovadoras que sejam de fontes naturais e que se possam suprimir as várias doenças que são associadas a inflamações crônicas.

A busca de ferramentas nutricionais disponíveis, com menor custo e que atuem em várias direções ou compostos naturais, antioxidantes, que trabalhem de forma fundamental no

tratamento da DII é de grande interesse de muitos estudos, pois traz a possibilidade de aumento da qualidade e vida dos pacientes, e podendo diminuir o custo dos tratamentos e os efeitos colaterais dos medicamentos convencionais (ARAUJO, 2021).

Mas, ainda temos poucas pesquisas em seres humanos, encontrando a maioria dos estudos em modelos animais que permitem simular a complexidade biológica das DII de maneira controlada, ajudando os pesquisadores a entender os mecanismos pelos quais os antioxidantes podem exercer seus efeitos nas DII e permitem a observação dos processos biológicos em um contexto vivo, possibilitando a identificação de alvos moleculares, vias metabólicas e respostas imunológicas relacionadas à terapia antioxidante. Enquanto as pesquisas não são feitas em humanos, os modelos animais são utilizados para avaliar a eficácia e a segurança de terapias antioxidantes em um ambiente vivo antes de serem aplicadas em humanos. Isso inclui a análise de dosagens adequadas, possíveis efeitos colaterais, interações medicamentosas e a resposta do sistema imunológico.

Sendo assim, encontrar compostos que possam auxiliar no tratamento das DII e identificar os biomarcadores que mais são alterados no uso destes compostos utilizando modelos animais pode auxiliar os pesquisadores a identificarem alvos específicos que podem ser explorados no desenvolvimento de novas terapias ou aprimoramento de tratamentos existentes.

Métodos

Registro

Esta revisão sistemática foi registrada na plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), com números de registro CRD42022304540.

Estratégia de busca e seleção de estudos

A busca foi realizada de julho de 2015 até novembro de 2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Web

of Science, EMBASE e Scopus. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *Inflammatory bowel diseases*; *Antioxidants*; *Antioxidant therapy*; *Crohn's Disease*; *Ulcerative Colitis*; *Biomarkers*; *Oxidative Stress*. Foram utilizados operadores booleanos "OR" e "AND", onde estratégia completa de busca incluiu os termos em inglês: “*inflammatory bowel disease*” AND “*antioxidant*” AND (“*therapy*” OR “*treatment*”). Todos os registros recuperados tiveram seus títulos e resumos avaliados. Em seguida, dois pesquisadores independentes realizaram a avaliação dos títulos para a remoção de registros duplicados. Também foram utilizados artigos citados pelos autores dos estudos encontrados.

Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

1. Estudos com roedores (ratos ou camundongos, devido à semelhança biológica com seres humanos); DII experimental induzida por drogas ou por alteração genética (animais knockout); Modelos de DII agudos ou crônicos, publicados a partir de julho de 2015, nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa;
2. Uso de substância/composto natural ou sintética, ou alimento, planta com ação antioxidante;
3. A ação antioxidante foi determinada quando a substância estudada apresentava alguma das ações abaixo:
 - Ação sobre as EROs/ERNs $\Rightarrow$ tais como nitrito, óxido nítrico (NO), ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e outros;
 - Atuação sobre a síntese de EROs $\Rightarrow$ ação sobre a atividade, expressão de proteínas ou expressão gênica de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ciclooxigenase 2 (COX2), Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-oxidase (NOX), lipoxigenase (LOX), mieloperoxidase (MPO), fator nuclear Kappa-potenciador de cadeia leve de células B ativadas (NF- κ B) ou I κ -B α (fator nuclear de

potenciador de gene de polipeptídeo leve kappa em inibidor de células B, alfa), e fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2);

- Efeito sobre biomarcadores de danos oxidativos $\Rightarrow$ danos sobre a membrana celular (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS –, malondialdeído – MDA –, 4-hidroxinonenal – HNE –, e outros), danos às proteínas (carbonilação de proteínas, produtos de glicação avançada – AGE – e outros) e danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) (8-oxo-2'-desoxiguanosina, 8-oxoguanina e outros);

- Ação sobre defesa antioxidante (defesa antioxidante enzimática – superóxido dismutase [SOD], catalase [CAT], glutathione peroxidase [GPx], glutathione redutase [GR] – e não enzimática (glutathione reduzida – GSH e razão glutathione reduzida/glutathione oxidada - GSH/GSSG) endógena e capacidade antioxidante total - CATot);

- Efeito sobre a microbiota intestinal.

Critérios de não inclusão/exclusão:

1. Estudos que utilizaram combinação de substâncias antioxidantes ou associações com intervenções farmacológicas;
2. Estudos que não avaliaram marcadores antioxidantes;
3. Via de administração intravenosa (i.v.) ou retal.

Classificação das substâncias antioxidantes:

Os estudos foram divididos em categorias das terapias nos seguintes tópicos:

- Hormônios, antioxidantes sintéticos e produtos químicos derivados de fontes, exceto vegetais;
- Polifenóis e outros compostos ativos naturais de plantas medicinais;
- Alimentos funcionais, nutrientes antioxidantes e probióticos.

Extração de dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: apresentação de suplementos; doses, tempo de suplementação; administração via; grupos de tratamento; efeitos de estresse

nitroxidativo; ação na microbiota intestinal. Os estudos com múltiplas doses de suplementação foram alocados, de acordo com a dose mais alta.

Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência

Foi aplicada a ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE). Esta ferramenta avalia o risco de viés segundo dez domínios: geração de sequência aleatória, características da linha de base, ocultação de alocação, alojamento aleatório, cegamento de cuidadores e pesquisadores, avaliação aleatória de desfechos, cegamento de avaliadores de resultados, dados de desfecho incompletos, relato seletivo de desfechos e outras fontes de viés geral. Cada categoria foi avaliada como baixo risco, alto risco ou risco incerto de viés (Figuras 1 e 2), utilizando-se o programa RevMan 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Dinamarca).

Figura 1 Gráfico de risco de viés: julgamentos dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens de todos os estudos incluídos, de acordo com a ferramenta da SYRCLE

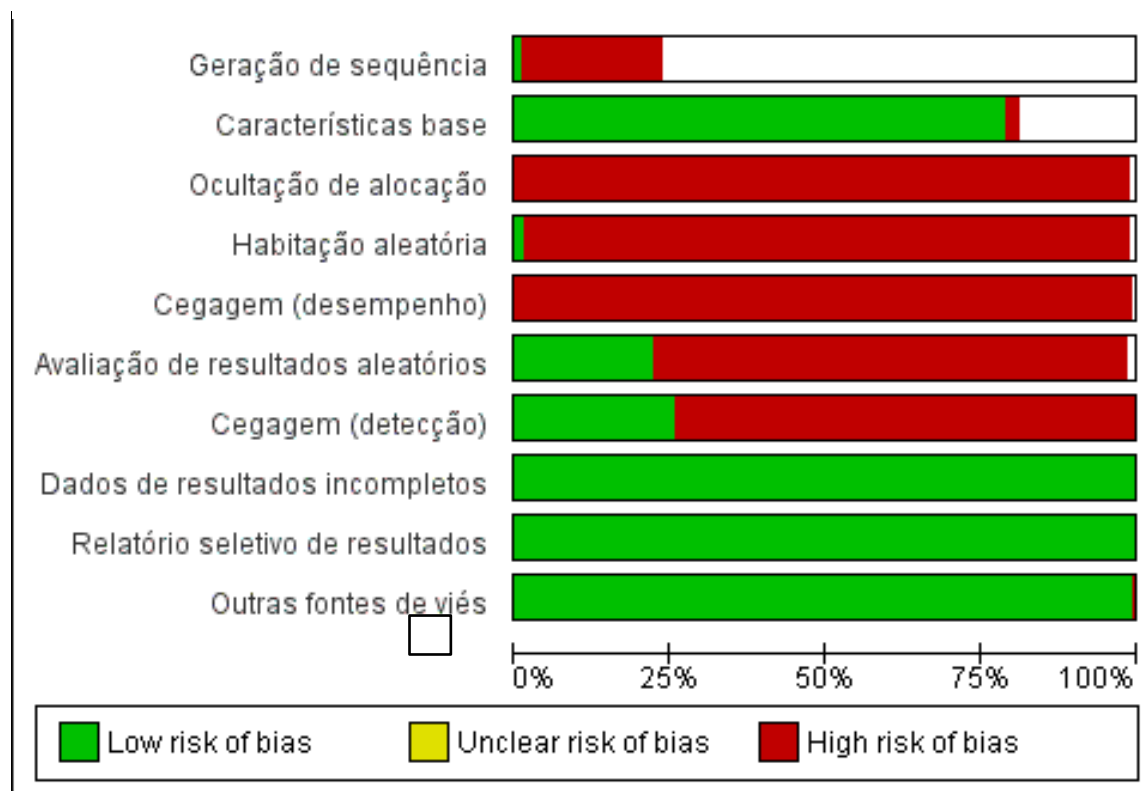


Figura 2 Resumo do risco de viés: julgamentos dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído, segundo a ferramenta da SYRCLE

ABE et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ABIODUN; OSHINLOYE, 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ABIODUN et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ABIODUN et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ADJADJ et al., 2015		+	-	-	-	-	-	+	+	+
AHMED et al., 2022		+	-	-	-	-	-	+	+	+
AHMEDY et al., 2020	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
AKANDA et al., 2018			-	-	-	-	-	+	+	+
AKKOL et al., 2020a	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
AKKOL et al., 2020b		+	-	-	-	-	-	+	+	+
AKL et al., 2021	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ALABI et al., 2018	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ALAVALA et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ALBALAWI et al., 2023	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ALGIERI et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ALMEER et al., 2018		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ANDRADE et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ANSARI et al., 2021		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ANZOISE et al., 2017	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ARAÚJO et al., 2016	-		-	-	-	-	-	+	+	+
ARUNACHALAM et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ÁVILA-ROMÁN et al., 2016	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+

BADR et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
BAI et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
BALAH; KANDEEL; ELWAN, 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
BASTAKI; AMIR; ADEGHETE; OJHA, 2021		-	-	-	-	-	-	+	+	+
BASTAKI et al., 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
BAYRAMOGLU et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
BIBI et al., 2018			+	-	-	-	-	+	+	+
BOEING et al., 2018	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
BOUSSENNA et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
CAO et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	-
CATINEAN et al., 2020		+	-	-	-	-	+	+	+	+
CAZARIN et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHAMANARA et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHANG et al., 2023		+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHAPARALA et al., 2020a	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHAPARALA et al., 2020b	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHAUDHARY et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN, et al., 2019	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN, G et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN, H et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN, J et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN, T et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN; HSU; PAN, 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN; WU; YU, 2021			-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHEN et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHENG et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHOI, Y et al., 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
CHOI; CHO; LEE, 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHOI et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
CHOI et al., 2019			-	-	-	-	-	+	+	+
CIBIČEK et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
COLARES et al., 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
CORDEIRO et al., 2021			-	-	-	-	-	+	+	+
COSTA et al., 2015		+	-	-	-	-	-	+	+	+
COTA; MISHRA; SHENGULE, 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+

DA SILVA et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
DA SILVA et al., 2019			-	-	-	+	+	+	+	+
DE MELO et al., 2015	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
DENG et al., 2020			-	-	-	-	-	+	+	+
DENIS et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
DE OLIVEIRA et al., 2021	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
DE SANTANA et al., 2017		+	-		-	+	+	+	+	+
DEY et al., 2017	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
DIN et al., 2020		-	-	-	-	-	-	+	+	+
DÖNDER et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
DU et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
EKHTIAR et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
EL et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ELHASSAN, 2023		+	-	-	-	-	+	+	+	+
ELHENNAWY et al., 2021		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ELMAKSOUD et al., 2021	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ERDENEBILEG et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
ESSEL et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
EWEEs et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FANG et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FATANI et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FATHIMA et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FENG et al., 2022		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FIROOZI et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
FORMIGA et al., 2020	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
GANAPATHY et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
GAO et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
GAO et al., 2021		+	-	-	-	+	+	+	+	+
GARCIA et al., 2020		+	-		-	+	+	+	+	+
GERGES et al., 2020		+	-	-	-	+	+	+	+	+
GHASEMI-DEHNOO et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
GUAZELLI et al., 2019	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
GU et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
GUO, K et al., 2019	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
GUO et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
GUO et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
GUPTA et al., 2018	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+

HAN et al., 2017	+		+	+	+	+	+	+	+
HE; LIU; LIU, 2023			+	+	+	+	+	+	+
HONG; PIAO, 2018		+	+	+	+	+	+	+	+
HONG et al., 2017		+	+	+	+	+	+	+	+
HONG et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HOSSEN et al., 2021			+	+	+	+	+	+	+
HOU et al., 2021		+	+	+	+	+	+	+	+
HUA; HUI; WANG, 2023			+	+	+	+	+	+	+
HUANG et al., 2019		+	+	+	+	+	+	+	+
HU et al., 2020				+	+	+	+	+	+
HWANG et al., 2019		+	+	+	+	+	+	+	+
IM et al., 2023	+		+	+	+	+	+	+	+
JEON et al., 2020		+	+	+	+	+	+	+	+
JEON et al., 2021		+	+	+	+	+	+	+	+
JEONG; KIM; LEE, 2021		+	+	+	+	+	+	+	+
Ji et al., 2018		+	+	+	+	+	+	+	+
JIN et al., 2017		+	+	+	+	+	+	+	+
KANG et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KANGWAN et al., 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KARACA, et al., 2015	+		+	+	+	+	+	+	+
KARAKOYUN et al., 2017		+	+	+	+	+	+	+	+
KAUR et al., 2018		+	+	+	+		+	+	+
KESHAVARZI et al., 2019		+	+	+	+	+	+	+	+
KESHAVARZI et al., 2022	+	+	+	+		+	+	+	+
KHAIRY et al., 2018		+	+	+	+	+	+	+	+
KHODIR et al., 2017		+	+	+	+	+	+	+	+
KHODIR et al., 2019		+	+	+	+	+	+	+	+
KHOSROPOUR, 2019		+	+	+	+	+	+	+	+
KIM et al., 2017		+	+	+	+	+	+	+	+
KIM et al., 2020		+	+	+	+	+	+	+	+
KIM et al., 2021		+	+	+	+		+	+	+
KJ; PARK, 2018	+		+	+	+	+	+	+	+
KWONA et al., 2019		+	+	+	+	+	+	+	+

LEE et al., 2017	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+
LEE et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LERTNIMIPHUN et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI, B et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI, F et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI, R et al., 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI, X et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI; SHEN; LUO, 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
LIAN et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI et al., 2016			-	-	-	+	+	+	+	+
LI et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LI et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
LI et al., 2020		+	-	-	-		-	+	+	+
LI et al., 2021		+	-	-		-	-	+	+	+
LI et al., 2023		+	-	-	-	+	+	+	+	+
LIMA et al., 2017	-		-	-	-	-	-	+	+	+
LIU, D. et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU, J et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU, K. et al., 2021			-	-	-	+	+	+	+	+
LIU, Q et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU, W. et al., 2018			-	-	-	-	-	+	+	+
LIU, X et al., 2022		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2015		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2022	-		-	-	-	-	-	+	+	+
LIU et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
LU et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+

SABER et al., 2023		+	-	-	-	-	+	+	+	+
SADAR, 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
SAHU; KUMAR; SISTLA, 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
SAKAI et al., 2019	-		-	-	-	+	+	+	+	+
SALAMATIAN et al., 2019			-	-	-	-	-	+	+	+
SAW et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
SEN et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
SEO et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHAFIK et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHANMUGAM et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHAO et al., 2020			-	-	-	-	-	+	+	+
SHAO et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHARMAA et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHEETHAL et al., 2020	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
SHEN; LI; ZAHNG, 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHEN et al., 2017	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
SHEN et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHENG et al., 2020		+	-		-	+	+	+	+	+
SHI, J. et al., 2021	-		-	-	-	-	-	+	+	+
SHIBRYA et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHI et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHI et al., 2021			-	-	-	-	-	+	+	+
SHIN; YONG; OH, 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
SHIN et al., 2022			-	-	-	-	-	+	+	+
SINGH et al., 2023	-		-	-	-	-	-	+	+	+
SIRACUSA et al., 2020		-	-	-	-	+	+	+	+	+
SOMANI; ZAMBAD; MODI, 2016			-	-	-	-	-	+	+	+
STAN et al., 2019	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
SULUVOY; SAKTHIVEL; GURUVAYOORAPPAN; BERLIN, 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
TAGNE et al., 2021	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
TAHMASEBI; FROUSHANI; AHANGARAN, 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
TAN et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
TANIMOTO et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
TATIYA-APHIRADEE et al., 2021	-		-	-	-	-	-	+	+	+
TÖRÖK et al., 2023	-		-	-	-	-	-	+	+	+
ULLAH et al., 2023	-		-	-	-	-	-	+	+	+

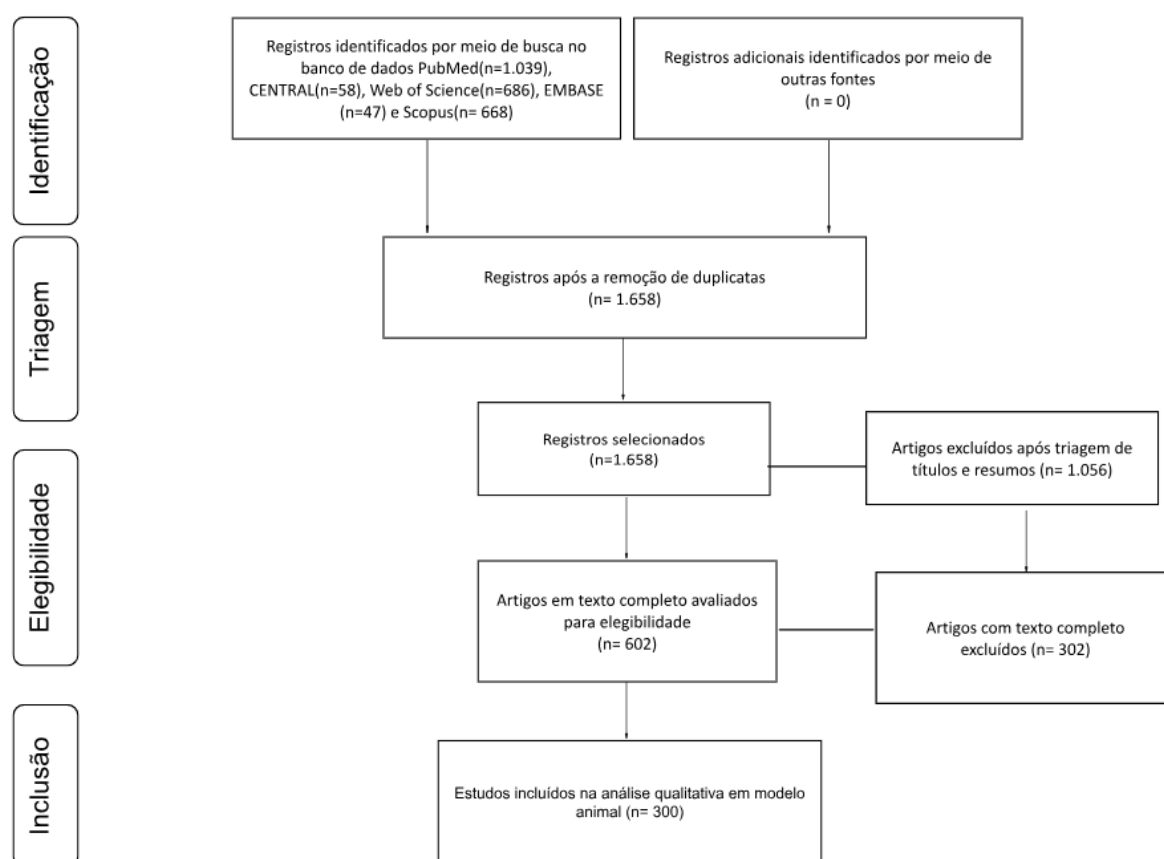
VALERO et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
VENKATARAMAN et al., 2023		+	-	-	-	+	+	+	+	+
VEZZA et al., 2017	-		-	-	-	-	-	+	+	+
VICENTINI et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
VOCHYÁNOVÁ et al., 2017	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG, D et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG, F., et al., 2023			-	-	-	-	-	-	+	+
WANG, T., et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG, X., et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG; WU, 2017	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WANG et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WITAICENIS et al., 2018	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
WU, Z et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
WU et al., 2019			-	-	-	-	-	+	+	+
WU et al., 2020	-		-	-	-	+	+	+	+	+
WU et al., 2023			-	+	-	-	-	+	+	+
XIANG, X, W et al., 2021			-	-	-	-	-	+	+	+
XIANG, X et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	+
XIE et al., 2022	-		-	-	-	-	-	+	+	+
XIONG et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
XU, X et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
XUAN et al., 2020		+	-	-	-	+	+	+	+	+
XU et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
XU et al., 2023	+		-	-	-	+	+	+	+	+
YANG, X et al., 2016			-	-	-	-	-	+	+	+
YANG et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
YANG et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
YE et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
YEOM et al., 2021		+	-	-	-		-	+	+	+
YOON et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
YU; YAN; SUN, 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
YUE et al., 2018		+	-	-	-	+	+	+	+	+

ZAHOUANI et al., 2021	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZARZECKI et al., 2017	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
ZBAKH et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ZEESHAN et al., 2023			-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG, L et al., 2019		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG, R et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG; LI; SHEN et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG et al., 2016		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG et al., 2019		+		-	-	-	-	+	+	+
ZHANG et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHANG et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHAO et al., 2015		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHAO et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ZHENG et al. 2019		+	-	-	-	-	+	+	+	+
ZHOU et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHOU et al., 2022		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHU, C., et al., 2017		+	-	-	-	-	+	+	+	+
ZHU, D., et al., 2018		+	-	-	-	-	-	+	+	-
ZHU, L., et al., 2023		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ZHU, M., et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHU et al., 2016		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ZHU et al., 2019		+	-	-	-	+	+	+	+	+
ZHU et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZHUGE et al., 2023		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZIZZO et al., 2020			-	-	-	+	+	+	+	+
ZONG et al., 2017		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZOU et al., 2020		+	-	-	-	-	-	+	+	+
ZOU et al., 2021		+	-	-	-	-	-	+	+	+

Resultados

Foram inicialmente encontrados 2.498 estudos. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos, resumos/textos completos foram incluídos 300 estudos nesta revisão (Figura 3). O grupo mais investigado foi o de outros compostos ativos naturais derivados de plantas (n=122; 40,6%), seguido de polifenóis (n=85; 28,3%), alimentos funcionais, nutrientes antioxidantes, probióticos entre outros (n=55; 18,3%) e dos classificados como hormônios (3), antioxidante sintético (20) e produtos químicos derivados de fontes não vegetais (15) (n=38; 12,6%).

Figura 3. Fluxograma com os principais resultados da pesquisa nas bases de dados



Ações dos compostos pesquisados

Ação sobre as EROs/ERNs

Nesta revisão 19,3% (n=58) dos estudos possuem ação sobre as ERONs, atuando na diminuição de NO[•] e EROs, ressaltando que, endogenamente, as espécies reativas são produzidas pelos diversos processos de oxidação e podem ser neutralizadas de maneira parcial

pelas defesas antioxidantes do sistema antioxidante celular, composto por enzimas como SOD, CAT, GPx, GR e compostos não enzimáticos, como a GSH (Balmus et al., 2016).

Dentre os diversos modelos animais incluídos nesta revisão, observa-se que o estresse oxidativo está presente tanto em situações agudas (HONG et al., 2017; ZHU et al., 2017; JI et al., 2018; ZIZZO et al., 2020; SADAR, 2016; SAHU; KUMAR; SISTLA, 2016; KIM et al., 2017; PATEL; TRIVEDI, 2017; SULUVOY; SAKTHIVEL; GURUVAYOORAPPAN; BERLIN, 2017; XU et al., 2017), Crônicas (ZHU et al., 2016; ZHANG; LI; SHEN et al., 2017; DA SILVA MAIA et al., 2019; ORTIZ et al., 2020; PAVAN et al., 2021; ABIODUN; OSHINLOYE; 2017; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2019; KHODIR et al., 2019; SHARMAA et al., 2018) e independente do agente causador da colite, se ácido acético (KAUR et al., 2018; KESHAVARZI et al., 2022; KHAIRY et al., 2018; LEE et al., 2018; PALLA et al., 2016; SHEETHAL et al., 2020), sulfato de sódio dextrana (DSS) (DÖNDER et al., 2018; DA SILVA et al., 2018; LI et al., 2017; DENG et al., 2020; FENG et al., 2022; HU et al., 2020; LIU et al., 2018; PERVIN et al., 2016; QIAN et al., 2020), TNBS (AHMEDY et al., 2020; ANDRADE et al., 2020; VICENTINI et al., 2018; YANG et al., 2016; NAINI et al., 2021; GUO et al., 2019), dentre outros. Dessa forma, fica claro que independente da fase, tipo e gravidade da DII, o estresse oxidativo precisa ser controlado para minimizar os efeitos da doença.

Atuação sobre a síntese de EROs

Os alimentos e nutrientes incluídos nesta revisão, foram investigados em modelos experimentais como a canela, selênio, iogurte acrescido de suco de noni, mel, lecitina de soja, entre outros, e atuaram como sequestradores das EROs e como inibidores da síntese de espécies reativas, ao atenuar NO[•], iNOS, COX2, COX, NOX, MPO e NF-κB. O mel também se apresentou como redutor de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF-α), Interleucina-1β (IL-1 β), IL-6, além de reduzir peroxidação lipídica (MDA), e

aumentar a CATot, GSH, GPx e SOD (COLARES et al., 2016; NOOH; NOUR-ELDIEN, 2016; KWON et al., 2019; SHI; YUE et al., 2021; KAUR et al., 2018). Outro grupo que entre os estudos experimentais se mostrou eficaz em inibir a produção de EROs, e concomitantemente diminuir atividade inflamatória, foram os probióticos através da redução da atividade da MPO (YOON et al., 2019; HU et al., 2020; CORDEIRO et al., 2021; GAO et al., 2021; SHI et al., 2021; JEONG; KIM; LEE, 2021).

Efeito sobre biomarcadores de danos oxidativos

Nesta revisão, encontramos 78 estudos (26%) que traziam diminuição aos danos causados pelas EROs. Destacamos o dano aos lipídeos, que diminuiu com o uso de carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) e ômega 3 (De Santana Souza et al., 2017; Sharmaa et al., 2018), entre outros, como óleo de alho, β -glucana de aveia, Mangiferina, Veronica polita, Framboesas vermelhas e osthole (BALAHA; KANDEEL; ELWAN, 2016; LIU, et al., 2015; SOMANI; ZAMBAD; MODI, 2016; AKANDA et al., 2018; BIBI et al., 2018; KHAIRY et al., 2018), atenuando os produtos lipídicos como MDA ou TBARS. Na proteção aos danos ao DNA, os danos oxidativos foram atenuados por compostos como melanina da tinta de *Sepiapharaonis*, riboflavina, gliceolina, extrato aquoso de sementes de *Raphanus sativus L* e *Sorbus doméstica* (XIE et al., 2022; KARAKOYUN et al., 2017; SEO et al., 2017; CHOI et al., 2016; AKKOL et al., 2020a).

Ação sobre defesa antioxidante

Vários trabalhos confirmam a menor defesa antioxidante tanto em animais com colite induzida (BOEING et al., 2018; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020; FORMIGA et al., 2020; LI et al., 2016; LIU et al., 2016; NOOH; NOUR-ELDIEN, 2016; ALIZADE NAINI et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2021) COMO EM HUMANOS (SAMSAMIKOR et al., 2016; NEMATGORGANI et al., 2017; TAHVILIAN et al., 2020).

O grupo de polifenóis foi o grupo estudado que se mostrou mais eficiente na melhora da defesa antioxidante, com destaque para epicatequina (ZHANG et al., 2016), carvacrol (DE SANTANA et al., 2017), Pongamia pinnata (Karanja) (PATEL; TRIVEDI, 2017), extrato aquoso da casca de jabuticaba (DA SILVA et al., 2019), curcumina-galactomanosídeo (SHEETHAL et al., 2020), extrato de flor de Caragana sinica (LI et al., 2021), Troxerutina (WANG et al., 2021) e extrato aquoso de folha de *P. lentiscus* (ZAHOUANI et al., 2021), que tiveram ação benéfica em 3 ou mais biomarcadores das defesas antioxidantes.

Vários trabalhos com colite induzida, incluídos na revisão sistemática (n= 51; 17%), observaram ação positiva dos compostos analisados sobre a ação do Nrf2, sugerindo que os compostos testados possam proteger contra o acúmulo de espécies reativas superproduzidas, compostos como Hesperidina, Troxerutina, luteolina, Sinomenina, Crocina, ginseng americano, entre outros (Tabela 1).

Entre os trabalhos coletados (n=102; 34%), compostos como Fisetina, Geniposídeo, Wogonin, extrato da fruta *Ziziphus na-christi*, fargesina, Esteviosídeo, Extrato etanólico de abacate, puerarina entre outros, agiram inibindo a atividade/expressão do NF- κ B (HONG et al., 2017; ZHU et al., 2017; JI et al., 2018; ZHENG et al. 2019; LIU et al., 2022; XIE et al., 2022; ZHU et al., 2016; LIU et al., 2018; WANG; ZHANG et al., 2019; AHMEDY et al., 2020; ZIZZO et al., 2020; CHOI et al., 2016; DENIS et al., 2016; SAHU; KUMAR; SISTLA, 2016; ZHANG et al., 2016) (Tabela 1).

De acordo com nossos achados, os marcadores SOD, CAT e GSH foram os mais impactados pelos antioxidantes testados nos modelos murino de colite induzida (Tabela 1).

Efeito sobre a microbiota intestinal

Nesta revisão, 69 trabalhos (23% de todos os estudos incluídos na revisão) avaliaram a ação de antioxidantes sobre a microbiota intestinal modelos experimentais. Um desses trabalhos avaliou o uso do hormônio melatonina em animais com colite induzida por SDD (ZHU et al.,

2018), onde os autores identificaram através de taxonomia da microbiota intestinal, que as fezes desses animais continham sete filos, sendo os mais abundantes no grupo doente o Bacteroidetes (58,93%), seguido por Firmicutes com 31,46% e Proteobacteria com 7,97%. Em contraste, os filos Firmicutes foram os mais encontrados no grupo tratado com melatonina (49,48%), seguido de Bacteroidetes com 41,63% e Proteobacteria com 7,50%.

Nesta mesma linha, Zhang e colaboradores (2020) testou o polissacarídeo Flammuliana Velutipes (FVP) na prevenção da colite induzida por DSS e também observaram maior concentração de Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria nos animais doentes, o que foi restaurado a níveis semelhantes aos animais saudáveis após o tratamento com o FVP (ZHANG et al., 2020).

Um dos focos de estudo de várias evidências encontradas nesta revisão, foi demonstrando o efeito de outros compostos ativos naturais de plantas medicinais sobre a microbiota intestinal (BIBI et al., 2018; DA SILVA et al., 2018; HONG; PIAO, 2018; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2019; HUANG et al., 2019; CHEN et al., 2020; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020; FORMIGA et al., 2020; GARCIA et al., 2020; JEON et al., 2020; KIM et al., 2020; QIAN et al., 2020; SHENG et al., 2020; WU et al., 2020; WU et al., 2020; ZHANG et al., 2020; ZOU et al., 2020; FENG et al., 2022). Destacando o estudo de Xuan et al. (2020), observa-se que os AGCCs intestinais diminuíram após a indução de colite por DSS, e o tratamento com galangina reverteu essas alterações, aumentando os níveis de acetato e butirato. Além disso, a galangina enriqueceu algumas populações de bactérias específicas que promoviam a produção de AGCCs, como *Butyricimonas* spp. mediadas por seus efeitos de remodelação na microbiota intestinal.

Ações de acordo com a categorização dos compostos

Polifenóis e Compostos ativos naturais derivados de plantas

De acordo com esta revisão, os grupos dos compostos ativos naturais derivados de plantas (n=122; 40,6%) e os polifenóis (n=85; 28,3%) foram as classificações de antioxidantes mais investigados entre os modelos animais

Os polifenóis fazem parte de um dos grupos mais importantes de metabólitos secundários de plantas. O termo fenólico engloba compostos que possuem um anel aromático contendo um grupo hidroxila, enquanto os polifenóis possuem um ou mais anéis aromáticos contendo mais de um grupo hidroxila. São encontrados de forma abundante em uma variedade de chás, óleos essenciais e seus derivados, alimentos e bebidas. Podem ser classificados em vários subgrupos de acordo com as características estruturais, sendo os subgrupos principais os ácidos fenólicos, flavonoides e não flavonoides (TRUONG; JEONG, 2022).

Nesta revisão, os efeitos antioxidantes dos polifenóis se deram na redução da concentração e da síntese das ERONs, controle do dano oxidativo, melhora da defesa antioxidante e sobre a microbiota intestinal, sugerindo sua ampla ação no controle do desequilíbrio redox.

Entre os compostos polifenóis mais avaliados, destaca-se a curcumina/cúrcuma/açafrão, combinada ou isolada (BASTAKI et al., 2016; ZHANG; XUE et al., 2019; SHEETHAL et al., 2020; e GUO et al., 2022) e na forma de nanopartícula (LIU et al., 2022). Com doses eficazes de curcumina variando de 50 a 250mg/kg/d por 7 a 21 dias, e da sua nanopartícula de 3mg/kg/d por 7 dias, esse composto derivado da planta medicinal, *Curcuma longa* (CL), muito utilizada como aromatizante e corante alimentar na culinária asiática, resultou em um aumento significativo da GSH, redução dos níveis de MPO e IL-23 na mucosa colônica, diminuição

significativa de citocinas pró-inflamatórias, supressão da reação da cascata inflamatória intestinal, modulação da abundância de algumas bactérias específicas, incluindo *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Turicibacter*, correlacionadas com os parâmetros associados à colite (BASTAKI et al., 2016; ZHANG et al., 2019; GUO et al., 2022).

Alimentos funcionais, nutrientes antioxidantes

A Coenzima Q10 (Co-Q10), um composto utilizado em muitos tratamentos, principalmente os que estão relacionados ao metabolismo de energia celular abaixo do ideal e lesão oxidativa. A Co-Q10 demonstrou atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, aumentando a atividade da SOD, CAT, GSH e Nrf2, além do aumento da capacidade antioxidante total sérica. Além disso, atenuou a atividade da MPO e atuou como sequestrador do $ON^{\cdot}$, marcador de oxido, diminuiu a PCR (EWEES et al., 2016; KHODIR et al., 2017; LEE et al., 2017).

Probióticos

Atualmente, probióticos, prebióticos e simbióticos estão se tornando cada vez mais eficazes e novas estratégias para o avanço terapêutico para doenças gastrointestinais, onde, a suplementação com probióticos já mostrou, em modelos experimentais, aliviar a inflamação intestinal modulando a microbiota intestinal, reforçando a integridade da barreira intestinal e inibindo as respostas inflamatórias (CHEN et al., 2019; CHOI et al., 2019; YOON et al., 2019; CATINEAN et al., 2020; DIN et al., 2020; CORDEIRO et al., 2021; SHI et al., 2021; JEONG; KIM; LEE, 2022; KANGWAN et al., 2022).

Nesta revisão foram incluídos 14 ensaios murinos (4,6%) que utilizaram probióticos ou formulações com probióticos como tratamento antioxidante na colite experimental/DII. Combinações de *Lactobacillus* (*pentosus*, *gasseri*, *plantarum*, *helveticus*, *acidophilus*, *brevis*, *salivarius*, *paracasei*, *ramnosus*) – sendo o *L. Plantarum* o mais estudado – ou alimentos

enriquecidos com *Lactobacillus* foram as suplementações mais estudadas nos modelos de colite experimental. Estes probióticos se mostraram efetivos como antioxidante em todos os aspectos avaliados neste trabalho, em especial na inibição da síntese de EROs. Adicionalmente, Hu e colaboradores (2020), também identificaram que melhora nos níveis de TNF- α , IL-6, IL-12 e IL-1 β , no soro de camundongos com colite que receberam *L. acidophilus* (HU et al., 2020).

A ação antioxidante dos probióticos pode se dar pela eliminação de EROs, quelação de íons metálicos, inibição enzimática e redução e inibição da autooxidação do ascorbato, como também a síntese de enzimas antioxidantes por bactérias usadas nas fórmulas (MOURA et al., 2015).

Hormônios, antioxidante sintético e produtos químicos derivados de fontes não vegetais

Nesta revisão foram encontradas apenas três estudos que investigaram a ação antioxidante dos hormônios melatonina (ZHU et al., 2018), desidroepiandrosterona (DHEA) (CAO et al., 2021) e obestatina (ELHASSAN, 2023).

O estudo realizado por Cao et al. (2021), demonstrou que o tratamento via oral (50 mg/kg de peso corporal) de DHEA aumentou a expressão de Nrf2, atenuando as respostas inflamatórias e a disfunção da barreira intestinal e diminuindo a atividade da COX-2 em camundongos com colite. Já no estudo de Zhu et al. (2018), o uso de 0,2 mg/L de melatonina modulou a capacidade antioxidante e a microbiota dos camundongos com colite.

A N -acetilcisteína (NAC), um derivado sintético do aminoácido endógeno L-cisteína e um precursor de GSH, tem sido usado por várias décadas como mucolítico, reduzindo a viscosidade do muco, e a reposição da deficiência de cisteína/glutathione também tem sido utilizado como um método eficaz para anular o estresse oxidativo e sua lipoperoxidação associada que caracteriza a ferroptose (RAGHU et al., 2021). Nesta revisão, 1 ECR estudou a NAC mostrou-se positiva como terapia antioxidante, diminuindo os níveis de IL-8 que ativando o recrutamento e ativação de neutrófilos para a mucosa inflamada (GUIJARRO et al., 2008).

Tabela 1. Terapia para as DII e seus efeitos nos biomarcadores de stress oxidativo e nos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias.

[illegible]

XIE et al., 2022	melanina da tinta	75, 150 e 300 mg/kg 9 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒
SABER et al., 2023	(R,R)-BD-AcAc2	comida padrão para roedores misturada com 4% (R,R)-BD-AcAc2 24 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☒
TÖRÖK et al., 2023	reagente de Lawesson	18,75 µM/kg	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
YE et al., 2023	nano-selênio modificado com polissacarídeo <i>Eucommia ulmoides</i>	200 µL 5 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☒	☒
ZEESHAN et al., 2023	Nanocargas poliméricas galactosiladas	5 mg/kg 7 dias	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐
ZHU et al., 2023	Nanopartículas comestíveis semelhantes a exossomos de portulaca oleracea L.	20 mg/µL 5 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
PRODUTOS QUÍMICOS DERIVADOS DE OUTRAS FONTES QUE NÃO VEGETAIS																		
ZHU et al., 2016	ficocianina	150 mg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
KARAKOYUN et al., 2017	riboflavina	25 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
LIU et al., 2018	licopeno	20, 40 e 80 mg/kg 17 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
MA, et al., 2019	sericina	250, 500, 1000 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
MORSY et al., 2019	extratos hidroalcoólicos (HA) de cianobactéria <i>Spirulina platensis</i>	100 ou 200mg/kg 15 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WANG; ZHANG et al., 2019	Polissacarídeo de micélio	1,2 e 2,5g/kg 11 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WANG et al., 2019	Extratos de larvas aliviam	1 g/kg 12 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
AHMEDY et al., 2020	melitina	40 µg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
ZIZZO et al., 2020	Aphanizomenon flos-aquae	20, 50 ou 100 mg/kg 14 dias	☒	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
XIANG; JIANG et al., 2021	peptídeo de camarão (SP)	300 e 600 mg/kg 22 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐
XIANG; ZHOU et al., 2021	peptídeos bioativos de atum (TBP)	200, 500 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒
ZOU et al., 2021	Polissacaropeptídeos extracelulares de Sanghuang (SePSP)	200mg/kg 21 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
GUO et al., 2023	inosina	100 e 800 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒
SILVEIRA et al., 2023	butirato de sódio	0,066 g/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☐	☐
ULLAH et al., 2023	hidrolisado de peptídeo da <i>Rapana venosa (concha marinha)</i>	100, 200 e 400 mg/kg 15 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
POLIFENÓIS																		
ADJADJ et al., 2015	Extrato metanólico de <i>P. argentea</i> (PAME)	50, 100, 200 e 500 mg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐

COSTA et al., 2015	Extrato <i>Pfafia paniculata</i> (Ginseng brasileiro)	25, 50, 100, 200 e 400 mg/kg Protocolo preventivo: 14 dias antes da indução Protocolo curativo: 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
DE MELO et al., 2015	Extrato seco das partes aéreas de <i>P. niruri</i> L.	25, 100 e 200 mg/kg 3 dias antes da indução da colite + 1 dia depois	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
BASTAKI et al., 2016	cúrcuma	1, 10 ou 100 mg/kg 3 dias antes ou 7 dias depois da indução	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
BOUSSENNA et al., 2016	extrato de bagaço de uva	dieta semissintética enriquecida com GPE (0,1%, 0,5% e 1%) 21 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐
CHOI et al., 2016	isoliquiritigenina	30 mg/kg de isoLQ (dissolvido em 0,5% de carboximetilcelulose) 3 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CIBIČEK et al., 2016	isoquercitrina	1 e 10mg/kg 14 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
DENIS et al., 2016	casca de maçã seca	200 e 400 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒
LI; SHEN; LUO, 2016	luteolina	5, 20, 50 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☒	☐	☐
SADAR, 2016	ácido ferúlico	10, 20 e 40 mg/kg 14 dias	☒	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SAHU; KUMAR; SISTLA, 2016	Fisetina	5 e 10 mg/kg de peso corporal 8 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
SEN et al., 2016	Extrato de <i>Myrtus communis</i> subespecie <i>communis</i>	150, 1100, 1500 mg/kg 3 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
ZHANG et al., 2016	epicatequina	200 e 300 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐
ANZOISE et al., 2017	galato de metila	100 e 300 mg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
DE MORAIS et al., 2017	Combretum duarceanum (cipaúba) - extrato etanólico (Cd -EtOHE) e a fase hexânica (Cd -HexP)	FASE AGUDA: Cd - EtOHE (31,25, 62,5, 125, 250 mg/kg) ou Cd - HexP (31,25, 62,5, 125, 250 mg/kg). FASE CRONICA: Cd - EtOHE (31,25, 62,5, 125, 250 mg/kg) ou Cd - HexP (31,25, 62,5, 125, 250 mg/kg). 48, 24 e 1h antes da indução e 24h depois da indução	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐
DE SANTANA et al., 2017	carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol)	25, 50 e 100 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐

DEY et al., 2017	extrato de metanol (APME) e extrato aquoso (APAE) de <i>Amorphophallus paeoniifolius</i> (Dennst.) Nicolson (Araceae)	APME (250 e 500 mg/kg) APAE (250 e 500 mg/kg) 7 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
JIN et al., 2017	Acido rosmarinico	30 ou 60mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
KIM et al., 2017	Extrato de semente de moringa (<i>Moringa oleifera</i> L.)	150 mg/kg 7 dias	☒	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
MURUGAN; SARAVANA; PARIMEIAZHAGAN, 2017	Extractos metanólicos de <i>Phoenix loureiroi</i> Kunth	50, 100 e 200 mg/kg Preventivo: 11 dias Curativo: 14 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☒
PASTRELO et al., 2017	Extrato concentrado de maçã (CAE)	1mL de CAE (4,37mg de polifenol/dia) 8 ou 14 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
PATEL; TRIVEDI, 2017	<i>Pongamia pinnata</i> (Karanja)	100 e 200 mg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
SULUVOY; SAKTHIVEL; GURUVAYOORAPPAN; BERLIN, 2017	Extrato de <i>Averrhoa bilimbi</i> L.	50 e 100 mg/kg 6 dias	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
VEZZA et al., 2017	Extrato da folha de oliveira	0,5, 1 e 10 mg/kg 11 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
VOCHYÁNOVÁ et al., 2017	Morusina	12,5, 25 ou 50 mg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
WANG; WU, 2017	Isoflavonas de soja	0,5% 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☒	☐
XU et al., 2017	Geniposídeo	25 ou 50 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
YANG et al., 2017	Hiperosídeo (Hyp)	80 e 120 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
ZHANG; LI; SHEN et al., 2017	Geniposídeo	50, 100, 200 mg/kg 3 dias antes + 5 dias depois	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ALABI et al., 2018	extrato rico em polifenóis	200, 400 e 800 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
DÖNDER et al., 2018	quercitrina	1 e 5 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
GUPTA et al., 2018	<i>Sesbania grandiflora</i>	100 e 200 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
KJ; PARK, 2018	Oligonol	10, 50, e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐
CHAMANARA et al., 2019	Timol	10, 30 e 100 mg/dia 5 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
DA SILVA et al., 2019	Extrato Aquoso da Casca de Jabuticaba	EJP de curto prazo (semanas 6 e 7) OU EJP de longo prazo (semanas 2 a 7)	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☒
DU et al., 2019	Epigallocatequina galato (EGCG)	20 e 50 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
FIROOZI et al., 2019	extrato de <i>Carum copticum</i> L.	100, 200 e 400 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐

GUO et al., 2019	Hesperidina	10, 20 e 40 mg/kg 13 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐
KHOSROPOUR, 2019	Extrato hidroalcoólico de <i>Myrtus communis</i> ou óleo essencial	MCHE: 50, 100, 200 e 400 mg/kg MCEO: 62.5, 125, 250, e 500 µL/kg 4 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SHAFIK et al., 2019	Hesperidina	50mg/kg 14 dias	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐
STAN et al., 2019	Tintura mãe (MT) de <i>Thuja occidentalis</i> fresca	5, 25 e 50 mg MT/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
TAHMASEBI et al., 2019	Timol	100 m/kg 60mg/kg	☒	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
WU et al., 2019	Floretina	10 dias para colite 17 dias para microbiota	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☒
ZHANG et al., 2019	Curcumina ou Resveratrol	curcumina: 50 mg/kg ou resveratrol: 80 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ZHANG et al., 2019	Floretina	25, 50 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
ZHAO et al., 2019	Polifenóis de mel	10,5mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☒
GUAZELLI et al., 2019	hesperidina (HMC)	10, 30 ou 100 mg/kg 20 horas (parâmetros inflamatórios) 10h (estresse oxidativo)	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐
HOSSEN et al., 2019	extratos de <i>GGlochidion. ellipticum</i>	200 mg/kg de HexE 200 mg/kg de DcmE 200 mg/kg de ButE 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐
GERGES et al., 2020	galangina	40 mg/kg 20 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
HOU et al., 2021	Taxifolina	100 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒
LIU et al., 2020	Flos <i>Ionicerae</i>	Hy-, Lo e Lu de L25, 50 ou 100 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LIU et al., 2020	Oroxindin	12,5, 25 ou 50 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ORTIZ et al., 2020	Extrato de maqui polifenólico (Ach)	50 mg/kg/dia 4 dias após a indução de TNBS (Grupo Curativo) e por 7 dias antes da indução de TNBS até o sacrifício (Grupo Preventivo)	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
REN et al., 2021	Acacetina	50 e 150 mg/kg 9 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒

SHANMUGAM et al., 2020	extrato acetona de folhas	200 ou 400 mg/kg 11 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
SHEETHAL et al., 2020	curcumina-galactomanosídeo	250 mg/kg 21 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐
XUAN et al., 2020	galangina	15 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
CHEN; WU; YU, 2021	água contendo DMSO suplementada juglone	0,04 mg/ml de juglone 17 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☒
ELMAKSOU et al., 2021	hidroxitirosol (HYT)	150 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
HOSSEN et al., 2021	extratos de GGlochidion. ellipticum	(extrato de hexano (HexE),- 200 mg/kg de HexE; extrato de diclorometano (DemE) 200 mg/kg de DemE , extrato de butanol (ButE) 200 mg/kg de ButE) 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
JEON et al., 2021	Lingonberry (LB)	10 ou 100 mg/kg 9 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LI et al., 2021	Extrato de flor de Caragana sinica	250 e 500 mg/ kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
NAINI et al., 2021	Extrato de Quercus brantii (QB)	200 e 400 mg/kg 6 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
OLADELE et al., 2021	Extracto de folha de T. occidentalis (ATO)	200mg/kg 10 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
DE OLIVEIRA et al., 2021	extrato hidroetanólico da casca do caule interno de D. bipinnatum (HEDb)	20, 100 e 500 mg/kg 3 doses: 48, 24 e 1h antes da indução da colite	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
PAVAN et al., 2021	Extrato de infusão das folhas de Copaifera malmei (IECm)	25, 100 e 400 mg/kg 72 h, 48 h, 24h e 2 h antes da indução	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
QU et al., 2021	Kaempferol (Kae)	50 mg/kg/dia 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
RAFEEQ et al., 2021	6-paradol	50, 100 e 200 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
TAGNE et al., 2021	Extracto hidroetanólico das folhas de Maesa lanceolata	100, 200 e 400 mg/kg 8 dias	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
TATIYA-APHIRADEE et al., 2021	Extrato de Garcinia mangostana e α - mangostin	GM: 40, 200, ou 1000 mg/kg α -mangostin: 30 mg/kg 7 dias	☒	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
WANG et al., 2021	Troxerutina	100 e 200mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☒	☐
ZAHOUIANI et al., 2021	Extrato aquoso de folha de P. lentiscus	25, 50 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
GUO et al., 2022	curcumina	50 ou 150 mg kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
ZHOU et al., 2022	wogonin	30 mg/kg/dia 7 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐

CHANG et al., 2023	nanozima Pc-Fe (procianidina e ferro livre)	100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
CHEN et al., 2023	ácido gálico, proantocianidina, ácido elágico e ácido tânico	100 mg/kg de cada polifenol 6 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒
CHEN et al., 2023	Res-CDF (estrutura orgânica de ciclodextrina- metal reticulada encapsulando resveratrol)	100 mg/kg/d 21 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐
DOĞAN et al., 2023	Arum maculatum	50, 100 e 150 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
EKHTIAR et al., 2023	ácido cumárico e ácido seringico	ácido cumárico: 100 e 150 mg/kg ácido seringico: 10, 25 e 50 mg/kg 4 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
ERARSLAN et al., 2023	Curcumina	200 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LI et al., 2023	luteolina	34,6 mg/kg/dia 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐
SHIBRYA et al., 2023	Apigenina	3 mg/kg/dia 7 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
SINGH et al., 2023	açafrão	20 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
XU et al., 2023	resveratrol	100 mg/kg 9 dias	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
ZHUGE et al., 2023	Geniposídeo	20 e 60 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐
OUTROS COMPOSTOS ATIVOS NATURAIS DE PLANTAS MEDICINAIS																	
MEDICHERLA et al., 2015	Geraniol	50 e 100 mg/kg 12 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐
PANDURANGAN et al., 2015	Ácido gálico	10 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐
ABIODUN et al., 2016	Terminalia catappa Linn	25, 50 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
ALGIERI et al., 2016	L. dentata ou L. stoechas	L. dentata: 10 e 25 mg/kg ou L. stoechas: 10 e 25 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
CHEN et al., 2016	Desmetileneberberina - DMB	150 e 300mg/kg 15 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
CHOI et al., 2016	extrato aquoso de sementes de Raphanus sativus L	10, 40, 70 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
FATANI et al., 2016	mirra	125, 250 ou 500 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
LI et al., 2016	Gegen Qinlian	0,3, 1,5 ou 7,5g/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LIU et al., 2016	ácido ursólico	20 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐

PERVIN et al., 2016	(Vaccinium corymbosum)	50 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
QIN et al., 2016	extrato etanólico de cogumelo medicinal juba de leão	250 e 500 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
RODRIGUEZ-CANALES et al., 2016	extrato de Amphipterygium adstringens	200 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
SOMANI; ZAMBAD; MODI, 2016	Mangiferina	30 e 60 mg/kg 9 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
YANG et al., 2016	Portulaca oleracea L	100, 200 e 400 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
YANG et al., 2016	Andrographolide	diferentes doses de AL-1 duas vezes ao dia (5, 15 e 45 mg/kg)	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ZBAKH et al., 2016	alga meroterpeno 11-hidroxi-1'- O - metilamentadiona	1, 10 e 20 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ABIODUN; OSHINLOYE, 2017	Extracto de metanol de folha de Carpolobia lutea	100, 200, 400 e 800mg/kg 2 dias antes da indução + 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
CHAUDHARY et al., 2017	Lagerstroemia speciosa	100 e 200 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
HAN et al., 2017	Extratos de Atractylodes macrocephala e Taraxacum herba	AM: 100 mg/kg TH: 100 mg/kg 14 dias	☐	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
KANG et al., 2017	Extrato de Aronia berry	10 ou 100mg/kg	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
OH et al., 2017	Decursina e decursinol	10, 20 e 40 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
PARK et al., 2017	Extrato de Perilla frutescens (PE)	20 ou 100 mg/kg 7 dias antes + 14 dias depois da indução	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
SEO et al., 2017	Gliceolina	tratamento curativo e preventivo: 4, 10 mg/kg de gliceolina ou 100mg/kg	☒	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐
XIONG et al., 2017	catalpol	10 e 80 mg/kg 7 dias e 14 dias	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
YU; YAN; SUN, 2017	D-limoneno	50 ou 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
ZHANG et al., 2017	liriodendrina	100mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
ZONG et al., 2017	Paeonol	100, 200, e 400 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ABE et al., 2018	Citrus junos Tanaka	50 g/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AKANDA et al., 2018	Veronica polita	200mg/kg 7 dias	☒	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ALMEER et al., 2018	extrato da fruta Ziziphus na-christi	100, 200 e 400 mg/kg 5 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☒	☐
BIBI et al., 2018	Framboesas vermelhas	6 g/kg 6 semanas	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒

LI et al., 2019	Salidroside (Sal)	20 e 40mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐
LIAN et al., 2019	pó de frutas liofilizadas de <i>Actinidia arguta</i> (FAA)	300 e 600 mg/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
LIU et al., 2019	Limonina	40, 80 e 160mg/kg 8 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
MEURER et al., 2019	Extrato hidroalcoólico de flores de <i>Tagetes erecta</i> (DHETE)	30, 100 e 300mg/kg 9 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐
MUNDUGARU et al., 2019	Extrato aquoso da casca de <i>Garcinia pedunculata</i> (AEGP)	200 e 400mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐
SAKAI et al., 2019	astaxantina	0,02 ou 0,04% 7 + 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SHEN et al., 2019	Daidzeina	10mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ZHU et al., 2019	Acido gálico	20, 40 e 60mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ABIODUN et al., 2020	<i>Ocimum gratissimum</i> Linn.	50, 100, 200 e 400 mg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
AKKOL et al., 2020	<i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreber subsp. chia (Schreber)	100 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AKKOL et al., 2020	<i>Sorbus domestica</i>	100 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐
ANDRADE et al., 2020	extrato de folha de <i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lamarck)	250 e 500 mg/kg 5 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
ARUNACHALAM et al., 2020	folhas de <i>Piper umbellatum</i> L.	30, 100 e 300 mg/kg 72, 48, 24 e 2 h antes da indução	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐
BADR et al., 2020	miristicina	200 mg/kg 6 h antes da indução	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐
BAYRAMOGLU et al., 2020	Ácido gálico	50 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CHAPARALA et al., 2020	Panaxynol	0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg e 1 mg/kg 14 dias	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CHAPARALA et al., 2020	ginseng americano	AG: 75 mg/kg HAG: 75 mg/kg ou PA: 1 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
CHEN et al., 2020	folhas de <i>Bruguiera gymnorrhiza</i>	25, 50 e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020	Arjunarishta	1,8; 0,9 e 0,45 mL/kg 28 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☒
ESSEL et al., 2020	Antrocaryon micraster	30, 100 e 300 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
FORMIGA et al., 2020	p -Cymene (p - C) e ácido rosmarinico (RA)	25, 50, 100 e 200 mg/kg 48, 24 e 1 h antes da administração de TNBS e 24 h após a indução da inflamação.	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☒

KESHAVARZI et al., 2022	extrato de <i>Dracocephalum kotschyi</i>	10, 25 e 50 mg/kg 8 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐
LIU et al., 2022	fruto da Rosa odorata doce var. gigantea	125, 250 e 500 mg/kg 7 dias	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐
SHIN et al., 2022	extrato de <i>Artemisia argyi</i>	200 mg/kg 10 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
ALBALAWI et al., 2023	crocina	20 mg/kg 14 dias	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CELLAT et al., 2023	extrato etanólico de <i>I. viscosa</i>	400 mg/kg 12 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐
CHEN et al., 2023	cefantina	10 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐
CHEN et al., 2023	Hydroxysafflor amarelo A	3 ou 6 mg/mL 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
CHENG et al., 2023	FlORIZINA	20, 40 e 80 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
ERDENEBILEG et al., 2023	<i>Saposhnikovia divaricata</i>	50, 100 e 200 mg/kg 9 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
FATHIMA et al., 2023	sementes de <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	500 e 1000 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
GHASEMI-DEHNOO et al., 2023	ácido ferúlico	20, 40 e 60 mg/kg 5 dias	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☐
GHASEMI-DEHNOO et al., 2023	ácido quínico	10, 30, 60 e 100 mg/kg 5 dias	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☐
GU et al., 2023	extrato de <i>Echinacea purpurea</i>	3 g/kg 10 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
ZHI LONG HE; LIU; LIU, 2023	dafnetina	16 mg/kg	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
HUA; HUI; WANG, 2023	própolis chinesa	50, 100 e 200 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
IM et al., 2023	<i>Sargassum horneri</i>	100 mg/kg 4 semanas	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
LI et al., 2023	oxiberberina	12,5, 25 e 50 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐
LI et al., 2023	curculigosídeo	10 e 20 mg/kg 8 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐
LU et al., 2023	<i>Saccharina japonica</i>	1, 2 e 4 g/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒
MINAIYAN et al., 2023	<i>Scrophularia striata</i>	150, 300 e 600 mg/kg 5 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
OTU-BOAKYE et al., 2023	<i>Picralima nitida</i>	30, 100 e 300 mg/kg 8 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
PUPPALA et al., 2023	<i>Mesua assamica</i>	100 e 200 mg/kg 14 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐
SHAO et al., 2023	Higenamina	10 e 30 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
TAN et al., 2023	polissacarídeos de <i>Poria</i>	300 mg/kg/dia	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒
VENKATARAMAN et al., 2023	eucaliptol	100 e 200 mg/kg 8 dias	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☒	☐

SHARMAA et al., 2018	Omega 3	EPA: 5.7gm/Kg e DHA: 3.8gm/Kg 30 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐
KWON et al., 2019	Iogurte acrescido de suco de noni (NJ)	20 g/kg de dieta de iogurte lío-filizado contendo 7% 7 dias	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
KIM et al., 2021	Extrato de <i>Cinnamomum japonicum</i>	100, 300 ou 500 mg/kg 21 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
DENG et al., 2020	FSGHF3	100 e 200 mg/kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐
LI et al., 2020	manoglucano	300 mg/kg por dia 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
MIRÓ et al., 2020	plasma suíno seco por spray	8% de SDP 35 dias	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
SHAO et al., 2020	alho Jinxiang	200 ou 400 mg/kg/dia 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
SIRACUSA et al., 2020	Anacardium occidentale L.	100 mg/kg 4 dias	☒	☐	☒	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ELHENNAWY et al., 2021	canela (<i>Cinnamaldehyde</i>) e hesperetina	Cinamaldeído: 40 ou 0 mg/kg ou Hesperetina: 50 ou 100mg/kg 12 dias	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐	☐
LIU et al., 2021	α -tocopherol (α T) e γ -tocopheróis ricos em tocoferóis (γ TmT)	0,05% na dieta 21 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
SHI; YUE et al., 2021	selenocisteína e selenocistina	0,9 mg/kg 7 dias	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
ZHU et al., 2021	β -caroteno	50 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
EL et al., 2023	ácido eicosapentaenóico (EPA)	300 e 1000 mg/kg 28 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☒	☐
GANAPATHY et al., 2023	alfa-tocoferilquinona	50 mg/kg/dia 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐
PRAKASH et al., 2023	ácido logânico	15 e 30 mg/kg	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐	☐
WANG et al., 2023	Vesículas extracelulares derivadas de <i>Momordica charantia</i>	100 μ L 5 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐
WANG et al., 2023	Omitina α -cetogluturato	0,5%, 1,0% e 1,5% 21 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
WANG et al., 2023	fruto da <i>Schisandra chinensis</i>	20, 40, 80 mg/kg 3 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
PROBIÓTICOS																			
NEMOTO et al., 2016	Solução Aquosa Mekabu Fermentado por <i>Lactobacillus plantarum</i> Sanriku- SU7	dieta a 25 % AES de mekabu e mekabu fermentado 3 dias antes + 7 dias depois	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CHEN; HSU; PAN, 2019	NTU 101; <i>L. rhamnosus</i> BCRC 16000; <i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> BCRC 14023	diferentes doses e cepas diariamente 25 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☒	☐

CHOI et al., 2019	Lactobacillus plantarum (CAU1054 OU CAU1055, OU CAU1064) OU Lactobacillus salivarius CAU1301	0,2 mL de Lactobacillus 21 dias	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
YOON et al., 2019	Iogurte fermentado	300 µL de iogurte fermentado a 37°C ou a 22°C	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CAITINEAN et al., 2020	cápsulas probióticas de MegaSporeBiotic TM (MSB) e pó de MegaMucosa TM (MM)	MSB 1 × 10 ⁹ UFC e MM 70 mg/100 g 11 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐
DIN et al., 2020	Bifidobacterium bifidum ATCC 29521	2×10 ⁸ UFC/dia 27 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒
HU et al., 2020	Lactobacillus acidophilus XY27	LA-XY27 (1 × 10 ⁹ UFC/mL, 0,1 mL/10 g) e L. bulgaricus (1,0 × 10 ⁹ UFC/mL, 0,1 mL/10 g) 21 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
SHIN; YONG; OH, 2020	Lactobacillus brevis Bmb6	10 ⁹ UFC em 100 µL de PBS 14 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
CORDEIRO et al., 2021	queijo Minas Frescal probiótico contendo L. lactis	0,5mL 7 dias	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
GAO et al., 2021	levedura probiotica	10 ⁵ UFC/mL ou 10 ⁷ UFC/mL 21 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐
SHI et al., 2021	Lactobacillus acidophilus KDSL 1.0901, Lactobacillus helveticus KDSL 1.8701, Lactobacillus plantarum KDSL 1.0318, e lactobacilos mistos	1 × 10 ⁹ CFU mL ⁻¹ 21 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
JEONG; KIM; LEE, 2021	Lactobacillus gasseri 4M13	750 mg kg 14 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐	☐	☒
KANGWAN et al., 2022	L. pentosus A14-6 e L. pentosus CMY46	L. pentosus A14-6, L. pentosus CMY46, L. pentosus A14-6 mais XOS e L. pentosus CMY46 mais GOS. 1 × 10 ⁹ UFC/200 µL/dia. 7 dias	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒
LIU et al., 2023	Lactobacillus acidophilus C4	1 × 10 ⁹ UFC/ml 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☒
OUTROS																		
MA et al., 2018	inseto (barata) <i>Periplaneta americana</i>	200 mg/kg e 100 mg/kg 7 dias	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒
PENG et al., 2023	MicroRNAs	1×10 ¹² vg/mL de AAV2-miR-200a 7 dias	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐
WU et al., 2023	inseto (barata) <i>Periplaneta americana</i>	80, 160 e 320 mg/kg 21 dias	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☒	☒	☐

Discussão

Estresse Oxidativo nas DII

O conceito de estresse oxidativo foi dado pela primeira vez por Helmut Sies, em 1985 e vem sendo atualizado periodicamente pelo mesmo autor, conceituando o estresse oxidativo em um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, potencialmente levando a danos (LUSHCHAK; STOREY, 2021). Devido a variedade numerosa de enzimas e compostos pró-oxidantes e antioxidantes, muitas foram as tentativas para classificar subtipos de estresse oxidativo e introduziu-se conceitualmente escalas de intensidade que vão desde o estresse oxidativo fisiológico (eustress) até à carga oxidativa excessiva e tóxica (distress) (SIES, 2017).

O estresse oxidativo pode ser identificado sob diversas óticas: presença de EROs, como superóxido, peróxidos, radical hidroxila – $\text{OH}^\bullet$ – α -oxigênio e oxigênio singlete – $^1\text{O}_2$ e de ERNs, como óxido nítrico – $\text{NO}^\bullet$ – e dióxido de nitrogênio – NO_2 , além outros tipos de espécies reativas que também impactam nos processos redox celulares (LIU et al., 2021).

As ERONs, geralmente são moléculas altamente reativas e instáveis, geradas através de reações estimuladas pelo processo de inflamação mediada por LOX, MPO e iNOS, COX e NOX (KRZYTEK-KORPACKA et al., 2020). Depois que os neutrófilos são ativados, as ERONs são geradas na mucosa intestinal, induzindo estresse oxidativo que acentua a gravidade da DII, desencadeando uma resposta imune na mucosa. O $\text{NO}^\bullet$ pode reagir com ânions superóxido ($\text{O}_2^\bullet$) para gerar ERNs como o peroxinitrito (ONOO^-), um agente tóxico que pode causar estresse oxidativo/nitrosativo nas células epiteliais colônicas. Contudo o estresse oxidativo não ocorre apenas na mucosa intestinal inflamada, se estendendo para as camadas mais profundas da parede intestinal refletindo na circulação sistêmica (LIU et al., 2021; BOURGONJE et al., 2020; TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

A longo prazo, o desbalanço redox pode levar a danos irreversíveis nas macromoléculas. As espécies reativas acumuladas, originárias tanto de fontes endógenas quanto exógenas, vão causar uma modificação oxidativa nos ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e carboidratos (LIU et al., 2021).

A presença das ERONs destrói diversas proteínas que compõem a barreira epitelial da mucosa, através da camada de muco, membrana citoplasmática, junções intercelulares e membrana basal. As ERONs podem promover a interrupção das junções apertadas (TJ) e das junções aderentes (AJ), que compõe as junções intercelulares do epitélio intestinal. Com um processo inflamatório crônico instalado, como consequência da ruptura da integridade epitelial, possibilita a migração de bactérias presentes no lúmen intestinal para o meio interno, caracterizando as alterações histológicas inflamatórias da DII (ALVES JR et al., 2021; MOURA et al., 2015).

A inflamação, principal característica patológica nas DII, é um processo que se encontra ligado à geração de metabólitos como as EROs e ERNs. As EROs atuam no dano oxidativo que ocorre no sangue periférico de pacientes com DC no momento inicial da doença, antes mesmo de qualquer tratamento, como também, no seu estado de estresse antioxidante e nas possíveis implicações que agem na regulação dos processos na DC. O estresse oxidativo por sua forte associação as respostas inflamatórias, tem sido colocado como chave na propagação e exacerbação da DII, sendo observada, inclusive, correlação positiva entre o índice de estresse oxidativo e os níveis de proteína C-reativa (PCR) (ALEMANY-COSME et al., 2021).

Com a infiltração do tecido da mucosa com células imunes fagocíticas ativadas gerando as ERONS, há uma mudança para pró-oxidantes, uma perturbação da homeostase celular e uma contribuição para a lesão celular e aumento da permeabilidade da barreira mucosa. Sendo assim, há uma aceleração e perpetuação da inflamação em curso. Vários loci de risco genético relevantes para o estresse oxidativo associados à DII foram identificados, corroborando para

que o estresse oxidativo seja implicado na patogênese da DII (KRZYTEK-KORPACKA et al., 2020).

Dado que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na patogênese da DII, várias estratégias terapêuticas antioxidantes estão sendo exploradas, incluindo a remoção de espécies reativas, aumento da síntese de enzimas antioxidantes e a inibição da sinalização redox anormal para reações.

Defesas Antioxidantes

Os antioxidantes podem ser classificados em antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos. Entre os antioxidantes enzimáticos temos os já citados CAT, SOD, e GPx, como também a NADPH quinona oxidoreductase. No conjunto das defesas antioxidantes não-enzimáticas, encontramos a ação dos compostos que podem ser obtidos através da alimentação, evitando a sobrecarga de espécies reativas no organismo, como α -tocoferol (vitamina E) curcumina, b-caroteno, ácido ascórbico (vitamina C), flavonóides, selênio, entre outros compostos, encontrados, principalmente em frutas, vegetais e grãos (NOSRATI, BAKOVIC, PALIYATH, 2017; GULCIN, 2020; PEIXOTO, 2023).

As principais formas de SOD encontradas em humanos são a Cu/ZnSOD localizada no citosol e a MnSOD localizada na mitocôndria (VASCONCELOS et al., 2007). No geral, as atividades totais de SOD são aumentadas nas DII, reagindo para proteger o tecido contra danos advindos da condição de inflamação e estresse oxidativo nas DII (TIAN; WANG; ZHANG, 2017). A SOD desempenha um papel significativo na proteção das células contra o estresse oxidativo, convertendo $O_2^{\cdot -}$ em H_2O_2 (LIU et al., 2021).

A CAT, uma heme-enzima achada em todas as células, por sua vez transforma o H_2O_2 em H_2O , e por isso, as catalase-peroxidases são caracterizadas por sua dupla funcionalidade, servindo como catalase e peroxidase, atuando como antioxidante ao dismutar H_2O_2 em água e oxigênio. A atividade reduzida da CAT é observada em pacientes com DC e em pacientes com

câncer colorretal, adenocarcinoma gástrico e úlceras estomacais positivas para *H. pylori* (GUAN; LAN, 2018).

Já a GPx é encontrada nos compartimentos citoplasmáticos, mitocondriais e extracelulares e reduz enzimaticamente o H_2O_2 à água para limitar seus efeitos nocivos (LUBOS; LOSCALZO; HANDY, 2011).

O GSH é um tripeptídeo solúvel em água e está presente de maneira abundante no citoplasma, núcleo e mitocôndrias, sendo o principal antioxidante solúvel nesses setores celulares. A concentração adequada de GSH nas células epiteliais do jejuno e do cólon evita a degradação do tecido, eliminando peróxidos nocivo, enquanto a perda do equilíbrio redox GSH/GSSG coopera para a hiperplasia tecidual, inflamação da mucosa e sintomas clínicos de colite (PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014).

O estresse oxidativo não apenas danifica de forma direta as células epiteliais intestinais, mas também causa vias pró-inflamatórias que são sensíveis às espécies nas células imunes. As vias de sinalização do NF- κ B e Nrf2 são duas vias chave de transcrição que controlam um vasto número de funções biológicas que respondem ao estresse oxidativo e inflamação sendo que o primeiro age sobre genes pró-inflamatórios e codificação de citocinas e quimiocinas, enquanto o segundo induz um conjunto de antioxidantes e enzimas de desintoxicação (KOBAYASHI et al., 2016).

Sabe-se que NF- κ B está associado à patogênese de pacientes com DII, devido a irregularidade dos seus precursores, onde os receptores imunológicos estimulantes de NF- κ B, como NOD2 e os genes de regulação negativa, como as interleucinas IL-12, IL-23, são encontrados em inflamações no tecido colônico de pacientes com DII (LIU et al., 2021).

Tratamento da doença

Com base nos relatórios de laboratório e ensaios clínicos, um número crescente de antioxidantes, como inibidores de geração de EROs, hormônios, substâncias sintéticas,

polifenóis e extratos de plantas, alimentos funcionais, micronutrientes e probióticos, estão sendo investigados como substâncias terapêuticas potenciais que visam o minimizar o estresse oxidativo na DII (LIU et al., 2021; TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

Nos últimos anos, pode-se observar um crescimento nas opções terapêuticas para o tratamento de DII, como os tratamentos convencionais, que atuam controlando os sintomas através da farmacoterapia, imunomoduladores e biológicos e/ou sendo necessário, a ressecção cirúrgica. Mas, novas estratégias terapêuticas estão surgindo, trabalhando com pequenas moléculas, terapia de aférese, melhoria da microbiota intestinal, terapia celular, entre outras. Além disso, outro tratamento que pode beneficiar o paciente de DII está na educação sobre dieta e psicologia (CAI; WANG; LI, 2021).

Com o comprometimento da capacidade antioxidante, devido a uma mucosa lesionada, estudos demonstram que o uso de terapias não tradicionais como hormônios, substâncias naturais ou sintéticas e organismos vivos que eliminam EROs, além de inibirem danos celulares e melhorarem a atividade antioxidante de enzimas, podem trazer benefícios para o tratamento, mesmo seu uso sendo associado ou não a medicamentos anti-inflamatórios. Com isso, as substâncias com agentes que atingem diversas vias moleculares, trazendo menos efeitos colaterais e com um menor custo, possuem um grande potencial no tratamento das DII, auxiliando na redução de sua gravidade, podendo levar a diminuição do dano sistêmico do paciente (MOURA et al., 2015).

Fase aguda

A atividade das EROs pode variar dependendo da fase da DII e da gravidade da inflamação. Em geral, as EROs são produzidas em maior quantidade durante as fases agudas da inflamação, quando o sistema imunológico está mais ativo e a inflamação é mais intensa. Durante as fases de remissão da doença, quando esta diminui, a produção de EROs também tende a reduzir. E pela produção excessiva de EROs pode ser prejudicial para o tecido intestinal,

levando a danos nas células e agravando a inflamação, os tratamentos para DII muitas vezes visam reduzir a produção de EROs e minimizar o estresse oxidativo no tecido intestinal (BOURGONJE et al., 2020; BASÍLIO; SANTOS; BRANCO, 2021; PARIENTE et al., 2011).

Entre os achados desta revisão, podemos destacar a ação das nanopartículas de selênio, Aphanizomenon flos-aquae, Fisetina, Geniposídeo, wogonin, Geraniol, extrato da fruta Ziziphus na-christi, Esteviosídeo, Extrato etanólico de abacate, Panaxynol, puerarina e Extrato de Garcinia mangostana e α -mangostin como compostos que podem auxiliar na ação sobre as EROs, seja inibindo sua síntese, seja sequestrando essas espécies (ZHU et al., 2017; ZIZZO et al., 2020; SAHU; KUMAR; SISTLA, 2016; XU et al., 2017; ZHOU et al., 2022; MEDICHERLA et al., 2015; ALMEER et al., 2018; ALAVALA et al., 2019; HONG et al., 2019; CHAPARALA et al., 2020; JEON et al., 2020; TATIYA-APHIRADEE et al., 2021).

Fase de remissão

Durante a fase de remissão da DII, é comum encontrar biomarcadores que indicam a resposta imune do organismo e a saúde do tecido intestinal. Alguns exemplos de biomarcadores que podem ser avaliados durante a fase de remissão são a PCR, a Calprotectina Fecal – uma proteína produzida pelos neutrófilos – e as citocinas. Durante a fase de remissão, os níveis desses biomarcadores geralmente são mais baixos do que na fase ativa da doença, sendo que a presença ou ausência desses biomarcadores durante a fase de remissão pode variar de acordo com o tipo e gravidade da DII, bem como o tratamento utilizado (BAUMGART; SANDBORN, 2007; GOMOLLÓN et al., 2016; KASER; ZEISSIG; BLUMBERG, 2010).

Durante a fase de remissão é importante manter a defesa antioxidante do paciente adequada para prevenir a recorrência dos sintomas e a progressão da doença. A suplementação de compostos antioxidantes, para melhorar a atividade antioxidante e reduzir a inflamação intestinal em modelos animais, foi mostrada nesta revisão, com destaque para hidroxiprolina, epicatequina, carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol), extrato aquoso da casca de Jabuticaba,

curcumina-galactomanosídeo, troxerutina, extrato da fruta *Ziziphus na-christi*, osthole, *Alpinia officinarum*, Salidroside, ácido sinápico, extrato de linhaça e a coenzima Q10 (JI et al., 2018; ZHANG et al., 2016; DE SANTANA et al., 2017; DA SILVA et al., 2019; SHEETHAL et al., 2020; WANG et al., 2021; ALMEER et al., 2018; KHAIRY et al., 2018; RAJENDIRAN; NATARAJAN; DEVARAJ, 2018; LI et al., , 2019; QIAN et al., 2020; PALLA et al., 2016; KHODIR et al., 2017).

Microbiota Intestinal e seu impacto sobre a Doença inflamatória intestinal

Estima-se que a microbiota intestinal humana contenha de 500 a 1000 espécies bacterianas diferentes, além de fungos e vírus. A microbiota intestinal funciona de maneira simbiótica com o hospedeiro, produzindo vitaminas, evitando o crescimento de organismos patogênicos e facilitando a digestão de substratos dietéticos. Adicionalmente, a microbiota intestinal sofre intensa influência do sistema imunológico do hospedeiro, uma vez que está em constante contato com ele (MENTELLA et al., 2020).

As mudanças na composição e metabolismo da microbiota intestinal, chamadas de disbiose, causam alteração nas junções intercelulares que mantêm a integridade tanto da mucosa intestinal como da sua permeabilidade. Quando há invasão de patógenos oportunistas na mucosa, há uma ativação do tecido linfático associado a mucosa e da cascata inflamatória (leucócitos e citocinas pró-inflamatórias), podendo causar dano ao tecido. Esses patógenos podem causar uma superprodução de EROs nas células epiteliais da mucosa humana. Além da atuação do estresse oxidativo nas diversas camadas do epitélio intestinal, as alterações na microbiota também têm sido associadas ao desenvolvimento e progressão das DII. Mesmo não estando claro quais populações de microrganismos estão envolvidas ou como elas podem contribuir, existe um consenso de que essas doenças possuem uma associação das alterações composicionais e metabólicas na microbiota intestinal (LEE; CHANG, 2021; NI et al., 2017).

Existem diferenças na composição da microbiota intestinal dos pacientes com DII e dos indivíduos saudáveis, principalmente no que diz respeito à diversidade microbiana e à abundância relativa de bactérias específicas. As bactérias intestinais humanas mais abundantes são as Bacteroidetes e Firmicutes, e os filos menos abundantes incluem Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia. Resultados de estudos com o objetivo de caracterizar a microbiota de pacientes com DII, indicam uma diminuição generalizada da biodiversidade, bem como uma redução de táxons específicos, como Firmicutes e Bacteroidetes, Lactobacillus e Eubacterium, além desses pacientes também apresentaram uma redução nas espécies produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) que modula positivamente a homeostase intestinal e reduz a inflamação. A microbiota intestinal em pacientes com DII exibe Proteobacteria aumentada e Firmicutes reduzida. Escherichia, é o patógeno dominante envolvido na patogênese da CUI, onde a Escherichia-Shigella, uma bactéria gram-negativa, pode invadir o epitélio colônico humano e induzir respostas inflamatórias (Silva, 2016; LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017; REN et al., 2021).

Nesse contexto, diversos estudos se propõem delinear a causalidade das alterações microbianas associadas à DII, e felizmente, as tecnologias experimentais estão evoluindo, não só para auxiliar na caracterização funcional do microbioma, como também para elucidar novos protocolos, métodos de tratamentos e tipos de terapias que podem ser utilizadas para o cuidado com o paciente de DII, como a utilização de compostos com características antioxidantes (LANE; ZISMAN; SUSKIND, 2017; CHEN; WU; YU, 2021; QU et al., 2021; COTA; MISHRA; SHENGULE, 2020; MIRÓ et al., 2020; KIM et al., 2021; SHIN; YONG; OH, 2020; KANGWAN et al., 2022).

Muito embora a disbiose intestinal tenha sua associação definida à DII, como já foi dito, ainda tem sido difícil determinar se as alterações que acontecem são uma causa ou consequência dessas doenças. É muito provável que essas alterações, mesmo não sendo os principais

propulsores do desenvolvimento de DII, contribuam para a evolução e avanço dessas doenças, aumentando e mantendo o processo imunológico/inflamatório. Com isso, há promoção de lesão tecidual e cicatrização danificada de feridas, complicações de doenças, como, fibrose e estenoses, formação de fístulas, abscessos, manifestações de doenças extraintestinais, e o decaimento ou mesmo a extinção da microbiota comensal chave que é necessária para a restauração do sistema imunológico e homeostase intestinal (LEE; CHANG, 2021).

Além do controle da doença, a ação restauradora trazendo um sistema intestinal central normobiótico vêm se tornando uma meta terapêutica de longo prazo para os mais variados distúrbios gastrointestinais. Dessa forma, a terapia antioxidante parece ser uma terapia adjuvante, menos invasiva que o transplante de microbiota fecal (TMF), nesse aspecto fisiopatológico da DII (BURRELLO et al., 2019).

Com essa revisão, apresentamos algumas pesquisas que já demonstraram um possível papel dos antioxidantes no tratamento de DII, seja na síntese das ERONs, aumentando a defesa antioxidante, agindo sobre a microbiota intestinal ou atuando sobre biomarcadores de estresse oxidativo em modelos animais.

Conclui-se também que outros compostos ativos naturais derivados de plantas e polifenóis foram as principais classificações desta revisão que apresentaram maior quantidade de estudos realizados, como também maior atuação sobre a síntese de ERONs, maior efeito sobre biomarcadores de danos oxidativos e ação sobre defesa antioxidante, onde os principais marcadores modificados foram MPO, NF- κ B/I κ -B α , NO, MDA, CAT, SOD e GPX.

Nesta revisão podemos concluir que a ação antioxidante é amplamente comprovada em modelos animais e que os principais biomarcadores encontrados precisam também serem estudados em seres humanos para assim, termos antioxidantes seguros para serem utilizados na terapia alternativa das DII. São poucos estudos que apresentem uma eficácia comprovada em seres humanos, sendo necessárias mais estudos clínicos para avaliar sua segurança e eficácia a

longo prazo, diminuindo assim a morte de animais para estudos e aumentando a comprovação da eficácia do uso de antioxidantes como também a qualidade de vida dos pacientes com DII.

Referências

- ABE, H. et al. Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Peel Attenuates Dextran Sulfate Sodium induced Murine Experimental Colitis. **Journal of Oleo Science**, v. 67, n. 3, p. 335–344, 2018.
- ABIODUN, O. et al. Ocimum gratissimum Linn (Lamiaceae) protects Wistar rats against inflammation and oxidative stress in Trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. **Thai Journal of Pharmaceutical Sciences (TJPS)**, v. 44, n. 3, 2020.
- ABIODUN, O. O. et al. Antiinflammatory and immunomodulatory activity of an ethanolic extract from the stem bark of Terminalia catappa L. (Combretaceae): In vitro and in vivo evidences. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 309–319, nov. 2016.
- ABIODUN, O.; OSHINLOYE, O. Carpolobia lutea G. Don (Polygalaceae) Inhibits Inflammation and Oxidative Stress in an Acetic Acid Induced Model of Rat Colitis. **Drug Res (Stuttg)**, 67, n. 1, p. 20-24, Jan 2017.
- ADJADJ, M. et al. Protective Effect of Paronychia argentea L. on Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating Antioxidant Parameters and inflammatory Markers. **Wulfenia**, 22, p. 148- 172, 12/01 2015.
- AHMED, O. et al. Taurine loaded chitosan-pectin nanoparticle shows curative effect against acetic acid-induced colitis in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 351, p. 109715, jan. 2022.
- AHMEDY, O. A. et al. Antiulcerogenic effect of melittin via mitigating TLR4/TRAF6 mediated NF- κ B and p38MAPK pathways in acetic acid-induced ulcerative colitis in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 331, p. 109276, nov. 2020a.
- AKANDA, M. R. et al. Regulation of JAK2/STAT3 and NF- κ B signal transduction pathways; Veronica polita alleviates dextran sulfate sodium-induced murine colitis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 100, p. 296–303, abr. 2018.
- AKKOL, E. K. et al. Beneficial effects of Ajuga chamaepitys (L.) Schreber subsp. chia (Schreber) and its iridoids on the colitis model: Histopathological and biochemical evidence. **Food and Chemical Toxicology**, v. 144, p. 111589, out. 2020b.
- AKKOL, E. K. et al. Effect of Sorbus domestica and its active constituents in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112521, abr. 2020a.
- AKL, E. M. et al. Characterization of garden cress mucilage and its prophylactic effect against indomethacin-induced enter-colitis in rats. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, 11, n. 6, p. 13911-13923, 2021. Article.
- ALABI, Q. K. et al. Polyphenol-rich extract of Ocimum gratissimum leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro inflammatory cytokines production and oxidative stress. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 812–822, jul. 2018.

ALAVALA, S. et al. Stevioside, a diterpenoid glycoside, shows anti-inflammatory property against Dextran Sulphate Sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Eur J Pharmacol**, 855, p. 192-201, Jul 15 2019.

ALBALAWI, G. A. et al. Curative effects of crocin in ulcerative colitis via modulating apoptosis and inflammation. **International immunopharmacology**, v. 118, p. 110138–110138, 1 maio 2023.

ALEMANY-COSME, E. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 64, 7 jan. 2021.

ALGIERI, F. et al. Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Lavandula dentata* L. and *Lavandula stoechas* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 190, p. 142–158, ago. 2016.

ALMEER, R. S. et al. Ziziphus spina-christi fruit extract suppresses oxidative stress and p38 MAPK expression in ulcerative colitis in rats via induction of Nrf2 and HO-1 expression. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, p. 49–62, maio 2018.

ALVES JUNIOR, A. et al. EXPRESSÃO DE E-CADERINA E CLAUDINA-3 NO EPITÉLIO CÓLICO APÓS TERAPIA COM INFLIXIMABE: modelo experimental de colite de exclusão. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 1, jan. 2021.

ANDRADE, A. W. L. et al. Anti-Inflammatory and Chemo preventive Effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lamarck) Leaf Extract in Experimental Colitis Models in Rodents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 29 jul. 2020.

ANSARI, M. N. et al. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Rats: Ameliorated by *Otostegia fruticosa*. **LIFE-BASEL**, 11, n. 3, MAR 2021.

ANZOISE, M. L. et al. Potential usefulness of methyl gallate in the treatment of experimental colitis. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 839–849, 7 nov. 2017.

ARAUJO, F. **Atividade antioxidante e anti-inflamatória do gel transdérmico de curcumina em modelos para doença inflamatória intestinal**. 2021. 141 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2021.

ARAÚJO, F. et al. Goat whey ameliorates intestinal inflammation on acetic acid-induced colitis in rats. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 12, p. 9383–9394, dez. 2016.

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

ARUNACHALAM, K. et al. *Piper umbellatum* L. (Piperaceae): Phytochemical profiles of the hydroethanolic leaf extract and intestinal anti-inflammatory mechanisms on 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 254, p. 112707, maio 2020a.

ARUNACHALAM, K. et al. Piper umbellatum L. (Piperaceae): Phytochemical profiles of the hydroethanolic leaf extract and intestinal anti-inflammatory mechanisms on 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 254, p. 112707, maio 2020b.

ÁVILA-ROMÁN, J. et al. Anti-inflammatory effects of an oxylipin-containing lyophilised biomass from a microalga in a murine recurrent colitis model. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 12, p. 2044–2052, 27 dez. 2016a.

BADR, G. et al. Protective effects of myristicin against ulcerative colitis induced by acetic acid in male mice. **Food and Agricultural Immunology**, v. 31, n. 1, p. 435–446, 1 jan. 2020.

BAI, X. et al. Sesamin Enhances Nrf2-Mediated Protective Defense against Oxidative Stress and Inflammation in Colitis via AKT and ERK Activation. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 2432416, 2019.

BALAH, M.; KANDEEL, S.; ELWAN, W. Garlic oil inhibits dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis in rats. **Life Sciences**, v. 146, p. 40–51, fev. 2016.

BALMUS, I. et al. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 3, 2016.

BARROS, P; SILVA, A; NETO, M. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal Of Coloproctology**, [S.L.], v. 34, n. 03, p. 131-135, set. 2014.

BASÍLIO, F.; SANTOS, J.; BRANCO, S. O papel do estresse oxidativo na doença de Crohn: Uma revisão narrativa. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 4, pág. e52910414445, 2021.

BASTAKI, S. M. A. et al. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL 23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, 23 fev. 2016.

BASTAKI, S. M. A.; AMIR, N.; ADEGHATE, E.; OJHA, S. Nerolidol, a sesquiterpene, attenuates oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rats. **Mol Cell Biochem**, 476, n. 9, p. 3497-3512, Sep 2021.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. **Lancet**, v. 369, n. 9573, p. 1641–1657, 1 maio 2007.

BAYRAMOGLU, G. et al. Gallic acid Reduces Experimental Colitis in Rats by Downregulation of Cathepsin and Oxidative Stress. **Erciyes Medical Journal**, 2020.

BIASI, F. et al. Polyphenol Supplementation as a Complementary Medicinal Approach to Treating Inflammatory Bowel Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 31, p. 4851–4865, 1 nov. 2011.

BIBI, S. et al. Dietary red raspberries attenuate dextran sulfate sodium-induced acute colitis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 51, p. 40–46, jan. 2018.

BIGLARI, M. et al. Comparing the effect of including omega-3 to treatment regimen in elderly patients with ulcerative colitis with placebo: A randomized clinical trial. **Immunopathologia Persa**, v. 6, n. 1, p. e10–e10, 28 dez. 2019.

BOEING, T. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effect of plumieride in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 99, p. 697–703, mar. 2018.

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

BOUSSENNA, A. et al. Dietary Supplementation with a Low Dose of Polyphenol-Rich Grape Pomace Extract Prevents Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 8, p. 755–758, ago. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jul. 2002. p. 78.

BRUNET, E. et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. **Annals of Medicine**, v. 50, n. 7, p. 613–619, 3 out. 2018.

BRUSCOLI, S. et al. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 3 jun. 2021.

BURRELLO, C. et al. Mucosa-associated microbiota drives pathogenic functions in IBD-derived intestinal iNKT cells. **Life science alliance**, v. 2, n. 1, p. e201800229–e201800229, 1 fev. 2019.

CAI, Z.; WANG, S.; LI, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 20 dez. 2021.

CAO, J. et al. Dehydroepiandrosterone alleviates intestinal inflammatory damage via GPR30-mediated Nrf2 activation and NLRP3 inflammasome inhibition in colitis mice. **Free Radic Biol Med**, 172, p. 386–402, Aug 20 2021.

CARVALHO, A. et al. Cannabis and Cannabinoids on the Inflammatory Bowel Diseases: Going Beyond Misuse. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2940, 22 abr. 2020.

CATINEAN, A. et al. Probiotic Bacillus Spores Together with Amino Acids and Immunoglobulins Exert Protective Effects on a Rat Model of Ulcerative Colitis. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3607, 24 nov. 2020.

CAZARIN, C. B. B. et al. Intestinal anti-inflammatory effects of Passiflora edulis peel in the dextran sodium sulphate model of mouse colitis. **Journal of Functional Foods**, v. 26, p. 565–576, out. 2016.

CELLAT et al. *Inula viscosa* ameliorates acetic acid induced ulcerative colitis in rats. **Biotechnic & histochemistry**, v. 98, n. 4, p. 255–266, 22 fev. 2023.

CHAMANARA, M. et al. Thymol reduces acetic acid-induced inflammatory response through inhibition of NF- κ B signaling pathway in rat colon tissue. **INFLAMMOPHARMACOLOGY**, 27, n. 6, p. 1275-1283, DEC 2019.

CHANG, Y. et al. Engineered procyanidin-Fe nanoparticle alleviates intestinal inflammation through scavenging ROS and altering gut microbiome in colitis mice. **Frontiers in chemistry**, v. 11, 29 mar. 2023.

CHAPARALA, A. et al. Molecules from American Ginseng Suppress Colitis through Nuclear Factor Erythroid-2-Related Factor 2. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1850, 21 jun. 2020b.

CHAPARALA, A. et al. Panaxynol, a bioactive component of American ginseng, targets macrophages and suppresses colitis in mice. **Oncotarget**, v. 11, n. 22, p. 2026–2036, 2 jun. 2020a.

CHAUDHARY, G. et al. Protective effect of Lagerstroemia speciosa against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. **Am J Transl Res**, 9, n. 4, p. 1792-1800, 2017.

CHEN, C. L.; HSU, P. Y.; PAN, T. M. Therapeutic effects of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei NTU 101 powder on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **J Food Drug Anal**, 27, n. 1, p. 83-92, Jan 2019.

CHEN, G. et al. Cepharanthine Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Macrophages and DSS-Induced Colitis Mice. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 28, n. 16, p. 6070–6070, 15 ago. 2023.

CHEN, H. et al. Plant Polyphenols Attenuate DSS-induced Ulcerative Colitis in Mice via Antioxidation, Anti-inflammation and Microbiota Regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 13, p. 10828–10828, 29 jun. 2023.

CHEN, J. et al. Hydroxysafflor yellow A protects against colitis in mice by suppressing pyroptosis via inhibiting HK1/NLRP3/GSDMD and modulating gut microbiota. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 467, p. 116494–116494, 1 maio 2023.

CHEN, J.F. et al. Aqueous extract of Brugiera gymnorrhiza leaves protects against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice via suppressing NF- κ B activation and modulating intestinal microbiota. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112554, abr. 2020.

CHEN, S.; WU, X.; YU, Z. Juglone Suppresses Inflammation and Oxidative Stress in Colitis Mice. **Front Immunol**, 12, p. 674341, 2021.

CHEN, T. et al. Efficient oral delivery of resveratrol-loaded cyclodextrin-metal organic framework for alleviation of ulcerative colitis. **International journal of pharmaceutics**, v. 646, p. 123496–123496, 1 nov. 2023.

CHEN, Y. et al. Demethyleneberberine alleviates inflammatory bowel disease in mice through regulating NF- κ B signaling and T-helper cell homeostasis. **Inflamm Res**, 66, n. 2, p. 187-196, Feb 2017.

CHEN, Y. et al. Synthetic Imine Resveratrol Analog 2- Methoxyl-3,6-Dihydroxyl-IRA Ameliorates Colitis by Activating Protective Nrf2 Pathway and Inhibiting NLRP3 Expression. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 7180284, 2019.

CHENG, J. et al. Phlorizin Mitigates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Modulating Gut Microbiota and Inhibiting Ferroptosis. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 71, n. 43, p. 16043–16056, 19 out. 2023.

CHOI, K. C. et al. Intestinal anti-inflammatory activity of the seeds of *Raphanus sativus* L. in experimental ulcerative colitis models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 179, p. 55–65, fev. 2016a.

CHOI, K. C.; CHO, S.-W.; LEE, J.-C. Red bean extracts protect rats against intestinal inflammatory damage. **Food Science and Biotechnology**, v. 25, n. 1, p. 349–353, fev. 2016.

CHOI, S. et al. *Lactobacillus plantarum* CAU1055 ameliorates inflammation in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells and a dextran sulfate sodium-induced colitis animal model. **J Dairy Sci**, 102, n. 8, p. 6718-6725, Aug 2019.

CHOI, Y. H. et al. Isoliquiritigenin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through the inhibition of MAPK pathway. **International Immunopharmacology**, v. 31, p. 223–232, fev. 2016b.

LAMB et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, 27 set. 2019.

CIBIČEK, N. et al. Protective effect of isoquercitrin against acute dextran sulfate sodium-induced rat colitis depends on the severity of tissue damage. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1197–1204, dez. 2016.

COLARES, J. R. et al. Effect of lecithin on oxidative stress in an experimental model of rats colitis induced by acetic acid. **Journal of Coloproctology**, v. 36, n. 02, p. 097-103, jun. 2016.

COLOMBEL, J; SHIN, A.; GIBSON, P. R. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 17, n. 3, p. 380-390.e1, 1 fev. 2019.

CORDEIRO, B. et al. Therapeutic Effects of Probiotic Minas Frescal Cheese on the Attenuation of Ulcerative Colitis in a Murine Model. **Frontiers in Microbiology**, 12, 2021. Article.

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

COSTA et al. Anti-inflammatory effects of Brazilian ginseng (*Pfaffia paniculata*) on TNBS-induced intestinal inflammation: Experimental evidence. **International Immunopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 459–469, 1 set. 2015.

COTA, D.; MISHRA, S.; SHENGULE, S. Arjunarishta alleviates experimental colitis via suppressing proinflammatory cytokine expression, modulating gut microbiota and enhancing antioxidant effect. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 9, p. 7049–7059, set. 2020.

COTA, D.; MISHRA, S.; SHENGULE, S. Beneficial role of *Terminalia arjuna* hydro alcoholic extract in colitis and its possible mechanism. **J Ethnopharmacol**, 230, p. 117-125, Feb 10 2019.

CURRÒ, D. et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1426–1449, 25 out. 2016.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 69, 5 jan. 2021.

DA SILVA, V. et al. Intestinal Anti-Inflammatory Activity of the Aqueous Extract from *Ipomoea asarifolia* in DNBS-Induced Colitis in Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, p. 4016, 12 dez. 2018.

DA SILVA, J. et al. Aqueous Extract of Brazilian Berry (*Myrciaria jaboticaba*) Peel Improves Inflammatory Parameters and Modulates *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in Rats with Induced Colitis. **Nutrients**, 11, n. 11, Nov 15 2019.

DE BOCK, E. et al. Quality of life in patients with IBD during the COVID-19 pandemic in the Netherlands. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 8, n. 1, p. e000670, jul. 2021.

DE MELO, M. et al. Spray dried extract of *Phyllanthus niruri* L. reduces mucosal damage in rats with intestinal inflammation. **J Pharm Pharmacol**, 67, n. 8, p. 1107-1118, Aug 2015.

DE OLIVEIRA, R. et al. *Dilodendron bipinnatum* Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect. **Journal of ethnopharmacology**, v. 269, p. 113735–113735, 1 abr. 2021.

DE SANTANA, T. et al. Protective effect of carvacrol on acetic acid-induced colitis. **Biomed Pharmacother**, 96, p. 313-319, Dec 2017.

DENG, Z. et al. FSGHF3 and peptides, prepared from fish skin gelatin, exert a protective effect on DSS-induced colitis *via* the Nrf2 pathway. **Food & Function**, v. 11, n. 1, p. 414–423, 2020.

DENIS, M. C. et al. Apple peel polyphenols: a key player in the prevention and treatment of experimental inflammatory bowel disease. **Clinical Science**, v. 130, n. 23, p. 2217–2237, 31 out. 2016.

DEY, Y. et al. Beneficial effect of *Amorphophallus paeoniifolius* tuber on experimental ulcerative colitis in rats. **Pharm Biol**, 55, n. 1, p. 53-62, Dec 2017.

DIN, A. U. et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 79, p. 108353, maio 2020.

DOĞAN et al. Protective effect of *Arum maculatum* against dextran sulfate sodium induced colitis in rats. **Biotechnic & histochemistry**, v. 98, n. 7, p. 456–465, 3 jul. 2023.

DÖNDER, Y. et al. Effects of quercitrin on bacterial translocation in a rat model of experimental colitis. **Asian Journal of Surgery**, v. 41, n. 6, p. 543–550, nov. 2018.

DU, L.; HA, C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 4, p. 643–654, 1 dez. 2020.

DU, Y. et al. Low dose Epigallocatechin Gallate Alleviates Experimental Colitis by Subduing Inflammatory Cells and Cytokines, and Improving Intestinal Permeability. **Nutrients**, 11, n. 8, Jul 29 2019.

DZIĄBOWSKA-GRABIAS et al. Antioxidant Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 412–412, 9 mar. 2021.

EKHTIAR, M. et al. The coumaric acid and syringic acid ameliorate acetic acid-induced ulcerative colitis in rats via modulator of Nrf2/HO-1 and pro-inflammatory cytokines. **International immunopharmacology**, v. 120, p. 110309–110309, 1 jul. 2023.

ELHASSAN, Y. H. Anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant effects of obestatin on the colonic mucosa following acetic acid-induced colitis. **Folia Morphologica**, v. 82, n. 3, p. 641–655, 29 ago. 2023.

ELHENNAWY, M. G. et al. Cinnamaldehyde and hesperetin attenuate TNBS-induced ulcerative colitis in rats through modulation of the JAK2/STAT3/SOCS3 pathway. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 35, n. 5, 31 jan. 2021.

ELMAKSoud, H. et al. Hydroxytyrosol alleviate intestinal inflammation, oxidative stress and apoptosis resulted in ulcerative colitis. **Binome**, 142, p. 112073, Oct 2021.

ERDENEBILEG et al. Saposhnikovia divaricata root and its major components ameliorate inflammation and altered gut microbial diversity and compositions in DSS-induced colitis. **Integrative medicine research**, v. 12, n. 4, p. 100998–100998, 1 dez. 2023.

ESSEL, L. B. et al. Ulcerative Colitis Induced with Acetic Acid is Ameliorated by Antrocaryon micraster through Reduced Serum Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-6 in Sprague Dawley Rats. **Pharmacognosy Research**, v. 12, n. 1, 2020.

EWEEs, M. G. et al. Is Coenzyme Q10 Effective in Protection against Ulcerative Colitis? An Experimental Study in Rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 7, p. 1159–1166, 2016.

FANG, W. et al. The protective effect of syringic acid on dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. **Drug Development Research**, v. 80, n. 6, p. 731–740, 16 jul. 2019.

FATANI, A. J. et al. Myrrh attenuates oxidative and inflammatory processes in acetic acid-induced ulcerative colitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 2, p. 730–738, 26 maio 2016.

FATHIMA et al. Effect of aqueous extract of Trigonellafoenum-graecum L. seeds on Acetic acid-induced Ulcerative colitis in rats. **Research Journal Of Pharmacy And Technology**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 2161-2168, 31 maio 2023. A and V Publications.

FENG, P. et al. Crocetin Prolongs Recovery Period of DSS-Induced Colitis via Altering Intestinal Microbiome and Increasing Intestinal Permeability. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3832, 30 mar. 2022.

FIROOZI, D. et al. The Healing Effects of Hydroalcoholic Extract of *Carum Copticum* L. on Experimental Colitis in Rats. **IRANIAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, 44, n. 6, p. 501-510, DEC 2019.

FORMIGA, R. et al. p-Cymene and Rosmarinic Acid Ameliorate TNBS Induced Intestinal Inflammation Upkeeping ZO-1 and MUC-2: Role of Antioxidant System and Immunomodulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5870, 15 ago. 2020.

GANAPATHY et al. Alpha-tocopherylquinone differentially modulates claudins to enhance intestinal epithelial tight junction barrier via AhR and Nrf2 pathways. **Cell reports**, v. 42, n. 7, p. 112705–112705, 1 jul. 2023.

GAO, H. et al. *Saccharomyces boulardii* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating NF- κ B and Nrf2 Signaling Pathways. **Oxid Med Cell Longev**, 2021, p. 1622375, 2021.

GAO, Y. et al. LL202 ameliorates colitis against oxidative stress of macrophage by activation of the Nrf2/HO-1 pathway. **J Cell Physiol**, 234, n. 7, p. 10625-10639, Jul 2019.

GARCIA, F. et al. *Arthrospira (Spirulina) platensis* Attenuates Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Suppressing Key Pro-Inflammatory Cytokines. **The Korean Journal of Gastroenterology**, v. 76, n. 3, p. 150–158, 25 set. 2020.

GASPARINI, R.; SASSAKI, L.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. Volume 11, p. 423–429, out. 2018.

GERGES, S. H. et al. The natural flavonoid galangin ameliorates dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice: Effect on Toll-like receptor 4, inflammation and oxidative stress. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 127, n. 1, p. 10–20, 28 jan. 2020.

GHASEMI-DEHNOO, M. et al. Quinic acid ameliorates ulcerative colitis in rats, through the inhibition of two TLR4-NF- κ B and NF- κ B-INOS-NO signaling pathways. **Immunity, inflammation and disease**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2023.

GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **Journal of Crohn's and colitis**, v. 11, n. 1, p. 3–25, 22 set. 2016.

GU, D. et al. Echinacea purpurea (L.) Moench extract suppresses inflammation by inhibition of C3a/C3aR signaling pathway in TNBS-induced ulcerative colitis rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 307, p. 116221–116221, 1 maio 2023.

GUAN, G.; LAN, S. Implications of Antioxidant Systems in Inflammatory Bowel Disease. **BioMed research international**, v. 2018, p. 1–7, 1 jan. 2018.

GUAZELLI, C. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. **Chem Biol Interact**, 333, p. 109315, Jan 5 2021.

GUIJARRO, L. et al. N-acetyl-L-cysteine combined with mesalamine in the treatment of ulcerative colitis: Randomized, placebo-controlled pilot study. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 18, p. 2851–2851, 1 jan. 2008.

GULCIN. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651–715, 1 mar. 2020.

GUO, G. et al. Piperine, a functional food alkaloid, exhibits inhibitory potential against TNBS-induced colitis via the inhibition of I κ B- α /NF- κ B and induces tight junction protein (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway in experimental mice. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 4, p. 477–491, 13 dez. 2019.

GUO, K. et al. Hesperidin Protects Against Intestinal Inflammation by Restoring Intestinal Barrier Function and Up-Regulating Treg Cells. **MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH**, 63, n. 11, JUN 2019.

GUO, W. et al. Mitigation of Dextran-Sodium-Sulfate-Induced Colitis in Mice through Oral Administration of Microbiome-Derived Inosine and Its Underlying Mechanisms. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 18, p. 13852–13852, 8 set. 2023.

GUO, X. et al. Curcumin Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice Through Regulating Gut Microbiota. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 8, p. 2100943, 17 fev. 2022.

GUPTA, R. A. et al. Protective effect of Sesbania grandiflora on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF- α and IL-6. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 219, p. 222–232, jun. 2018.

GUPTA, S.; ALLEGRETTI, J. R. Mimics of Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 241–269, jun. 2022.

HAN, K et al. Heme Oxygenase-1 Induction and Anti-inflammatory Actions Gastroenterology Clinics Gastroenterology Clinics Herb Extracts Prevented Colitis and Was More Effective than Sulfasalazine in Preventing Relapse. **Gut and Liver**, v. 11, n. 5, p. 655–666, 15 set. 2017.

HONG, C. et al. Anti-inflammatory effect of glucose-lysine Maillard reaction products on intestinal inflammation model in vivo. **International Immunopharmacology**, v. 52, p. 324–332, 1 nov. 2017.

HONG, J. et al. Anti-Colitis Effects of Ethanol Extract of Persia americana Mill. through Suppression of Pro-Inflammatory Mediators via NF- κ B/STAT3 Inactivation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Mice. **Int. J Mol Sci**, 20, n. 1, Jan 5 2019.

HONG, Z.; PIAO, M. Effect of Quercetin Aminoglycosides on Oxidative Stress and Gut Microbiota Diversity in Mice with Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–7, 12 nov. 2018.

HOSSEN, I. et al. Glochidion ellipticum Wight extracts ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells signalling pathway. **J Pharm Pharmacol**, 73, n. 3, p. 410-423, Mar 6 2021.

HOU, J. et al. Dietary Taxifolin Protects Against Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis via NF- κ B Signaling, Enhancing Intestinal Barrier and Modulating Gut Microbiota. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 16 fev. 2021.

HU, T. et al. Preventive Effect of Lactobacillus acidophilus XY27 on DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 14, p. 5645–5657, dez. 2020.

HUA, Z.; HUI, L. I.; WANG HAIHUA. Potential protective effects of the water-soluble Chinese propolis on experimental ulcerative colitis. **PubMed**, v. 43, n. 5, p. 925–933, 1 out. 2023.

HUANG, K. et al. 2- O- β -d-Glucopyranosyl-l-ascorbic Acid, an Ascorbic Acid Derivative Isolated from the Fruits of *Lycium Barbarum* L., Modulates Gut Microbiota and Palliates Colitis in Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice. **J Agric Food Chem**, 67, n. 41, p. 11408–11419, Oct 16 2019.

HWANG, J. M.; VARMA, M. G. Surgery for inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 17, p. 2678, 2008.

HWANG, Y. et al. Anti-inflammatory effects of apocynin on dextran sulfate sodium-induced mouse colitis model. **PLoS One**, 14, n. 5, p. e0217642, 2019. **Immunopharmacology**, 28, n. 1, p. 459-469, 2015. Article.

IM, Y. et al. Sargassum horneri Extract Ameliorates DSS-Induced Colitis through Modulation of mTOR Axis and Intestinal Microbiota. **Applied sciences**, v. 13, n. 3, p. 1742–1742, 29 jan. 2023.

JEON, Y. D. et al. Lingonberry Fruit Ethanol Extract Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis In Vivo and In Vitro. **APPLIED SCIENCES-BASEL**, 11, n. 17, SEP 2021.

JEON, Y.D. et al. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 124, p. 109847, abr. 2020.

JEONG, D. Y. et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 439–454, maio 2019.

JEONG, Y.; KIM, D. H.; LEE, K. Homeostasis effects of fermented Maillard reaction products by *Lactobacillus gasseri* 4M13 in dextran sulfate sodium-induced colitis mice. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 102, n. 1, p. 434–444, 6 jul. 2021.

JL, Y. et al. Hydroxyproline Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice: Involvement of the NF- κ B Signaling and Oxidative Stress. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 62, n. 21, p. 1800494, 24 set. 2018.

JIANG, P. et al. α -Lipoic acid alleviates dextran sulfate sodium salt-induced ulcerative colitis via modulating the Keap1–Nrf2 signaling pathway and inhibiting ferroptosis. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 104, n. 3, p. 1679–1690, 15 nov. 2023.

JIN, B. et al. Rosmarinic acid suppresses colonic inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced mice via dual inhibition of NF- κ B and STAT3 activation. **Sci Rep**, 7, p. 46252, Apr 6 2017.

JONES, J. L. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Quality of Life. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, v. 2, n. Supplement_1, p. S42–S48, 2 nov. 2018.

KAENKUMCHORN, T.; WAHBEH, G. Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 4, p. 655–669, dez. 2020.

KANG, S. et al. Aronia Berry Extract Ameliorates the Severity of Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **J Med Food**, 20, n. 7, p. 667-675, Jul 2017.

KANGWAN, N. et al. Protective Effect of Probiotics Isolated from Traditional Fermented Tea Leaves (Miang) from Northern Thailand and Role of Synbiotics in Ameliorating Experimental Ulcerative Colitis in Mice. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 227, 5 jan. 2022.

KAPLAN, G. G. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, v. 2, n. Supplement_1, p. S6–S16, 2 nov. 2018.

KARACA, T. et al. Protective effect of royal jelly in 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. **IRANIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES**, 18, n. 4, p. 370-379, APR 2015.

KARAKOYUN, B. et al. Ameliorative effects of riboflavin on acetic acid-induced colonic injury in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 45, n. 6, p. 563–572, 27 dez. 2017.

KASER, A.; ZEISSIG, S.; BLUMBERG, R. S. Inflammatory Bowel Disease. **Annual review of immunology**, v. 28, n. 1, p. 573–621, 1 mar. 2010.

KATZ, J. A. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 171–189, 1 jun. 2004.

KAUR, R. et al. Resolution of Cox mediated inflammation by se supplementation in mouse experimental model of colitis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 7, p. e0201356, 31 jul. 2018.

KELSEN, J. R.; RUSSO, P.; SULLIVAN, K. E. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. 63–79, fev. 2019.

KESHAVARZI, Z. et al. Antioxidant Effects of Dracocephalum kotschy Extract in the Experimental Colitis Model Induced by Acetic Acid. **Journal of Advances in Medical and Biomedical Research**, v. 30, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2022.

KESHAVARZI, Z. et al. Protective effects of walnut extract against oxidative damage in acetic acid-induced experimental colitis rats. **Physiology and Pharmacology**, v. 23, n. 1, p. 51–58, 10 mar. 2019.

KHAIRY, H. et al. Therapeutic efficacy of osthole against dinitrobenzene sulphonic acid induced-colitis in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 100, p. 42–51, abr. 2018.

KHODIR, E. et al. Implication of Nrf2/HO-1 pathway in the coloprotective effect of coenzyme Q10 against experimentally induced ulcerative colitis. **Inflammopharmacology**, 25, n. 1, p. 119-135, Feb 2017.

KHODIR, E. et al. Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. **Biomed Pharmacother**, 110, p. 389-399, Feb 2019.

KHOSROPOUR, P. et al. Anti-inflammatory effect of Myrtus communis hydroalcoholic extract and essential oil on acetic acid induced colitis in rats. **Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences**, 8, n. 2, p. 204-210, 2019. Article.

KIM, H.Y. et al. Rumex japonicus Houtt. alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by protecting tight junctions in mice. **Integrative Medicine Research**, v. 9, n. 2, p. 100398, jun. 2020.

KIM, M. et al. Cinnamon (Cinnamomum japonicum) subcritical water extract suppresses gut damage induced by dextran sodium sulfate in mouse colitis model. **JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS**, 87, DEC 2021.

KIM, Y. et al. Isothiocyanate-enriched moringa seed extract alleviates ulcerative colitis symptoms in mice. **PLoS One**, 12, n. 9, p. e0184709, 2017.

KJ; PARK, K. Oligonol prevented the relapse of dextran sulfate sodium-ulcerative colitis through enhancing NRF2-mediated antioxidative defense mechanism. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 69, n. 3, 2018.

KOBAYASHI, E. H. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nature communications**, v. 7, n. 1, 23 maio 2016.

KRZYSZEK-KORPACKA, M. et al. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. **Diagnostics**, v. 10, n. 8, p. 601, 17 ago. 2020.

KWON, S. et al. Noni juice-fortified yogurt mitigates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through the modulation of inflammatory cytokines. **JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS**, 86, NOV 2021.

LANE, E. R.; ZISMAN, T. L.; SUSKIND, D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. **Journal of inflammation research**, v. Volume 10, p. 63–73, 1 jun. 2017.

LARABI, A.; BARNICH, N.; NGUYEN, H. T. T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. **Autophagy**, v. 16, n. 1, p. 38–51, 9 jul. 2019.

LEE, M.; CHANG, E. B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 524–537, jan. 2021.

LEE, S. et al. Coenzyme Q10 Inhibits Th17 and STAT3 Signaling Pathways to Ameliorate Colitis in Mice. **J Med Food**, 20, n. 9, p. 821-829, Sep 2017.

LEE, W.T. et al. Camellia Oil (*Camellia oleifera* Abel.) Modifies the Composition of Gut Microbiota and Alleviates Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 28, p. 7384–7392, 13 jun. 2018.

LERTNIMITPHUN, P.; et al. Safranal Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis and Suppresses Macrophage-Mediated Inflammation. **Front Pharmacol**, 10, p. 1281, 2019.

LI, B. et al. Luteolin alleviates ulcerative colitis in rats via regulating immune response, oxidative stress, and metabolic profiling. *Open Medicine*, v. 18, n. 1, 1 jan. 2023.

LI, C. et al. Oxyberberine ameliorates TNBS-induced colitis in rats through suppressing inflammation and oxidative stress via Keap1/Nrf2/NF- κ B signaling pathways. *Phytomedicine*, v. 116, p. 154899–154899, 1 jul. 2023.

LI, F. et al. Curculigoside mitigates dextran sulfate sodium-induced colitis by activation of KEAP1-NRF2 interaction to inhibit oxidative damage and autophagy of intestinal epithelium barrier. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 52, n. 5, 28 set. 2023.

LI, H. et al. Salidroside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via SIRT1/FoxOs signaling pathway. **Eur J Pharmacol**, 861, p. 172591, Oct 15 2019.

LI, J. et al. ZnO nanoparticles act as supportive therapy in DSS-induced ulcerative colitis in mice by maintaining gut homeostasis and activating Nrf2 signaling. **Sci Rep**, 7, p. 43126, Feb 24 2017.

LI, P. et al. Structural characteristics of a mannoglucan isolated from Chinese yam and its treatment effects against gut microbiota dysbiosis and DSS-induced colitis in mice. **Carbohydrate Polymers**, v. 250, p. 116958, dez. 2020a.

LI, R. et al. Gegen Qinlian decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF- κ B signaling and enhancing antioxidant effect. **Phytomedicine**, v. 23, n. 10, p. 1012–1020, set. 2016.

LI, T. et al. Flower extract of *Caragana sinica*. ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by affecting TLR4/NF-KB and TLR4/MAPK signaling pathway in a mouse model. **IRANIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES**, 24, n. 5, p. 595-603, MAY 2021.

LI, X. et al. Protective effect of *Gloeostereum incarnatum* on ulcerative colitis via modulation of Nrf2/NF- κ B signaling in C57BL/6 mice. **Molecular Medicine Reports**, 5 ago. 2020b.

LI, Y.; SHEN, L.; LUO, H. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 40, p. 24–31, nov. 2016a.

LI, Y.; SHEN, L.; LUO, H. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 40, p. 24–31, nov. 2016b.

LIAN, L. et al. The dietary freeze-dried fruit powder of *Actinidia arguta* ameliorates dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting the activation of MAPKs. **FOOD & FUNCTION**, 10, n. 9, p. 5768- 5778, SEP 1 2019.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **The American journal of gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 481–517, 1 abr. 2018.

LIMA, G. et al. Anti-inflammatory intestinal activity of Combretum of Combretum. in trinitrobenzene sulfonic acid colitis model. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 8, p. 1353–1353, 1 jan. 2017.

LIN, W. et al. Trends and risk factors of mortality analysis in patients with inflammatory bowel disease: a Taiwanese nationwide population-based study. **Journal of translational medicine**, v. 17, n. 414, dez. 2019.

LIU, B. et al. **Oat β -glucan** ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in mice. **Food Funct**, 6, n. 11, p. 3454-3463, Nov 2015.

LIU, B. et al. Root Extract of Polygonum cuspidatum Siebold & Zucc. Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis by Affecting NF-kappaB Signaling Pathway in a Mouse Model via Synergistic Effects of Polydatin, Resveratrol, and Emodin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 11 abr. 2018a.

LIU, B. et al. Ursolic acid protects against ulcerative colitis via anti-inflammatory and antioxidant effects in mice. **Molecular Medicine Reports**, v. 13, n. 6, p. 4779–4785, 7 abr. 2016.

LIU, C. et al. Oral administration of turmeric-derived exosome-like nanovesicles with anti-inflammatory and pro-resolving bioactions for murine colitis therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, 29 abr. 2022a.

LIU, D. et al. Flos Ionicerae flavonoids attenuate experimental ulcerative colitis in rats via suppression of NF- κ B signaling pathway. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 12, p. 2481–2494, 3 mar. 2020a.

LIU, D. et al. NF- κ B and Nrf2 pathways contribute to the protective effect of Licochalcone A on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 922–929, jun. 2018b.

LIU, K. Y. et al. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. **Free Radic Biol Med**, 163, p. 180-189, Feb 1 2021.

LIU, P. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Nanotherapeutic Approaches for Inflammatory Bowel Disease. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 85, 31 dez. 2021.

LIU, Q. et al. Oroxindin inhibits macrophage NLRP3 inflammasome activation in DSS-induced ulcerative colitis in mice via suppressing TXNIP-dependent NF- κ B pathway. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 6, p. 771–781, 14 jan. 2020b.

LIU, S. et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway. **INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY**, 75, OCT 2019.

LIU, W. et al. Quinoa whole grain diet compromises the changes of gut microbiota and colonic colitis induced by dextran Sulfate sodium in C57BL/6 mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 8 out. 2018c.

LIU, X. et al. Effectiveness of the fruit of *Rosa odorata* sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils in the protection and the healing of ethanol-induced rat gastric mucosa ulcer based on Nrf2/NF- κ B pathway regulation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114626, jan. 2022b.

LUBOS, E.; LOSCALZO, J.; HANDY, D. E. Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, v. 15, n. 7, p. 1957–1997, 1 out. 2011.

LUSHCHAK VI; STOREY KB. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. **EXCLI journal**, v. 20, 2021.

M'KOMA, A. E. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. **Medicina**, v. 58, n. 5, p. 567, 21 abr. 2022.

MA, X. et al. *Periplaneta americana* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Keap1/Nrf-2 Activation, Intestinal Barrier Function, and Gut Microbiota Regulation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 22 ago. 2018.

MA, Y. et al. Oral Administration of Hydrogel-Embedding Silk Sericin Alleviates Ulcerative Colitis through Wound Healing, Anti-Inflammation, and Anti-Oxidation. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 5, n. 11, p. 6231–6242, 8 out. 2019.

MACHADO, F. et al. Polyphenols from food by-products: An alternative or complementary therapy to IBD conventional treatments. **Food Research International**, v. 140, p. 110018, fev. 2021.

MAGRO, F. et al. Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. **Pharmacological Research**, v. 160, p. 105075, out. 2020.

MAK, W. Y. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 380–389, 24 nov. 2019.

MATSUOKA, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 305–353, 10 fev. 2018.

MEDICHERLA, K. et al. Oral administration of geraniol ameliorates acute experimental murine colitis by inhibiting pro-inflammatory cytokines and NF- κ B signaling. **Food Funct**, 6, n. 9, p. 2984- 2995, Sep 2015.

MEI, Y. et al. FA-97, a New Synthetic Caffeic Acid Phenethyl Ester Derivative, Ameliorates DSS-Induced Colitis Against Oxidative Stress by Activating Nrf2/HO-1 Pathway. **Front Immunol**, 10, p. 2969, 2019.

MENTELLA, M. C. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 944, 29 mar. 2020.

MEURER, M. C. et al. Hydroalcoholic extract of *Tagetes erecta* L. flowers, rich in the carotenoid lutein, attenuates inflammatory cytokine secretion and improves the oxidative stress in an animal model of ulcerative colitis. **Nutr Res**, 66, p. 95-106, Jun 2019.

MIJAN, M. A; LIM, B. O. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. **World J Gastroenterol.**, v. 7, n. 25, p. 2673-2685, 2018.

MINAIYAN, M. et al. Ameliorative effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of *Scrophularia striata* Boiss. on murine model of experimental colitis. **Advanced biomedical research**, v. 12, n. 1, p. 105–105, 1 jan. 2023.

MIRÓ, L. et al. Dietary Supplementation with Spray-Dried Porcine Plasma Attenuates Colon Inflammation in a Genetic Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6760, 15 set. 2020.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46-54. e42, jan. 2012.

MORSY, M. A., et al. Protective Effect of *Spirulina platensis* Extract against Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **NUTRIENTS**, 11, n. 10, OCT 2019.

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

MUNDUGARU, R. et al. Protective effect of *garcinia pedunculata* fruit rind in acetic acid induced ulcerative colitis. **FARMACIA**, 67, n. 1, p. 160-166, JAN-FEB 2019.

MURUGAN, R.; SARAVANAN, S.; PARIMELAZHAGAN, T. Study of intestinal anti-inflammatory activity of *Phoenix loureiroi* Kunth (Arecaceae) fruit. **Biomed Pharmacother**, 93, p. 156-164, Sep 2017.

NA, S.-Y.; MOON, W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. **Gut and Liver**, v. 13, n. 6, p. 604–616, 15 nov. 2019.

NAGARJUN, S. et al. Ameliorative effect of chromium-d-phenylalanine complex on indomethacin-induced inflammatory bowel disease in rats. **Biomed Pharmacother**, 89, p. 1061-1066, May 2017.

NAINI, M. A. et al. The Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Quercus brantii* Extract on TNBS-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE**, 2021, JAN 7 2021

NAMBU, R. et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 4, p. e653–e663, abr. 2022.

NEMATGORGANI, S. et al. Effects of *Urtica dioica* leaf extract on inflammation, oxidative stress, ESR, blood cell counts and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Herbal Medicine**, 9, p. 32-41, 2017. Article.

NEMOTO, M. et al. Protective Effects of Mekabu Aqueous Solution Fermented by *Lactobacillus plantarum* Sanriku-SU7 on Human Enterocyte-Like HT-29-luc Cells and DSS-Induced Murine IBD Model. **Probiotics Antimicrob Proteins**, 9, n. 1, p. 48-55, Mar 2017.

NI, J. et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 573–584, 19 jul. 2017.

NIKKHAH-BODAGHI, M.; DARABI, Z.; AGAH, S.; HEKMATDOOST, A. The effects of *Nigella sativa* on quality of life, disease activity index, and some of inflammatory and oxidative stress factors in patients with ulcerative colitis. **Phytother Res**, 33, n. 4, p. 1027-1032, Apr 2019.

NIKKHAH-BODAGHI, M.; MALEKI, I.; AGAH, S.; HEKMATDOOST, A. Zingiber officinale and oxidative stress in patients with ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Complement Ther Med**, 43, p. 1-6, Apr 2019.

NOOH, H. Z.; NOUR-ELDIEN, N. M. The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 6, p. 588–595, jul. 2016.

NOSRATI, N.; BAKOVIC, M.; GOPINADHAN P. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 10, p. 2050–2050, 25 set. 2017.

OH, S. R. et al. Protective effect of decursin and decursinol angelate-rich *Angelica gigas* Nakai extract on dextran sulfate sodium induced murine ulcerative colitis. **ASIAN PACIFIC JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE**, 10, n. 9, p. 864-870, SEP 2017.

OLADELE, J. O. et al. *Telfairia occidentalis* mitigates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats via suppression of oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammation. **J Food Biochem**, 45, n. 9, p. e13873, Sep 2021.

OLIVEIRA, R. et al. *Dilodendron bipinnatum* Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect. **Journal of Ethnopharmacology**, 269, 2021. Article.

OPSTELTEN, J. L. et al. Mortality After First Hospital Admission for Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Registry Linkage Study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 10, p. 1692–1699, 27 mar. 2019.

ORTIZ, T. et al. Polyphenolic Maqui Extract as a Potential Nutraceutical to Treat TNBS-Induced Crohn's Disease by the Regulation of Antioxidant and Anti-Inflammatory Pathways. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1752, 11 jun. 2020.

OTU-BOAKYE, S. A. et al. Acetic acid-induced colitis modulating potential of total crude alkaloidal extract of *Picralima nitida* seeds in rats. **Immunity, inflammation and disease**, v. 11, n. 5, 1 maio 2023.

PALACIO, F. G. M. et al. Hospitalization and surgery rates in patients with inflammatory bowel disease in Brazil: a time-trend analysis. **BMC Gastroenterology**, v. 21, n. 1, 27 abr. 2021.

PALLA, A. H. et al. Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. **International Immunopharmacology**, v. 38, p. 153–166, set. 2016.

PANDURANGAN, A. et al. Gallic acid attenuates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. **Drug Des Devel Ther**, 9, p. 3923-3934, 2015.

PARIENTE, B. et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 6, p. 1415–1422, 1 jun. 2011.

PARK, D. et al. Perilla frutescens Extracts Protects against Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis: NF-KB, STAT3, and Nrf2 as Putative Targets. **Front Pharmacol**, 8, p. 482, 2017.

PASTRELO, M. et al. Effect of concentrated apple extract on experimental colitis induced by acetic acid. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, 6, n. 1, p. 38-49, 2017. Article.

PATEL, P. P.; TRIVEDI, N. D. Effect of karanjin on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid induced colitis in Balb/c mice. **Indian J Pharmacol**, 49, n. 2, p. 161-167, Mar-Apr 2017.

PAVAN, E. et al. Copaifera malmei Harms leaves infusion attenuates TNBS ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress and mucus in experimental rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 267, 2021. Article.

PEIXOTO, F. **Otimização da extração de compostos bioativos do gojiberry e incorporação em nanolipossomas para aplicação em células tumorais**. 2023. 124 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, 2023.

PENG, S. et al. miR-200a attenuated oxidative stress, inflammation, and apoptosis in dextran sulfate sodium-induced colitis through activation of Nrf2. **Frontiers in immunology**, v. 14, 14 ago. 2023.

PERVIN, M. et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (Vaccinium corymbosum) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 28, p. 103–113, fev. 2016.

PIECHOTA-POLANCZYK, A; FICHNA, J. 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. 605–620, 6 maio 2014.

PLEVRIS, N.; LEES, C. W. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. **Gastroenterology**, v. 162, n. 5, p. 1456- 1475.e1, abr. 2022.

PRAKASH, A. N. et al. Loganic acid protects against ulcerative colitis by inhibiting TLR4/NF- κ B mediated inflammation and activating the SIRT1/Nrf2 anti-oxidant responses in-vitro and in-vivo. **International immunopharmacology**, v. 122, p. 110585–110585, 1 set. 2023.

PUPPALA et al. Mesua assamica (King&Prain) kosterm. Bark ethanolic extract attenuates chronic restraint stress aggravated DSS-induced ulcerative colitis in mice via inhibition of NF- κ B/STAT3 and activation of HO-1/Nrf2/SIRT1 signaling pathways. **Journal of ethnopharmacology**, v. 301, p. 115765–115765, 1 jan. 2023.

QIAN, B. et al. Ameliorative Effect of Sinapic Acid on Dextran Sodium Sulfate- (DSS-) Induced Ulcerative Colitis in Kunming (KM) Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–13, 27 nov. 2020.

QIN, M. et al. Anti-Inflammatory Effects of Ethanol Extract of Lion's Mane Medicinal Mushroom, *Hericium erinaceus* (Agaricomycetes), in Mice with Ulcerative Colitis. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 18, n. 3, p. 227–234, 2016.

QU, Y. F. et al. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF-kappa B Axis. **FRONTIERS IN IMMUNOLOGY**, 12, JUL 22 2021.

RAFEEQ, M. et al. Protective effect of 6-paradol in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. **BMC Complement Med Ther**, 21, n. 1, p. 28, Jan 13 2021.

RAGHU, G. et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. **Current neuropharmacology**, v. 19, n. 8, p. 1202–1224, 1 ago. 2021.

RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRKHAM, P. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1439–1452, 1 nov. 2006.

RAJ, V. et al. Nerolidol Mitigates Colonic Inflammation: An Experimental Study Using both In Vivo and In Vitro Models. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2032, 8 jul. 2020.

RAJENDIRAN, V.; NATARAJAN, V.; DEVARAJ, S. N. Anti-inflammatory activity of *Alpinia officinarum* hance on rat colon inflammation and tissue damage in DSS induced acute and chronic colitis models. **Food Science and Human Wellness**, v. 7, n. 4, p. 273–281, dez. 2018.

REIS, A. **Probióticos, potencialidades e desafios**. 2020. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020.

REN, J. et al. Acacetin Ameliorates Experimental Colitis in Mice via Inhibiting Macrophage Inflammatory Response and Regulating the Composition of Gut Microbiota. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 18 jan. 2021.

REZAEI, N. et al. Crocin as a novel therapeutic agent against colitis. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 5, p. 514–521, 3 fev. 2019.

RODRIGUEZ-CANALES, M. et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanolic Extract of *Cyrtocarpa procera* Bark Reduces the Severity of Ulcerative Colitis in a Chemically Induced Colitis Model. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, p. 1–11, 21 abr. 2020.

RODRIGUEZ-CANALES, M. et al. Protective Effect of *Amphiptyerygium adstringens* Extract on Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–12, 2016.

RUBIN, D. T. et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. **The American journal of gastroenterology**, v. 114, n. 3, p. 384–413, 27 fev. 2019.

SABER, S. et al. (R, R)-BD-AcAc₂ Mitigates Chronic Colitis in Rats: A Promising Multi-Pronged Approach Modulating Inflammasome Activity, Autophagy, and Pyroptosis. *Pharmaceuticals*, v. 16, n. 7, p. 953–953, 3 jul. 2023.

SADAR. Ferulic acid ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress, iNOs, COX-2, and apoptosis in laboratory rats. *EXCLI journal*, v. 15, 2016.

SAHU, B. D.; KUMAR, J. M.; SISTLA, R. Fisetin, a dietary flavonoid, ameliorates experimental colitis in mice: Relevance of NF- κ B signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 28, p. 171–182, fev. 2016.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 673–692, dez. 2017.

SAKAI, S. et al. Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, prevents development of dextran sulphate sodium-induced murine colitis. **JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION**, 64, n. 1, p. 66-72, JAN 1 2019.

SALAMATIAN, M.; MOHAMMADI, V.; FROUSHANI, S. M. A. Ameliorative effects of aqueous cinnamon extract on ulcerative colitis in rats. **PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY**, 23, n. 2, p. 140-149, JUN 2019.

SAMSAMIKOR, M. et al. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled Pilot Study. **Archives of Medical Research**, v. 47, n. 4, p. 304–309, maio 2016.

SAW, T. Y. et al. Oral Supplementation of Tocotrienol-Rich Fraction Alleviates Severity of Ulcerative Colitis in Mice. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, 65, n. 4, p. 318- 327, 2019.

SEGAL, J. P.; LEBLANC, J.-F.; HART, A. L. Ulcerative colitis: an update. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 2, p. 135–139, mar. 2021.

SELVARATNAM, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 21 dez. 2019.

SEMINERIO, J. Complementary and Alternative Medicine in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 337–351, jun. 2022.

SEN, A. et al. Therapeutic Potential of *Myrtus communis* Subsp.*communis* Extract Against Acetic ACID-Induced Colonic Inflammation in Rats. **Journal of Food Biochemistry**, v. 41, n. 1, p. e12297, 5 jul. 2016.

SEO, H. et al. Protective Effect of Glyceollins in a Mouse Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. **J Med Food**, 20, n. 11, p. 1055-1062, Nov 2017.

SEYEDIAN SS; NOKHOSTIN F; MALAMIR MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 2, 2019.

SHAFIK, N. M.; GABER, R. A.; MOHAMED, D. A.; EBEID, A. M. Hesperidin modulates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats: Targeting sphingosine kinase-1-sphingosine 1 phosphate signaling pathway, mitochondrial biogenesis, inflammation, and apoptosis. **JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY**, 33, n. 6, JUN 2019.

SHANMUGAM, S. et al. Protective effects of flavonoid composition rich *P. subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 112350, fev. 2020.

SHAO, X. et al. Anti-Inflammatory and Intestinal Microbiota Modulation Properties of Jinxiang Garlic (*Allium sativum* L.) Polysaccharides toward Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 44, p. 12295–12309, 23 out. 2020.

SHAO, X. et al. Higenamine improves DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Galectin-3/TLR4/NF- κ B pathway. *Tissue and cell/Tissue & cell*, v. 82, p. 102111–102111, 1 jun. 2023.

SHARMA, M.; KAUR, R.; KAUSHIK, K.; KAUSHAL, N. Redox modulatory protective effects of omega-3 fatty acids rich fish oil against experimental colitis. **TOXICOLOGY MECHANISMS AND METHODS**, 29, n. 4, p. 244-254, MAY 4 2019.

SHEETHAL, S. et al. Anti-Ulcerative Effect of Curcumin-Galactomannoside Complex on Acetic Acid-Induced Experimental Model by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. **Inflammation**, v. 43, n. 4, p. 1411–1422, 2 abr. 2020.

SHEN, J.; LI, N.; ZHANG, X. Daidzein Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Experimental Colitis in Mice by Regulating NF- κ B Signaling. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, 38, n. 1, p. 29-39, 2019.

SHEN, N. Y. et al. Hydrogen-rich water protects against inflammatory bowel disease in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and promoting heme oxygenase-1 expression. **World Journal of Gastroenterology**, 23, n. 8, p. 1375-1386, 2017.

SHEN, P. et al. Magnolol treatment attenuates dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis by regulating inflammation and mucosal damage. **Life Sciences**, v. 196, p. 69–76, mar. 2018.

SHENG, K. et al. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokines and gut microbiota modulation. **Food & Function**, v. 11, n. 9, p. 7817–7829, 23 set. 2020.

SHI, C. et al. Selenium-Containing Amino Acids Protect Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis via Ameliorating Oxidative Stress and Intestinal Inflammation. **J Inflamm Res**, 14, p. 85-95, 2021.

SHI, J. et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of mixed lactobacilli in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. **Food Funct**, 12, n. 11, p. 5130-5143, Jun 8 2021.

SHI, L. et al. Oral administration of *Lentinus edodes* β -glucans ameliorates DSS induced ulcerative colitis in mice via MAPK-Elk-1 and MAPK-PPAR γ pathways. **Food & Function**, v. 7, n. 11, p. 4614–4627, 2016.

SHIBRYA, E. E. et al. Apigenin and Exposure to Low Dose Gamma Radiation Ameliorate Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **Dose-response**, v. 21, n. 1, p. 155932582311557-155932582311557, 1 jan. 2023.

SHIH, D. Q.; TARGAN, S. R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 3, p. 390–390, 1 jan. 2007.

SHIN, J. M. et al. *Artemisia argyi* extract alleviates inflammation in a DSS-induced colitis mouse model and enhances immunomodulatory effects in lymphoid tissues. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, 11 mar. 2022.

SHIN, M.-Y.; YONG, C.-C.; OH, S. Regulatory Effect of *Lactobacillus brevis* Bmb6 on Gut Barrier Functions in Experimental Colitis. **Foods**, v. 9, n. 7, p. 864, 2 jul. 2020.

SIES, H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Current Opinion in Toxicology**, v. 7, p. 122–126, 1 fev. 2018.

SIES, H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 852–852, 10 set. 2020.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1 mar. 1997.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual review of biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 715–748, 20 jun. 2017.

SILVA, J. **A dicotomia microbiota : agente etiológico e terapêutico na doença inflamatória intestinal**. 2016. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

SINGH, G. et al. Microbiomic and Metabolomic Analyses Unveil the Protective Effect of Saffron in a Mouse Colitis Model. *Current issues in molecular biology*, v. 45, n. 7, p. 5558–5574, 30 jun. 2023.

SIRACUSA, R. et al. The Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Anacardium occidentale* L. Cashew Nuts in a Mouse Model of Colitis. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 834, 20 mar. 2020.

SOMANI, S.; ZAMBAD, S.; MODI, K. Mangiferin attenuates DSS colitis in mice: Molecular docking and in vivo approach. **Chemico-Biological Interactions**, v. 253, p. 18–26, jun. 2016.

STAN, M. S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of a *Thuja occidentalis* Mother Tincture for the Treatment of Ulcerative Colitis. **Antioxidants (Basel)**, 8, n. 9, Sep 19 2019.

SULUVOY, J. K.; K.M, S.; GURUVAYOORAPPAN, G. C.; V.M, B. G. Protective effect of *Averrhoa bilimbi* L. fruit extract on ulcerative colitis in wistar rats via regulation of

inflammatory mediators and cytokines. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 91, p. 1113-1121, 2017.

TAGNE, M. A. F. et al. Effects of hydro-ethanolic extract of leaves of *Maesa lanceolata* (Mursinaceae) on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. **INFLAMMOPHARMACOLOGY**, 29, n. 4, p. 1211-1223, AUG 2021.

TAHMASEBI, P.; FROUSHANI, S. M. A.; AHANGARAN, N. A. Thymol has beneficial effects on the experimental model of ulcerative colitis. **AVICENNA JOURNAL OF PHYTOMEDICINE**, 9, n. 6, p. 538-550, NOV-DEC 2019.

TAHVILIAN, N. et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Phytother Res**, 35, n. 2, p. 946-953, Feb 2021.

TAN, Z. et al. A Comparative Study on the Effects of Different Sources of Carboxymethyl Poria Polysaccharides on the Repair of DSS-Induced Colitis in Mice. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 10, p. 9034–9034, 20 maio 2023.

TANIMOTO, A. et al. 4-Methylesculetin, a natural coumarin with intestinal anti-inflammatory activity, elicits a glutathione antioxidant response by different mechanisms. **Chemico-Biological Interactions**, v. 315, p. 108876, jan. 2020.

TATIYA-APHIRADEE, N.; CHATUPHONPRASERT, W.; JARUKAMJORN, K. Ethanolic *Garcinia mangostana* extract and α -mangostin improve dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via the suppression of inflammatory and oxidative responses in ICR mice. **J Ethnopharmacol**, 265, p. 113384, Jan 30 2021.

THERKELSEN, S. P. et al. Cytokine Levels After Consumption of a Medicinal *Agaricus blazei* Murill-Based Mushroom Extract, AndoSan™, in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Randomized Single-Blinded Placebo Controlled Study. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 84, n. 6, p. 323–331, dez. 2016.

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

TORRES, J. et al. European Crohn's and Colitis Organization Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and colitis**, v. 13, n. 6, p. 673–685e, 1 mar. 2019.

TURPIN, W. et al. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1133–1148, 26 abr. 2018.

ULLAH, H. et al. Sea Conch Peptides Hydrolysate Alleviates DSS-Induced Colitis in Mice through Immune Modulation and Gut Microbiota Restoration. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 28, n. 19, p. 6849–6849, 28 set. 2023.

VALERO, M. S. et al. *Jasonia glutinosa* (L.) DC., a traditional herbal medicine, reduces inflammation, oxidative stress and protects the intestinal barrier in a murine model of colitis. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 6, p. 1717–1734, 13 ago. 2019.

VASCONCELOS, S. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 1 out. 2007.

VENKATARAMAN, B. et al. Molecular Docking Identifies 1,8-Cineole (Eucalyptol) as A Novel PPAR γ Agonist That Alleviates Colon Inflammation. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 7, p. 6160–6160, 24 mar. 2023.

VEZZA, T. et al. Immunomodulatory properties of *Olea europaea* leaf extract in intestinal inflammation. **Mol Nutr Food Res**, 61, n. 10, Oct 2017.

VICENTINI, F. A. 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, nov. 2018.

VOCHYÁNOVÁ, Z. et al. Prenylated flavonoid morusin protects against TNBS-induced colitis in rats. **PLoS One**, 12, n. 8, p. e0182464, 2017.

WANG, B.; WU, C. Dietary soy isoflavones alleviate dextran sulfate sodium-induced inflammation and oxidative stress in mice. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 1, p. 276–282, 18 maio 2017.

WANG, D. et al. A polysaccharide from cultured mycelium of *Herichium erinaceus* relieves ulcerative colitis by counteracting oxidative stress and improving mitochondrial function. **Int J Biol Macromol**, 125, p. 572–579, Mar 15 2019.

WANG, F. et al. Momordica charantia-Derived Extracellular Vesicles Provide Antioxidant Protection in Ulcerative Colitis. *Molecules/Molecules online/Molecules annual*, v. 28, n. 17, p. 6182–6182, 22 ago. 2023.

WANG, J. et al. Resveratrol Attenuates Inflammatory Bowel Disease in Mice by Regulating SUMO1. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 3, p. 450– 457, 1 mar. 2020.

WANG, R. et al. Maggot Extracts Alleviate Inflammation and Oxidative Stress in Acute Experimental Colitis via the Activation of Nrf2. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 4703253, 2019.

WANG, T. et al. Effect of Ornithine α -Ketoglutarate on Intestinal Microbiota and Serum Inflammatory Cytokines in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2476–2476, 26 maio 2023.

WANG, X. et al. Schisandrin protects against ulcerative colitis by inhibiting the SGK1/NLRP3 signaling pathway and reshaping gut microbiota in mice. **Chinese medicine**, v. 18, n. 1, 6 set. 2023.

WANG, X. et al. Troxerutin Improves Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **J Agric Food Chem**, 69, n. 9, p. 2729–2744, Mar 10 2021.

WITAICENIS, A. et al. 4-methylesculetin, a coumarin derivative, ameliorates dextran sulfate sodium-induced intestinal inflammation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 280, p. 59–63, jan. 2018.

WU, J. et al. Antioxidative effect of *Periplaneta americana* extract on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis through activation of the Nrf2 signal. **Pharmaceutical biology**, v. 61, n. 1, p. 949–962, 19 jun. 2023.

WU, J. et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis. **Theranostics**, v. 10, n. 23, p. 10665–10679, 2020a.

WU, M. et al. Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota. **Pharmacological Research**, v. 150, p. 104489–104489, 1 dez. 2019.

WU, Z. et al. Sanhuang Shu'ai decoction alleviates DSS-induced ulcerative colitis via regulation of gut microbiota, inflammatory mediators and cytokines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, p. 109934, maio 2020b.

XIANG, X. et al. Protective Effects of Shrimp Peptide on Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis in Mice. **Front Nutr**, 8, p. 773064, 2021.

XIANG, X. W. et al. Protective Effect of Tuna Bioactive Peptide on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. **Mar Drugs**, 19, n. 3, Feb 26 2021.

XIE, J. et al. Ink melanin from *Sepiapharaonis* ameliorates colitis in mice via reducing oxidative stress, and protecting the intestinal mucosal barrier. **Food Research International**, v. 151, p. 110888, jan. 2022.

XIONG, Y. et al. Activation of sirtuin 1 by catalpol induced down-regulation of microRNA-132 attenuates endoplasmic reticulum stress in colitis. **Pharmacol Res**, 123, p. 73-82, Sep 2017.

XU, B. et al. Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function. **Acta Pharmacol Sin**, 38, n. 5, p. 688-698, May 2017.

XU, J. et al. Oligosaccharides of *Polygonatum Cyrtonema* Hua ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis and regulates the gut microbiota. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 161, p. 114562–114562, 1 maio 2023.

XU, X. et al. Resveratrol alleviates DSS-induced IBD in mice by regulating the intestinal microbiota-macrophage-arginine metabolism axis. **European journal of medical research**, v. 28, n. 1, 2 set. 2023.

XUAN, H. et al. Galangin Protects against Symptoms of Dextran Sodium Sulfate Induced Acute Colitis by Activating Autophagy and Modulating the Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 347, 29 jan. 2020.

YANG, L. et al. Hyperoside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly via activation of the Nrf2 signalling pathway. **Journal of Inflammation**, v. 14, n. 1, 14 nov. 2017.

YANG, X. et al. Protective effects of ethanol extract from *Portulaca oleracea* L on dextran sulphate sodium-induced mice ulcerative colitis involving anti-inflammatory and antioxidant. **American journal of translational research**, v. 8, n. 5, p. 2138–48, 2016a.

YANG, Y. et al. Andrographolide derivative AL-1 ameliorates TNBS-induced colitis in mice: involvement of NF- κ B and PPAR- γ signaling pathways. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, jul. 2016b.

YE, B. D.; MCGOVERN, D. P. B. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 10, p. 1091–1107, 15 jun. 2016.

YE, R. et al. Eucommia ulmoides polysaccharide modified nano-selenium effectively alleviated DSS-induced colitis through enhancing intestinal mucosal barrier function and antioxidant capacity. **Journal of nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 12 jul. 2023.

YEOM, J.; MA, S.; KIM, J. K.; LIM, Y. H. Oxyresveratrol Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats by Suppressing Inflammation. **MOLECULES**, 26, n. 9, MAY 2021.

YOON, J. W. et al. Antioxidant Activity of Yogurt Fermented at Low Temperature and Its Anti-inflammatory Effect on DSS-induced Colitis in Mice. **Food science of animal resources**, v. 39, n. 1, p. 162–176, 1 fev. 2019.

YU, L.; YAN, J.; SUN, Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. **Mol Med Rep**, 15, n. 4, p. 2339-2346, Apr 2017.

YU, Y. R.; RODRIGUEZ, J. R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 26, n. 6, p. 349–355, dez. 2017.

YUE, B. et al. Anti-Inflammatory Effects of Fargesin on Chemically Induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1380, 7 jun. 2018.

ZAHOUANI, Y. et al. Aqueous Leaf Extract of Pistacia lentiscus Improves Acute Acetic Acid-Induced Colitis in Rats by Reducing Inflammation and Oxidative Stress. **J Med Food**, 24, n. 7, p. 697-708, Jul 2021.

ZARZECKI, M. S. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Effects of p-Chloro phenyl-selenoesterol on TNBS-Induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, 118, n. 4, p. 709-717, 2017.

ZBAKH, H. et al. The Algal Meroterpene 11-Hydroxy-1'-O-Methylamentadione Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. **Marine Drugs**, v. 14, n. 8, p. 149, 5 ago. 2016.

ZHANG, H. et al. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF- κ B pathway. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 3, p. 514–520, jun. 2016.

ZHANG, J. et al. Polysaccharide from fermented mycelium of Inonotus obliquus attenuates the ulcerative colitis and adjusts the gut microbiota in mice. **Microbial pathogenesis**, v. 177, p. 105990–105990, 1 abr. 2023.

ZHANG, L. et al. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Molecular Medicine Reports*, 20 fev. 2019.

ZHANG, R. et al. Polysaccharide from *flammuliana velutipes* improves colitis via regulation of colonic microbial dysbiosis and inflammatory responses. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 149, p. 1252–1261, abr. 2020a.

ZHANG, Y. et al. Protective Effect of Iridoid Glycosides of the Leaves of *Syringa oblata* Lindl. on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis by Inhibition of the TLR2/4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–13, 1 abr. 2020b.

ZHANG, Y. Z.; LI, Y. Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 91–91, 1 jan. 2014.

ZHANG, Z. et al. Administration of geniposide ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis in mice via inhibition of inflammation and mucosal damage. **Int Immunopharmacol**, 49, p. 168-177, Aug 2017.

ZHANG, Z. et al. Protective role of liriiodendrin in mice with dextran sulphate sodium induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 52, p. 203-210, Nov 2017.

ZHANG, Z. et al. The protective role of phloretin against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice. **Food Funct**, 10, n. 1, p. 422-431, Jan 22 2019.

ZHAO, H. A. et al. Honey Polyphenols Ameliorate DSS-Induced Ulcerative Colitis via Modulating Gut Microbiota in Rats. **MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH**, 63, n. 23, DEC 2019.

ZHAO, Y. et al. GL-V9, a new synthetic flavonoid derivative, ameliorates DSS induced colitis against oxidative stress by up-regulating Trx-1 expression via activation of AMPK/FOXO3a pathway. **Oncotarget**, 6, n. 28, p. 26291-26307, Sep 22 2015.

ZHENG, J. et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation. **World J Gastroenterol**, 25, n. 15, p. 1865-1878, Apr 21 2019.

ZHOU, Y. et al. Anti-ulcerative effects of wogonin on ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium via Nrf2/ TLR4 / NF- κ B signaling pathway in BALB /c mice. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 4, p. 954–963, 19 jan. 2022.

ZHOU, Y. et al. Sinomenine alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via the Nrf2/NQO-1 signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, 10 ago. 2018.

ZHU, C. et al. Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF- κ B mediated hyper inflammation. **J Nanobiotechnology**, 15, n. 1, p. 20, Mar 7 2017.

ZHU, C. et al. Selenium-Containing Phycocyanin from Se-Enriched *Spirulina platensis* Reduces Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Inhibiting NF- κ B Activation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 24, p. 5060–5070, 7 jun. 2016.

ZHU, D. et al. Effects of Melatonin on Intestinal Microbiota and Oxidative Stress in Colitis Mice. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–6, 2018.

ZHU, L. et al. Gut microbiota regulation and anti-inflammatory effect of β -carotene in dextran sulfate sodium-stimulated ulcerative colitis in rats. **J Food Sci**, 86, n. 5, p. 2118–2130, May 2021.

ZHU, L.; GU, P.; SHEN, H. Gallic acid improved inflammation via NF- κ B pathway in TNBS-induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 67, p. 129–137, Feb 2019.

ZHU, M. et al. Edible exosome-like nanoparticles from portulaca oleracea L mitigate DSS-induced colitis via facilitating double-positive CD4+CD8+T cells expansion. **Journal of nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 31 ago. 2023.

ZHUGE et al. Geniposide ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via KEAP1-Nrf2 signaling pathway. *Journal of ethnopharmacology*, v. 314, p. 116626–116626, 1 out. 2023.

ZIZZO, M. G. et al. AphaMax®, an Aphanizomenon Flos-Aquae Aqueous Extract, Exerts Intestinal Protective Effects in Experimental Colitis in Rats. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3635, 26 nov. 2020.

ZONG, S. et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 42, p. 32–38, Jan 2017.

ZOU, Q. et al. *Ficus carica* polysaccharide attenuates DSS-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. **Food & Function**, v. 11, n. 7, p. 6666–6679, 2020.

ZUO, K. et al. Purification and antioxidant and anti-Inflammatory activity of extracellular polysaccharopeptide from sanghuang mushroom, *Sanghuangporus lonicericola*. **J Sci Food Agric**, 101, n. 3, p. 1009–1020, Feb 2021

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a causa exata das DII não seja conhecida, vemos que nos consensos das sociedades ainda não existe a recomendação de uma substância natural para o tratamento dessas doenças. E uma das justificativas é por não existirem estudos suficientes que apresentem as evidências de onde e quando o composto antioxidante age no tratamento das DII.

Com essa revisão, apresentamos algumas pesquisas que já demonstraram um possível papel dos antioxidantes no tratamento de DII, seja na síntese das ERONs, aumentando a defesa antioxidante, agindo sobre a microbiota intestinal ou atuando sobre biomarcadores de estresse oxidativo em modelos animais. No entanto, são poucos estudos que apresentem uma eficácia comprovada em seres humanos, sendo necessárias mais estudos clínicos para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo, diminuindo assim a morte de animais para estudos e aumentando a comprovação da eficácia do uso de antioxidantes como também a qualidade de vida dos pacientes com DII.

5. REFERÊNCIAS

ABE, H. et al. Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Peel Attenuates Dextran Sulfate Sodium induced Murine Experimental Colitis. **Journal of Oleo Science**, v. 67, n. 3, p. 335–344, 2018.

ABIODUN, O. et al. Ocimum gratissimum Linn (Lamiaceae) protects Wistar rats against inflammation and oxidative stress in Trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. **Thai Journal of Pharmaceutical Sciences (TJPS)**, v. 44, n. 3, 2020.

ABIODUN, O. et al. Antiinflammatory and immunomodulatory activity of an ethanolic extract from the stem bark of Terminalia catappa L. (Combretaceae): In vitro and in vivo evidences. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 309–319, nov. 2016.

ABIODUN, O.; OSHINLOYE, O. Carpolobia lutea G. Don (Polygalaceae) Inhibits Inflammation and Oxidative Stress in an Acetic Acid Induced Model of Rat Colitis. **Drug Res (Stuttg)**, 67, n. 1, p. 20-24, Jan 2017.

ADJADJ, M. et al. Protective Effect of Paronychia argentea L. on Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating Antioxidant Parameters and inflammatory Markers. **Wulfenia**, 22, p. 148- 172, 12/01 2015.

AHMED, O. et al. Taurine loaded chitosan-pectin nanoparticle shows curative effect against acetic acid-induced colitis in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 351, p. 109715, jan. 2022.

AHMEDY, O. A. et al. Antiulcerogenic effect of melittin via mitigating TLR4/TRAF6 mediated NF- κ B and p38MAPK pathways in acetic acid-induced ulcerative colitis in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 331, p. 109276, nov. 2020.

AKANDA, M. R. et al. Regulation of JAK2/STAT3 and NF- κ B signal transduction pathways; Veronica polita alleviates dextran sulfate sodium-induced murine colitis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 100, p. 296–303, abr. 2018.

AKKOL, E. K. et al. Effect of Sorbus domestica and its active constituents in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112521, abr. 2020a.

AKKOL, E. K. et al. Beneficial effects of Ajuga chamaepitys (L.) Schreber subsp. chia (Schreber) and its iridoids on the colitis model: Histopathological and biochemical evidence. **Food and Chemical Toxicology**, v. 144, p. 111589, out. 2020b.

AKL, E. M. et al. Characterization of garden cress mucilage and its prophylactic effect against indomethacin-induced enter-colitis in rats. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, 11, n. 6, p. 13911-13923, 2021.

ALABI, Q. K. et al. Polyphenol-rich extract of Ocimum gratissimum leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro inflammatory cytokines production and oxidative stress. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 812–822, jul. 2018.

ALAVALA, S. et al. Stevioside, a diterpenoid glycoside, shows anti-inflammatory property against Dextran Sulphate Sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Eur J Pharmacol**, 855, p. 192-201, Jul 15 2019.

ALBALAWI, G. A. et al. Curative effects of crocin in ulcerative colitis via modulating apoptosis and inflammation. **International immunopharmacology**, v. 118, p. 110138–110138, 1 maio 2023.

ALEMANY-COSME, E. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 64, 7 jan. 2021.

ALGIERI, F. et al. Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Lavandula dentata* L. and *Lavandula stoechas* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 190, p. 142–158, ago. 2016.

ALMEER, R. S. et al. Ziziphus spina-christi fruit extract suppresses oxidative stress and p38 MAPK expression in ulcerative colitis in rats via induction of Nrf2 and HO-1 expression. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, p. 49–62, maio 2018.

ALVES JUNIOR, A. et al. EXPRESSÃO DE E-CADERINA E CLAUDINA-3 NO EPITÉLIO CÓLICO APÓS TERAPIA COM INFLIXIMABE: modelo experimental de colite de exclusão. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 1, jan. 2021.

ANDRADE, A. W. L. et al. Anti-Inflammatory and Chemo preventive Effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lamarck) Leaf Extract in Experimental Colitis Models in Rodents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 29 jul. 2020.

ANSARI, M. N. et al. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines (TNF- α and IL-6) in Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Rats: Ameliorated by *Otostegia fruticosa*. **LIFE-BASEL**, 11, n. 3, MAR 2021.

ANZOISE, M. L. et al. Potential usefulness of methyl gallate in the treatment of experimental colitis. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 839–849, 7 nov. 2017.

ARAUJO, F. **Atividade antioxidante e anti-inflamatória do gel transdérmico de curcumina em modelos para doença inflamatória intestinal**. 2021. 141 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2021.

ARAÚJO, F. et al. Goat whey ameliorates intestinal inflammation on acetic acid-induced colitis in rats. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 12, p. 9383–9394, dez. 2016.

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

ARUNACHALAM, K. et al. *Piper umbellatum* L. (Piperaceae): Phytochemical profiles of the hydroethanolic leaf extract and intestinal anti-inflammatory mechanisms on

2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 254, p. 112707, maio 2020a.

ARUNACHALAM, K. et al. Piper umbellatum L. (Piperaceae): Phytochemical profiles of the hydroethanolic leaf extract and intestinal anti-inflammatory mechanisms on 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 254, p. 112707, maio 2020b.

ÁVILA-ROMÁN, J. et al. Anti-inflammatory effects of an oxylipin-containing lyophilised biomass from a microalga in a murine recurrent colitis model. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 12, p. 2044–2052, 27 dez. 2016a.

BADR, G. et al. Protective effects of myristicin against ulcerative colitis induced by acetic acid in male mice. **Food and Agricultural Immunology**, v. 31, n. 1, p. 435–446, 1 jan. 2020.

BAI, X. et al. Sesamin Enhances Nrf2-Mediated Protective Defense against Oxidative Stress and Inflammation in Colitis via AKT and ERK Activation. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 2432416, 2019.

BALAH, M.; KANDEEL, S.; ELWAN, W. Garlic oil inhibits dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis in rats. **Life Sciences**, v. 146, p. 40–51, fev. 2016.

BALMUS, I. et al. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 3, 2016.

BARROS, P.; SILVA, A.; NETO, M. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal Of Coloproctology**, [S.L.], v. 34, n. 03, p. 131-135, set. 2014.

BASÍLIO, F.; SANTOS, J.; BRANCO, S. O papel do estresse oxidativo na doença de Crohn: Uma revisão narrativa. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 4, pág. e52910414445, 2021.

BASTAKI, S. M. A. et al. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL 23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, 23 fev. 2016.

BASTAKI, S. M. A.; AMIR, N.; ADEGHATE, E.; OJHA, S. Nerolidol, a sesquiterpene, attenuates oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rats. **Mol Cell Biochem**, 476, n. 9, p. 3497-3512, Sep 2021.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. **Lancet**, v. 369, n. 9573, p. 1641–1657, 1 maio 2007.

BAYRAMOGLU, G. et al. Gallic acid Reduces Experimental Colitis in Rats by Downregulation of Cathepsin and Oxidative Stress. **Erciyes Medical Journal**, 2020.

BIASI, F. et al. Polyphenol Supplementation as a Complementary Medicinal Approach to Treating Inflammatory Bowel Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 31, p. 4851–4865, 1 nov. 2011.

BIBI, S. et al. Dietary red raspberries attenuate dextran sulfate sodium-induced acute colitis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 51, p. 40–46, jan. 2018.

BIGLARI, M. et al. Comparing the effect of including omega-3 to treatment regimen in elderly patients with ulcerative colitis with placebo: A randomized clinical trial. **Immunopathologia Persa**, v. 6, n. 1, p. e10–e10, 28 dez. 2019.

BOEING, T. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effect of plumieride in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 99, p. 697–703, mar. 2018.

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

BOUSSENNA, A. et al. Dietary Supplementation with a Low Dose of Polyphenol-Rich Grape Pomace Extract Prevents Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 8, p. 755–758, ago. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jul. 2002. p. 78.

BRUNET, E. et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. **Annals of Medicine**, v. 50, n. 7, p. 613–619, 3 out. 2018.

BRUSCOLI, S. et al. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 3 jun. 2021.

BURRELLO, C. et al. Mucosa-associated microbiota drives pathogenic functions in IBD-derived intestinal iNKT cells. **Life science alliance**, v. 2, n. 1, p. e201800229–e201800229, 1 fev. 2019.

CAI, Z.; WANG, S.; LI, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 20 dez. 2021.

CAO, J. et al. Dehydroepiandrosterone alleviates intestinal inflammatory damage via GPR30-mediated Nrf2 activation and NLRP3 inflammasome inhibition in colitis mice. **Free Radic Biol Med**, 172, p. 386–402, Aug 20 2021.

CARVALHO, A. et al. Cannabis and Cannabinoids on the Inflammatory Bowel Diseases: Going Beyond Misuse. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2940, 22 abr. 2020.

CATINEAN, A. et al. Probiotic *Bacillus* Spores Together with Amino Acids and Immunoglobulins Exert Protective Effects on a Rat Model of Ulcerative Colitis. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3607, 24 nov. 2020.

CAZARIN, C. B. B. et al. Intestinal anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* peel in the dextran sodium sulphate model of mouse colitis. **Journal of Functional Foods**, v. 26, p. 565–576, out. 2016.

CELLAT et al. *Inula viscosa* ameliorates acetic acid induced ulcerative colitis in rats. **Biotechnic & histochemistry**, v. 98, n. 4, p. 255–266, 22 fev. 2023.

CHAMANARA, M. et al. Thymol reduces acetic acid-induced inflammatory response through inhibition of NF kB signaling pathway in rat colon tissue. **INFLAMMOPHARMACOLOGY**, 27, n. 6, p. 1275-1283, DEC 2019.

CHANG, Y. et al. Engineered procyanidin-Fe nanoparticle alleviates intestinal inflammation through scavenging ROS and altering gut microbiome in colitis mice. **Frontiers in chemistry**, v. 11, 29 mar. 2023.

CHAPARALA, A. et al. Panaxynol, a bioactive component of American ginseng, targets macrophages and suppresses colitis in mice. **Oncotarget**, v. 11, n. 22, p. 2026–2036, 2 jun. 2020a.

CHAPARALA, A. et al. Molecules from American Ginseng Suppress Colitis through Nuclear Factor Erythroid-2-Related Factor 2. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1850, 21 jun. 2020b.

CHAUDHARY, G. et al. Protective effect of *Lagerstroemia speciosa* against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. **Am J Transl Res**, 9, n. 4, p. 1792-1800, 2017.

CHEN, C. L.; HSU, P. Y.; PAN, T. M. Therapeutic effects of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 powder on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **J Food Drug Anal**, 27, n. 1, p. 83-92, Jan 2019.

CHEN, G. et al. Cepharanthine Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Macrophages and DSS-Induced Colitis Mice. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 28, n. 16, p. 6070–6070, 15 ago. 2023.

CHEN, H. et al. Plant Polyphenols Attenuate DSS-induced Ulcerative Colitis in Mice via Antioxidation, Anti-inflammation and Microbiota Regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 13, p. 10828–10828, 29 jun. 2023.

CHEN, J. et al. Hydroxysafflor yellow A protects against colitis in mice by suppressing pyroptosis via inhibiting HK1/NLRP3/GSDMD and modulating gut microbiota. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 467, p. 116494–116494, 1 maio 2023.

CHEN, J.F. et al. Aqueous extract of *Bruguiera gymnorhiza* leaves protects against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice via suppressing NF- κ B activation and modulating intestinal microbiota. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, p. 112554, abr. 2020.

CHEN, S.; WU, X.; YU, Z. Juglone Suppresses Inflammation and Oxidative Stress in Colitis Mice. **Front Immunol**, 12, p. 674341, 2021.

CHEN, T. et al. Efficient oral delivery of resveratrol-loaded cyclodextrin-metal organic framework for alleviation of ulcerative colitis. **International journal of pharmaceuticals**, v. 646, p. 123496–123496, 1 nov. 2023.

CHEN, Y. et al. Demethyleneberberine alleviates inflammatory bowel disease in mice through regulating NF- κ B signaling and T-helper cell homeostasis. **Inflamm Res**, 66, n. 2, p. 187-196, Feb 2017.

CHEN, Y. et al. Synthetic Imine Resveratrol Analog 2- Methoxyl-3,6-Dihydroxyl-IRA Ameliorates Colitis by Activating Protective Nrf2 Pathway and Inhibiting NLRP3 Expression. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 7180284, 2019.

CHENG, J. et al. Phlorizin Mitigates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Modulating Gut Microbiota and Inhibiting Ferroptosis. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 71, n. 43, p. 16043–16056, 19 out. 2023.

CHOI, K. C. et al. Intestinal anti-inflammatory activity of the seeds of *Raphanus sativus* L. in experimental ulcerative colitis models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 179, p. 55–65, fev. 2016a.

CHOI, K. C.; CHO, S.-W.; LEE, J.-C. Red bean extracts protect rats against intestinal inflammatory damage. **Food Science and Biotechnology**, v. 25, n. 1, p. 349–353, fev. 2016b.

CHOI, S. et al. *Lactobacillus plantarum* CAU1055 ameliorates inflammation in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells and a dextran sulfate sodium-induced colitis animal model. **J Dairy Sci**, 102, n. 8, p. 6718-6725, Aug 2019.

CHOI, Y. H. et al. Isoliquiritigenin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through the inhibition of MAPK pathway. **International Immunopharmacology**, v. 31, p. 223–232, fev. 2016b.

LAMB et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, 27 set. 2019.

CIBIČEK, N. et al. Protective effect of isoquercitrin against acute dextran sulfate sodium-induced rat colitis depends on the severity of tissue damage. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1197–1204, dez. 2016.

COLARES, J. R. et al. Effect of lecithin on oxidative stress in an experimental model of rats colitis induced by acetic acid. **Journal of Coloproctology**, v. 36, n. 02, p. 097-103, jun. 2016.

COLOMBEL, J; SHIN, A.; GIBSON, P. R. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 17, n. 3, p. 380-390.e1, 1 fev. 2019.

CORDEIRO, B. et al. Therapeutic Effects of Probiotic Minas Frescal Cheese on the Attenuation of Ulcerative Colitis in a Murine Model. **Frontiers in Microbiology**, 12, 2021. Article.

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

COSTA et al. Anti-inflammatory effects of Brazilian ginseng (*Pfaffia paniculata*) on TNBS-induced intestinal inflammation: Experimental evidence. **International Immunopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 459–469, 1 set. 2015.

COTA, D.; MISHRA, S.; SHENGULE, S. Arjunarishta alleviates experimental colitis via suppressing proinflammatory cytokine expression, modulating gut microbiota and enhancing antioxidant effect. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 9, p. 7049–7059, set. 2020.

COTA, D.; MISHRA, S.; SHENGULE, S. Beneficial role of *Terminalia arjuna* hydro alcoholic extract in colitis and its possible mechanism. **J Ethnopharmacol**, 230, p. 117-125, Feb 10 2019.

CURRÒ, D. et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1426–1449, 25 out. 2016.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 69, 5 jan. 2021.

DA SILVA, V. et al. Intestinal Anti-Inflammatory Activity of the Aqueous Extract from *Ipomoea asarifolia* in DNBS-Induced Colitis in Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, p. 4016, 12 dez. 2018.

DA SILVA, J. et al. Aqueous Extract of Brazilian Berry (*Myrciaria jaboticaba*) Peel Improves Inflammatory Parameters and Modulates *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in Rats with Induced Colitis. **Nutrients**, 11, n. 11, Nov 15 2019.

DE BOCK, E. et al. Quality of life in patients with IBD during the COVID-19 pandemic in the Netherlands. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 8, n. 1, p. e000670, jul. 2021.

DE MELO, M. et al. Spray dried extract of *Phyllanthus niruri* L. reduces mucosal damage in rats with intestinal inflammation. **J Pharm Pharmacol**, 67, n. 8, p. 1107-1118, Aug 2015.

DE OLIVEIRA, R. et al. *Dilodendron bipinnatum* Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect. **Journal of ethnopharmacology**, v. 269, p. 113735–113735, 1 abr. 2021.

DE SANTANA, T. et al. Protective effect of carvacrol on acetic acid-induced colitis. **Biomed Pharmacother**, 96, p. 313-319, Dec 2017.

DENG, Z. et al. FSGHF3 and peptides, prepared from fish skin gelatin, exert a protective effect on DSS-induced colitis *via* the Nrf2 pathway. **Food & Function**, v. 11, n. 1, p. 414–423, 2020.

DENIS, M. C. et al. Apple peel polyphenols: a key player in the prevention and treatment of experimental inflammatory bowel disease. **Clinical Science**, v. 130, n. 23, p. 2217–2237, 31 out. 2016.

DEY, Y. et al. Beneficial effect of *Amorophallus paeoniifolius* tuber on experimental ulcerative colitis in rats. **Pharm Biol**, 55, n. 1, p. 53-62, Dec 2017.

DIN, A. U. et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 79, p. 108353, maio 2020.

DOĞAN et al. Protective effect of *Arum maculatum* against dextran sulfate sodium induced colitis in rats. **Biotechnic & histochemistry**, v. 98, n. 7, p. 456–465, 3 jul. 2023.

DÖNDER, Y. et al. Effects of quercitrin on bacterial translocation in a rat model of experimental colitis. **Asian Journal of Surgery**, v. 41, n. 6, p. 543–550, nov. 2018.

DU, L.; HA, C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 4, p. 643–654, 1 dez. 2020.

DU, Y. et al. Low dose Epigallocatechin Gallate Alleviates Experimental Colitis by Subduing Inflammatory Cells and Cytokines, and Improving Intestinal Permeability. **Nutrients**, 11, n. 8, Jul 29 2019.

DZIĄBOWSKA-GRABIAS et al. Antioxidant Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 412–412, 9 mar. 2021.

EKHTIAR, M. et al. The coumaric acid and syringic acid ameliorate acetic acid-induced ulcerative colitis in rats via modulator of Nrf2/HO-1 and pro-inflammatory cytokines. **International immunopharmacology**, v. 120, p. 110309–110309, 1 jul. 2023.

ELHASSAN, Y. H. Anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant effects of obestatin on the colonic mucosa following acetic acid-induced colitis. **Folia Morphologica**, v. 82, n. 3, p. 641–655, 29 ago. 2023.

ELHENNAWY, M. G. et al. Cinnamaldehyde and hesperetin attenuate TNBS-induced ulcerative colitis in rats through modulation of the JAK2/STAT3/SOCS3 pathway. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 35, n. 5, 31 jan. 2021.

ELMAKSoud, H. et al. Hydroxytyrosol alleviate intestinal inflammation, oxidative stress and apoptosis resulted in ulcerative colitis. **Binome**, 142, p. 112073, Oct 2021.

ERDENEBILEG et al. Saposhnikovia divaricata root and its major components ameliorate inflammation and altered gut microbial diversity and compositions in DSS-induced colitis. **Integrative medicine research**, v. 12, n. 4, p. 100998–100998, 1 dez. 2023.

ESSEL, L. B. et al. Ulcerative Colitis Induced with Acetic Acid is Ameliorated by Antrocaryon micrastrer through Reduced Serum Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-6 in Sprague Dawley Rats. **Pharmacognosy Research**, v. 12, n. 1, 2020.

EWEES, M. G. et al. Is Coenzyme Q10 Effective in Protection against Ulcerative Colitis? An Experimental Study in Rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 7, p. 1159–1166, 2016.

FANG, W. et al. The protective effect of syringic acid on dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. **Drug Development Research**, v. 80, n. 6, p. 731–740, 16 jul. 2019.

FATANI, A. J. et al. Myrrh attenuates oxidative and inflammatory processes in acetic acid-induced ulcerative colitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 2, p. 730–738, 26 maio 2016.

FATHIMA et al. Effect of aqueous extract of Trigonellafoenum-graecum L. seeds on Acetic acid- induced Ulcerative colitis in rats. **Research Journal Of Pharmacy And Technology**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 2161-2168, 31 maio 2023. A and V Publications.

FENG, P. et al. Crocetin Prolongs Recovery Period of DSS-Induced Colitis via Altering Intestinal Microbiome and Increasing Intestinal Permeability. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3832, 30 mar. 2022.

FIROOZI, D. et al. The Healing Effects of Hydroalcoholic Extract of Carum Copticum L. on Experimental Colitis in Rats. **IRANIAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, 44, n. 6, p. 501-510, DEC 2019.

FORMIGA, R. et al. p-Cymene and Rosmarinic Acid Ameliorate TNBS Induced Intestinal Inflammation Upkeeping ZO-1 and MUC-2: Role of Antioxidant System and Immunomodulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5870, 15 ago. 2020.

GANAPATHY et al. Alpha-tocopherylquinone differentially modulates claudins to enhance intestinal epithelial tight junction barrier via AhR and Nrf2 pathways. **Cell reports**, v. 42, n. 7, p. 112705–112705, 1 jul. 2023.

GAO, H. et al. *Saccharomyces boulardii* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating NF- κ B and Nrf2 Signaling Pathways. **Oxid Med Cell Longev**, 2021, p. 1622375, 2021.

GAO, Y. et al. LL202 ameliorates colitis against oxidative stress of macrophage by activation of the Nrf2/HO-1 pathway. **J Cell Physiol**, 234, n. 7, p. 10625-10639, Jul 2019.

GARCIA, F. et al. *Arthrospira (Spirulina) platensis* Attenuates Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Suppressing Key Pro-Inflammatory Cytokines. **The Korean Journal of Gastroenterology**, v. 76, n. 3, p. 150–158, 25 set. 2020.

GASPARINI, R.; SASSAKI, L.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. Volume 11, p. 423–429, out. 2018.

GERGES, S. H. et al. The natural flavonoid galangin ameliorates dextran sulphate sodium–induced ulcerative colitis in mice: Effect on Toll-like receptor 4, inflammation and oxidative stress. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 127, n. 1, p. 10–20, 28 jan. 2020.

GHASEMI-DEHNOO, M. et al. Quinic acid ameliorates ulcerative colitis in rats, through the inhibition of two TLR4-NF- κ B and NF- κ B-INOS-NO signaling pathways. **Immunity, inflammation and disease**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2023.

GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **Journal of Crohn's and colitis**, v. 11, n. 1, p. 3–25, 22 set. 2016.

GU, D. et al. Echinacea purpurea (L.) Moench extract suppresses inflammation by inhibition of C3a/C3aR signaling pathway in TNBS-induced ulcerative colitis rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 307, p. 116221–116221, 1 maio 2023.

GUAN, G.; LAN, S. Implications of Antioxidant Systems in Inflammatory Bowel Disease. **BioMed research international**, v. 2018, p. 1–7, 1 jan. 2018.

GUAZELLI, C. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. **Chem Biol Interact**, 333, p. 109315, Jan 5 2021.

GUIJARRO, L. et al. N-acetyl-L-cysteine combined with mesalamine in the treatment of ulcerative colitis: Randomized, placebo-controlled pilot study. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 18, p. 2851–2851, 1 jan. 2008.

GULCIN. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651–715, 1 mar. 2020.

GUO, G. et al. Piperine, a functional food alkaloid, exhibits inhibitory potential against TNBS-induced colitis via the inhibition of I κ B- α /NF- κ B and induces tight junction protein (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway in experimental mice. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 4, p. 477–491, 13 dez. 2019.

GUO, K. et al. Hesperidin Protects Against Intestinal Inflammation by Restoring Intestinal Barrier Function and Up-Regulating Treg Cells. **MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH**, 63, n. 11, JUN 2019.

GUO, W. et al. Mitigation of Dextran-Sodium-Sulfate-Induced Colitis in Mice through Oral Administration of Microbiome-Derived Inosine and Its Underlying Mechanisms. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 18, p. 13852–13852, 8 set. 2023.

GUO, X. et al. Curcumin Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice Through Regulating Gut Microbiota. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 8, p. 2100943, 17 fev. 2022.

GUPTA, R. A. et al. Protective effect of Sesbania grandiflora on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF- α and IL-6. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 219, p. 222–232, jun. 2018.

GUPTA, S.; ALLEGRETTI, J. R. Mimics of Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 241–269, jun. 2022.

HAN, K et al. Heme Oxygenase-1 Induction and Anti-inflammatory Actions Gastroenterology Clinics Gastroenterology Clinics Herb Extracts Prevented Colitis and Was More Effective than Sulfasalazine in Preventing Relapse. **Gut and Liver**, v. 11, n. 5, p. 655–666, 15 set. 2017.

HONG, C. et al. Anti-inflammatory effect of glucose-lysine Maillard reaction products on intestinal inflammation model in vivo. **International Immunopharmacology**, v. 52, p. 324–332, 1 nov. 2017.

HONG, J. et al. Anti-Colitis Effects of Ethanol Extract of Persia americana Mill. through Suppression of Pro-Inflammatory Mediators via NF- κ B/STAT3 Inactivation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Mice. **Int. J Mol Sci**, 20, n. 1, Jan 5 2019.

HONG, Z.; PIAO, M. Effect of Quercetin Aminoglycosides on Oxidative Stress and Gut Microbiota Diversity in Mice with Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–7, 12 nov. 2018.

HOSSEN, I. et al. Glochidion ellipticum Wight extracts ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells signalling pathway. **J Pharm Pharmacol**, 73, n. 3, p. 410–423, Mar 6 2021.

HOU, J. et al. Dietary Taxifolin Protects Against Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis via NF- κ B Signaling, Enhancing Intestinal Barrier and Modulating Gut Microbiota. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 16 fev. 2021.

HU, T. et al. Preventive Effect of *Lactobacillus acidophilus* XY27 on DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 14, p. 5645–5657, dez. 2020.

HUA, Z.; HUI, L. I.; WANG HAIHUA. Potential protective effects of the water-soluble Chinese propolis on experimental ulcerative colitis. **PubMed**, v. 43, n. 5, p. 925–933, 1 out. 2023.

HUANG, K. et al. 2- O- β -d-Glucopyranosyl-l-ascorbic Acid, an Ascorbic Acid Derivative Isolated from the Fruits of *Lycium Barbarum* L., Modulates Gut Microbiota and Palliates Colitis in Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice. **J Agric Food Chem**, 67, n. 41, p. 11408-11419, Oct 16 2019.

HWANG, J. M.; VARMA, M. G. Surgery for inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 17, p. 2678, 2008.

HWANG, Y. et al. Anti-inflammatory effects of apocynin on dextran sulfate sodium-induced mouse colitis model. **PLoS One**, 14, n. 5, p. e0217642, 2019.
Immunopharmacology, 28, n. 1, p. 459-469, 2015. Article.

IM, Y. et al. Sargassum horneri Extract Ameliorates DSS-Induced Colitis through Modulation of mTOR Axis and Intestinal Microbiota. **Applied sciences**, v. 13, n. 3, p. 1742–1742, 29 jan. 2023.

JEON, Y. D. et al. Lingonberry Fruit Ethanol Extract Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis In Vivo and In Vitro. **APPLIED SCIENCES-BASEL**, 11, n. 17, SEP 2021.

JEON, Y.D. et al. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 124, p. 109847, abr. 2020.

JEONG, D. Y. et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 439–454, maio 2019.

JEONG, Y.; KIM, D. H.; LEE, K. Homeostasis effects of fermented Maillard reaction products by *Lactobacillus gasseri* 4M13 in dextran sulfate sodium-induced colitis mice. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 102, n. 1, p. 434–444, 6 jul. 2021.

JI, Y. et al. Hydroxyproline Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice: Involvement of the NF- κ B Signaling and Oxidative Stress. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 62, n. 21, p. 1800494, 24 set. 2018.

JIANG, P. et al. α -Lipoic acid alleviates dextran sulfate sodium salt-induced ulcerative colitis via modulating the Keap1–Nrf2 signaling pathway and inhibiting ferroptosis. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 104, n. 3, p. 1679–1690, 15 nov. 2023.

JIN, B. et al. Rosmarinic acid suppresses colonic inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced mice via dual inhibition of NF- κ B and STAT3 activation. **Sci Rep**, 7, p. 46252, Apr 6 2017.

JONES, J. L. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Quality of Life. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, v. 2, n. Supplement_1, p. S42–S48, 2 nov. 2018.

KAENKUMCHORN, T.; WAHBEH, G. Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 4, p. 655–669, dez. 2020.

KANG, S. et al. Aronia Berry Extract Ameliorates the Severity of Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **J Med Food**, 20, n. 7, p. 667-675, Jul 2017.

KANGWAN, N. et al. Protective Effect of Probiotics Isolated from Traditional Fermented Tea Leaves (Miang) from Northern Thailand and Role of Synbiotics in Ameliorating Experimental Ulcerative Colitis in Mice. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 227, 5 jan. 2022.

KAPLAN, G. G. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, v. 2, n. Supplement_1, p. S6–S16, 2 nov. 2018.

KARACA, T. et al. Protective effect of royal jelly in 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. **IRANIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES**, 18, n. 4, p. 370-379, APR 2015.

KARAKOYUN, B. et al. Ameliorative effects of riboflavin on acetic acid-induced colonic injury in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 45, n. 6, p. 563–572, 27 dez. 2017.

KASER, A.; ZEISSIG, S.; BLUMBERG, R. S. Inflammatory Bowel Disease. **Annual review of immunology**, v. 28, n. 1, p. 573–621, 1 mar. 2010.

KATZ, J. A. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 171–189, 1 jun. 2004.

KAUR, R. et al. Resolution of Cox mediated inflammation by se supplementation in mouse experimental model of colitis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 7, p. e0201356, 31 jul. 2018.

KELSEN, J. R.; RUSSO, P.; SULLIVAN, K. E. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. 63–79, fev. 2019.

KESHAVARZI, Z. et al. Antioxidant Effects of Dracocephalum kotschy Extract in the Experimental Colitis Model Induced by Acetic Acid. **Journal of Advances in Medical and Biomedical Research**, v. 30, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2022.

KESHAVARZI, Z. et al. Protective effects of walnut extract against oxidative damage in acetic acid-induced experimental colitis rats. **Physiology and Pharmacology**, v. 23, n. 1, p. 51–58, 10 mar. 2019.

KHAIRY, H. et al. Therapeutic efficacy of osthole against dinitrobenzene sulphonic acid induced-colitis in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 100, p. 42–51, abr. 2018.

KHODIR, E. et al. Implication of Nrf2/HO-1 pathway in the coloprotective effect of coenzyme Q10 against experimentally induced ulcerative colitis. **Inflammopharmacology**, 25, n. 1, p. 119-135, Feb 2017.

KHODIR, E. et al. Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. **Biomed Pharmacother**, 110, p. 389-399, Feb 2019.

KHOSROPOUR, P. et al. Anti-inflammatory effect of *Myrtus communis* hydroalcoholic extract and essential oil on acetic acid induced colitis in rats. **Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences**, 8, n. 2, p. 204-210, 2019.

KIM, H.Y. et al. *Rumex japonicus* Houtt. alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by protecting tight junctions in mice. **Integrative Medicine Research**, v. 9, n. 2, p. 100398, jun. 2020.

KIM, M. et al. Cinnamon (*Cinnamomum japonicum*) subcritical water extract suppresses gut damage induced by dextran sodium sulfate in mouse colitis model. **JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS**, 87, DEC 2021.

KIM, Y. et al. Isothiocyanate-enriched moringa seed extract alleviates ulcerative colitis symptoms in mice. **PLoS One**, 12, n. 9, p. e0184709, 2017.

KJ; PARK, K. Oligonol prevented the relapse of dextran sulfate sodium-ulcerative colitis through enhancing NRF2-mediated antioxidative defense mechanism. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 69, n. 3, 2018.

KOBAYASHI, E. H. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nature communications**, v. 7, n. 1, 23 maio 2016.

KRZYTEK-KORPACKA, M. et al. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. **Diagnostics**, v. 10, n. 8, p. 601, 17 ago. 2020.

KWON, S. et al. Noni juice-fortified yogurt mitigates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through the modulation of inflammatory cytokines. **JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS**, 86, NOV 2021.

LANE, E. R.; ZISMAN, T. L.; SUSKIND, D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. **Journal of inflammation research**, v. Volume 10, p. 63–73, 1 jun. 2017.

LARABI, A.; BARNICH, N.; NGUYEN, H. T. T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. **Autophagy**, v. 16, n. 1, p. 38–51, 9 jul. 2019.

LEE, M.; CHANG, E. B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 524–537, jan. 2021.

LEE, S. et al. Coenzyme Q10 Inhibits Th17 and STAT3 Signaling Pathways to Ameliorate Colitis in Mice. **J Med Food**, 20, n. 9, p. 821-829, Sep 2017.

LEE, W.T. et al. Camellia Oil (*Camellia oleifera* Abel.) Modifies the Composition of Gut Microbiota and Alleviates Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 28, p. 7384–7392, 13 jun. 2018.

LERTNIMITPHUN, P.; et al. Safranal Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis and Suppresses Macrophage-Mediated Inflammation. **Front Pharmacol**, 10, p. 1281, 2019.

LI, B. et al. Luteolin alleviates ulcerative colitis in rats via regulating immune response, oxidative stress, and metabolic profiling. *Open Medicine*, v. 18, n. 1, 1 jan. 2023.

LI, C. et al. Oxyberberine ameliorates TNBS-induced colitis in rats through suppressing inflammation and oxidative stress via Keap1/Nrf2/NF-κB signaling pathways. *Phytomedicine*, v. 116, p. 154899–154899, 1 jul. 2023.

LI, F. et al. Curculigoside mitigates dextran sulfate sodium-induced colitis by activation of KEAP1-NRF2 interaction to inhibit oxidative damage and autophagy of intestinal epithelium barrier. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 52, n. 5, 28 set. 2023.

LI, H. et al. Salidroside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via SIRT1/FoxOs signaling pathway. **Eur J Pharmacol**, 861, p. 172591, Oct 15 2019.

LI, J. et al. ZnO nanoparticles act as supportive therapy in DSS-induced ulcerative colitis in mice by maintaining gut homeostasis and activating Nrf2 signaling. **Sci Rep**, 7, p. 43126, Feb 24 2017.

LI, P. et al. Structural characteristics of a mannoglucan isolated from Chinese yam and its treatment effects against gut microbiota dysbiosis and DSS-induced colitis in mice. **Carbohydrate Polymers**, v. 250, p. 116958, dez. 2020.

LI, R. et al. Gegen Qinlian decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF-κB signaling and enhancing antioxidant effect. **Phytomedicine**, v. 23, n. 10, p. 1012–1020, set. 2016.

LI, T. et al. Flower extract of *Caragana sinica*. ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by affecting TLR4/NF-KB and TLR4/MAPK signaling pathway in a mouse

model. **IRANIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES**, 24, n. 5, p. 595-603, MAY 2021.

LI, X. et al. Protective effect of *Gloeostereum incarnatum* on ulcerative colitis via modulation of Nrf2/NF- κ B signaling in C57BL/6 mice. **Molecular Medicine Reports**, 5 ago. 2020.

LI, Y.; SHEN, L.; LUO, H. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 40, p. 24–31, nov. 2016a.

LI, Y.; SHEN, L.; LUO, H. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 40, p. 24–31, nov. 2016b.

LIAN, L. et al. The dietary freeze-dried fruit powder of *Actinidia arguta* ameliorates dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting the activation of MAPKs. **FOOD & FUNCTION**, 10, n. 9, p. 5768- 5778, SEP 1 2019.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **The American journal of gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 481–517, 1 abr. 2018.

LIMA, G. et al. Anti-inflammatory intestinal activity of *Combretum* of *Combretum*. in trinitrobenzene sulfonic acid colitis model. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 8, p. 1353–1353, 1 jan. 2017.

LIN, W. et al. Trends and risk factors of mortality analysis in patients with inflammatory bowel disease: a Taiwanese nationwide population-based study. **Journal of translational medicine**, v. 17, n. 414, dez. 2019.

LIU, B. et al. **Oat β -glucan** ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in mice. **Food Funct**, 6, n. 11, p. 3454-3463, Nov 2015.

LIU, B. et al. Root Extract of *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis by Affecting NF- κ B Signaling Pathway in a Mouse Model via Synergistic Effects of Polydatin, Resveratrol, and Emodin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 11 abr. 2018.

LIU, B. et al. Ursolic acid protects against ulcerative colitis via anti-inflammatory and antioxidant effects in mice. **Molecular Medicine Reports**, v. 13, n. 6, p. 4779–4785, 7 abr. 2016.

LIU, C. et al. Oral administration of turmeric-derived exosome-like nanovesicles with anti-inflammatory and pro-resolving bioactions for murine colitis therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, 29 abr. 2022.

LIU, D. et al. Flos *Lonicerae* flavonoids attenuate experimental ulcerative colitis in rats via suppression of NF- κ B signaling pathway. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 12, p. 2481–2494, 3 mar. 2020.

LIU, D. et al. NF- κ B and Nrf2 pathways contribute to the protective effect of Licochalcone A on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 922–929, jun. 2018.

LIU, K. Y. et al. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. **Free Radic Biol Med**, 163, p. 180-189, Feb 1 2021.

LIU, P. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Nanotherapeutic Approaches for Inflammatory Bowel Disease. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 85, 31 dez. 2021.

LIU, Q. et al. Oroxindin inhibits macrophage NLRP3 inflammasome activation in DSS-induced ulcerative colitis in mice via suppressing TXNIP-dependent NF- κ B pathway. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 6, p. 771–781, 14 jan. 2020.

LIU, S. et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway. **INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY**, 75, OCT 2019.

LIU, W. et al. Quinoa whole grain diet compromises the changes of gut microbiota and colonic colitis induced by dextran Sulfate sodium in C57BL/6 mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 8 out. 2018.

LIU, X. et al. Effectiveness of the fruit of *Rosa odorata* sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils in the protection and the healing of ethanol-induced rat gastric mucosa ulcer based on Nrf2/NF- κ B pathway regulation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114626, jan. 2022.

LUBOS, E.; LOSCALZO, J.; HANDY, D. E. Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, v. 15, n. 7, p. 1957–1997, 1 out. 2011.

LUSHCHAK VI; STOREY KB. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. **EXCLI journal**, v. 20, 2021.

M'KOMA, A. E. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. **Medicina**, v. 58, n. 5, p. 567, 21 abr. 2022.

MA, X. et al. *Periplaneta americana* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Keap1/Nrf-2 Activation, Intestinal Barrier Function, and Gut Microbiota Regulation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 22 ago. 2018.

MA, Y. et al. Oral Administration of Hydrogel-Embedding Silk Sericin Alleviates Ulcerative Colitis through Wound Healing, Anti-Inflammation, and Anti-Oxidation. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 5, n. 11, p. 6231–6242, 8 out. 2019.

MACHADO, F. et al. Polyphenols from food by-products: An alternative or complementary therapy to IBD conventional treatments. **Food Research International**, v. 140, p. 110018, fev. 2021.

MAGRO, F. et al. Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. **Pharmacological Research**, v. 160, p. 105075, out. 2020.

MAK, W. Y. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 380–389, 24 nov. 2019.

MATSUOKA, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. 305–353, 10 fev. 2018.

MEDICHERLA, K. et al. Oral administration of geraniol ameliorates acute experimental murine colitis by inhibiting pro-inflammatory cytokines and NF- κ B signaling. **Food Funct**, 6, n. 9, p. 2984- 2995, Sep 2015.

MEI, Y. et al. FA-97, a New Synthetic Caffeic Acid Phenethyl Ester Derivative, Ameliorates DSS-Induced Colitis Against Oxidative Stress by Activating Nrf2/HO-1 Pathway. **Front Immunol**, 10, p. 2969, 2019.

MENTELLA, M. C. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 944, 29 mar. 2020.

MEURER, M. C. et al. Hydroalcoholic extract of Tagetes erecta L. flowers, rich in the carotenoid lutein, attenuates inflammatory cytokine secretion and improves the oxidative stress in an animal model of ulcerative colitis. **Nutr Res**, 66, p. 95-106, Jun 2019.

MIJAN, M. A; LIM, B. O. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. **World J Gastroenterol.**, v. 7, n. 25, p. 2673-2685, 2018.

MINAIYAN, M. et al. Ameliorative effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of Scrophularia striata Boiss. on murine model of experimental colitis. **Advanced biomedical research**, v. 12, n. 1, p. 105–105, 1 jan. 2023.

MIRÓ, L. et al. Dietary Supplementation with Spray-Dried Porcine Plasma Attenuates Colon Inflammation in a Genetic Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6760, 15 set. 2020.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46-54. e42, jan. 2012.

MORSY, M. A., et al. Protective Effect of Spirulina platensis Extract against Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **NUTRIENTS**, 11, n. 10, OCT 2019.

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

MUNDUGARU, R. et al. Protective effect of garcinia pedunculata fruit rind in acetic acid induced ulcerative colitis. **FARMACIA**, 67, n. 1, p. 160-166, JAN-FEB 2019.

MURUGAN, R.; SARAVANAN, S.; PARIMELAZHAGAN, T. Study of intestinal anti-inflammatory activity of Phoenix loureiroi Kunth (Arecaceae) fruit. **Biomed Pharmacother**, 93, p. 156-164, Sep 2017.

NA, S.-Y.; MOON, W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. **Gut and Liver**, v. 13, n. 6, p. 604–616, 15 nov. 2019.

NAGARJUN, S. et al. Ameliorative effect of chromium-d-phenylalanine complex on indomethacin-induced inflammatory bowel disease in rats. **Biomed Pharmacother**, 89, p. 1061-1066, May 2017.

NAINI, M. A. et al. The Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Quercus brantii Extract on TNBS-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE**, 2021, JAN 7 2021

NAMBU, R. et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 4, p. e653–e663, abr. 2022.

NEMATGORGANI, S. et al. Effects of Urtica dioica leaf extract on inflammation, oxidative stress, ESR, blood cell counts and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Herbal Medicine**, 9, p. 32-41, 2017. Article.

NEMOTO, M. et al. Protective Effects of Mekabu Aqueous Solution Fermented by Lactobacillus plantarum Sanriku-SU7 on Human Enterocyte-Like HT-29-luc Cells and DSS-Induced Murine IBD Model. **Probiotics Antimicrob Proteins**, 9, n. 1, p. 48-55, Mar 2017.

NI, J. et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 573–584, 19 jul. 2017.

NIKKHAH-BODAGHI, M.; DARABI, Z.; AGAH, S.; HEKMATDOOST, A. The effects of Nigella sativa on quality of life, disease activity index, and some of inflammatory and oxidative stress factors in patients with ulcerative colitis. **Phytother Res**, 33, n. 4, p. 1027-1032, Apr 2019.

NIKKHAH-BODAGHI, M.; MALEKI, I.; AGAH, S.; HEKMATDOOST, A. Zingiber officinale and oxidative stress in patients with ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Complement Ther Med**, 43, p. 1-6, Apr 2019.

NOOH, H. Z.; NOUR-ELDIEN, N. M. The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 6, p. 588–595, jul. 2016.

NOSRATI, N.; BAKOVIC, M.; GOPINADHAN P. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 10, p. 2050–2050, 25 set. 2017.

OH, S. R. et al. Protective effect of decursin and decursinol angelate-rich *Angelica gigas* Nakai extract on dextran sulfate sodium induced murine ulcerative colitis. **ASIAN PACIFIC JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE**, 10, n. 9, p. 864-870, SEP 2017.

OLADELE, J. O. et al. Telfairia occidentalis mitigates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats via suppression of oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammation. **J Food Biochem**, 45, n. 9, p. e13873, Sep 2021.

OLIVEIRA, R. et al. Dilodendron bipinnatum Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect. **Journal of Ethnopharmacology**, 269, 2021.

OPSTELTEN, J. L. et al. Mortality After First Hospital Admission for Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Registry Linkage Study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 10, p. 1692–1699, 27 mar. 2019.

ORTIZ, T. et al. Polyphenolic Maqui Extract as a Potential Nutraceutical to Treat TNBS-Induced Crohn's Disease by the Regulation of Antioxidant and Anti-Inflammatory Pathways. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1752, 11 jun. 2020.

OTU-BOAKYE, S. A. et al. Acetic acid-induced colitis modulating potential of total crude alkaloidal extract of *Picralima nitida* seeds in rats. **Immunity, inflammation and disease**, v. 11, n. 5, 1 maio 2023.

PALACIO, F. G. M. et al. Hospitalization and surgery rates in patients with inflammatory bowel disease in Brazil: a time-trend analysis. **BMC Gastroenterology**, v. 21, n. 1, 27 abr. 2021.

PALLA, A. H. et al. Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. **International Immunopharmacology**, v. 38, p. 153–166, set. 2016.

PANDURANGAN, A. et al. Gallic acid attenuates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. **Drug Des Devel Ther**, 9, p. 3923-3934, 2015.

PARIENTE, B. et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 6, p. 1415–1422, 1 jun. 2011.

PARK, D. et al. Perilla frutescens Extracts Protects against Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis: NF-KB, STAT3, and Nrf2 as Putative Targets. **Front Pharmacol**, 8, p. 482, 2017.

PASTRELO, M. et al. Effect of concentrated apple extract on experimental colitis induced by acetic acid. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, 6, n. 1, p. 38-49, 2017.

PATEL, P. P.; TRIVEDI, N. D. Effect of karanjin on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid induced colitis in Balb/c mice. **Indian J Pharmacol**, 49, n. 2, p. 161-167, Mar-Apr 2017.

PAVAN, E. et al. Copaifera malmei Harms leaves infusion attenuates TNBS ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress and mucus in experimental rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 267, 2021. Article.

PEIXOTO, F. **Otimização da extração de compostos bioativos do gojiberry e incorporação em nanolipossomas para aplicação em células tumorais**. 2023. 124 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, 2023.

PENG, S. et al. miR-200a attenuated oxidative stress, inflammation, and apoptosis in dextran sulfate sodium-induced colitis through activation of Nrf2. **Frontiers in immunology**, v. 14, 14 ago. 2023.

PERVIN, M. et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (Vaccinium corymbosum) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 28, p. 103–113, fev. 2016.

PIECHOTA-POLANCZYK, A; FICHNA, J. 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. 605–620, 6 maio 2014.

PLEVRIS, N.; LEES, C. W. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. **Gastroenterology**, v. 162, n. 5, p. 1456- 1475.e1, abr. 2022.

PRAKASH, A. N. et al. Loganic acid protects against ulcerative colitis by inhibiting TLR4/NF- κ B mediated inflammation and activating the SIRT1/Nrf2 anti-oxidant responses in-vitro and in-vivo. **International immunopharmacology**, v. 122, p. 110585–110585, 1 set. 2023.

PUPPALA et al. Mesua assamica (King&Prain) kosterm. Bark ethanolic extract attenuates chronic restraint stress aggravated DSS-induced ulcerative colitis in mice via inhibition of NF- κ B/STAT3 and activation of HO-1/Nrf2/SIRT1 signaling pathways. **Journal of ethnopharmacology**, v. 301, p. 115765–115765, 1 jan. 2023.

QIAN, B. et al. Ameliorative Effect of Sinapic Acid on Dextran Sodium Sulfate- (DSS-) Induced Ulcerative Colitis in Kunming (KM) Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–13, 27 nov. 2020.

QIN, M. et al. Anti-Inflammatory Effects of Ethanol Extract of Lion's Mane Medicinal Mushroom, Hericium erinaceus (Agaricomycetes), in Mice with Ulcerative Colitis. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 18, n. 3, p. 227–234, 2016.

QU, Y. F. et al. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF-kappa B Axis. **FRONTIERS IN IMMUNOLOGY**, 12, JUL 22 2021.

RAFEEQ, M. et al. Protective effect of 6-paradol in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. **BMC Complement Med Ther**, 21, n. 1, p. 28, Jan 13 2021.

RAGHU, G. et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. **Current neuropharmacology**, v. 19, n. 8, p. 1202–1224, 1 ago. 2021.

RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRKHAM, P. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1439–1452, 1 nov. 2006.

RAJ, V. et al. Nerolidol Mitigates Colonic Inflammation: An Experimental Study Using both In Vivo and In Vitro Models. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2032, 8 jul. 2020.

RAJENDIRAN, V.; NATARAJAN, V.; DEVARAJ, S. N. Anti-inflammatory activity of *Alpinia officinarum* hance on rat colon inflammation and tissue damage in DSS induced acute and chronic colitis models. **Food Science and Human Wellness**, v. 7, n. 4, p. 273–281, dez. 2018.

REIS, A. **Probióticos, potencialidades e desafios**. 2020. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020.

REN, J. et al. Acacetin Ameliorates Experimental Colitis in Mice via Inhibiting Macrophage Inflammatory Response and Regulating the Composition of Gut Microbiota. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 18 jan. 2021.

REZAEI, N. et al. Crocin as a novel therapeutic agent against colitis. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 5, p. 514–521, 3 fev. 2019.

RODRIGUEZ-CANALES, M. et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanolic Extract of *Cyrtocarpa procera* Bark Reduces the Severity of Ulcerative Colitis in a Chemically Induced Colitis Model. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, p. 1–11, 21 abr. 2020.

RODRIGUEZ-CANALES, M. et al. Protective Effect of *Amphipterygium adstringens* Extract on Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–12, 2016.

RUBIN, D. T. et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. **The American journal of gastroenterology**, v. 114, n. 3, p. 384–413, 27 fev. 2019.

SABER, S. et al. (R, R)-BD-AcAc2 Mitigates Chronic Colitis in Rats: A Promising Multi-Pronged Approach Modulating Inflammasome Activity, Autophagy, and Pyroptosis. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 7, p. 953–953, 3 jul. 2023.

SADAR. Ferulic acid ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress, iNOS, COX-2, and apoptosis in laboratory rats. **EXCLI journal**, v. 15, 2016.

SAHU, B. D.; KUMAR, J. M.; SISTLA, R. Fisetin, a dietary flavonoid, ameliorates experimental colitis in mice: Relevance of NF- κ B signaling. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 28, p. 171–182, fev. 2016.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 673–692, dez. 2017.

SAKAI, S. et al. Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, prevents development of dextran sulphate sodium-induced murine colitis. **JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION**, 64, n. 1, p. 66-72, JAN 1 2019.

SALAMATIAN, M.; MOHAMMADI, V.; FROUSHANI, S. M. A. Ameliorative effects of aqueous cinnamon extract on ulcerative colitis in rats. **PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY**, 23, n. 2, p. 140-149, JUN 2019.

SAMSAMIKOR, M. et al. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled Pilot Study. **Archives of Medical Research**, v. 47, n. 4, p. 304–309, maio 2016.

SAW, T. Y. et al. Oral Supplementation of Tocotrienol-Rich Fraction Alleviates Severity of Ulcerative Colitis in Mice. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, 65, n. 4, p. 318-327, 2019.

SEGAL, J. P.; LEBLANC, J.-F.; HART, A. L. Ulcerative colitis: an update. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 2, p. 135–139, mar. 2021.

SELVARATNAM, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 21 dez. 2019.

SEMINERIO, J. Complementary and Alternative Medicine in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 2, p. 337–351, jun. 2022.

SEN, A. et al. Therapeutic Potential of *Myrtus communis* Subsp. *communis* Extract Against Acetic ACID-Induced Colonic Inflammation in Rats. **Journal of Food Biochemistry**, v. 41, n. 1, p. e12297, 5 jul. 2016.

SEO, H. et al. Protective Effect of Glyceollins in a Mouse Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. **J Med Food**, 20, n. 11, p. 1055-1062, Nov 2017.

SEYEDIAN SS; NOKHOSTIN F; MALAMIR MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 2, 2019.

SHAFIK, N. M.; GABER, R. A.; MOHAMED, D. A.; EBEID, A. M. Hesperidin modulates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats: Targeting sphingosine kinase-1-sphingosine 1 phosphate signaling pathway, mitochondrial biogenesis, inflammation, and apoptosis. **JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY**, 33, n. 6, JUN 2019.

SHANMUGAM, S. et al. Protective effects of flavonoid composition rich *P. subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 112350, fev. 2020.

SHAO, X. et al. Anti-Inflammatory and Intestinal Microbiota Modulation Properties of Jinxiang Garlic (*Allium sativum* L.) Polysaccharides toward Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 44, p. 12295–12309, 23 out. 2020.

SHAO, X. et al. Higenamine improves DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Galectin-3/TLR4/NF- κ B pathway. *Tissue and cell*, v. 82, p. 102111–102111, 1 jun. 2023.

SHARMA, M.; KAUR, R.; KAUSHIK, K.; KAUSHAL, N. Redox modulatory protective effects of omega-3 fatty acids rich fish oil against experimental colitis. **TOXICOLOGY MECHANISMS AND METHODS**, 29, n. 4, p. 244-254, MAY 4 2019.

SHEETHAL, S. et al. Anti-Ulcerative Effect of Curcumin-Galactomannoside Complex on Acetic Acid-Induced Experimental Model by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. **Inflammation**, v. 43, n. 4, p. 1411–1422, 2 abr. 2020.

SHEN, J.; LI, N.; ZHANG, X. Daidzein Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Experimental Colitis in Mice by Regulating NF- κ B Signaling. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, 38, n. 1, p. 29-39, 2019.

SHEN, N. Y. et al. Hydrogen-rich water protects against inflammatory bowel disease in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and promoting heme oxygenase-1 expression. **World Journal of Gastroenterology**, 23, n. 8, p. 1375-1386, 2017.

SHEN, P. et al. Magnolol treatment attenuates dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis by regulating inflammation and mucosal damage. **Life Sciences**, v. 196, p. 69–76, mar. 2018.

SHENG, K. et al. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokines and gut microbiota modulation. **Food & Function**, v. 11, n. 9, p. 7817–7829, 23 set. 2020.

SHI, C. et al. Selenium-Containing Amino Acids Protect Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis via Ameliorating Oxidative Stress and Intestinal Inflammation. **J Inflamm Res**, 14, p. 85-95, 2021.

SHI, J. et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of mixed lactobacilli in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. **Food Funct**, 12, n. 11, p. 5130-5143, Jun 8 2021.

SHI, L. et al. Oral administration of *Lentinus edodes* β -glucans ameliorates DSS induced ulcerative colitis in mice via MAPK-Elk-1 and MAPK-PPAR γ pathways. **Food & Function**, v. 7, n. 11, p. 4614–4627, 2016.

SHIBRYA, E. E. et al. Apigenin and Exposure to Low Dose Gamma Radiation Ameliorate Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **Dose-response**, v. 21, n. 1, p. 155932582311557-155932582311557, 1 jan. 2023.

SHIH, D. Q.; TARGAN, S. R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 3, p. 390–390, 1 jan. 2007.

SHIN, J. M. et al. *Artemisia argyi* extract alleviates inflammation in a DSS-induced colitis mouse model and enhances immunomodulatory effects in lymphoid tissues. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, 11 mar. 2022.

SHIN, M.-Y.; YONG, C.-C.; OH, S. Regulatory Effect of *Lactobacillus brevis* Bmb6 on Gut Barrier Functions in Experimental Colitis. **Foods**, v. 9, n. 7, p. 864, 2 jul. 2020.

SIES, H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Current Opinion in Toxicology**, v. 7, p. 122–126, 1 fev. 2018.

SIES, H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 852–852, 10 set. 2020.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1 mar. 1997.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual review of biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 715–748, 20 jun. 2017.

SILVA, J. **A dicotomia microbiota : agente etiológico e terapêutico na doença inflamatória intestinal**. 2016. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

SINGH, G. et al. Microbiomic and Metabolomic Analyses Unveil the Protective Effect of Saffron in a Mouse Colitis Model. *Current issues in molecular biology*, v. 45, n. 7, p. 5558–5574, 30 jun. 2023.

SIRACUSA, R. et al. The Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Anacardium occidentale* L. Cashew Nuts in a Mouse Model of Colitis. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 834, 20 mar. 2020.

SOMANI, S.; ZAMBAD, S.; MODI, K. Mangiferin attenuates DSS colitis in mice: Molecular docking and in vivo approach. **Chemico-Biological Interactions**, v. 253, p. 18–26, jun. 2016.

STAN, M. S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of a Thuja occidentalis Mother Tincture for the Treatment of Ulcerative Colitis. **Antioxidants (Basel)**, 8, n. 9, Sep 19 2019.

SULUVOY, J. K.; K.M, S.; GURUVAYOORAPPAN, G. C.; V.M, B. G. Protective effect of Averrhoa bilimbi L. fruit extract on ulcerative colitis in wistar rats via regulation of inflammatory mediators and cytokines. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 91, p. 1113-1121, 2017.

TAGNE, M. A. F. et al. Effects of hydro-ethanolic extract of leaves of Maesa lanceolata (Mursinaceae) on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. **INFLAMMOPHARMACOLOGY**, 29, n. 4, p. 1211-1223, AUG 2021.

TAHMASEBI, P.; FROUSHANI, S. M. A.; AHANGARAN, N. A. Thymol has beneficial effects on the experimental model of ulcerative colitis. **AVICENNA JOURNAL OF PHYTOMEDICINE**, 9, n. 6, p. 538-550, NOV-DEC 2019.

TAHVILIAN, N. et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Phytother Res**, 35, n. 2, p. 946-953, Feb 2021.

TAN, Z. et al. A Comparative Study on the Effects of Different Sources of Carboxymethyl Poria Polysaccharides on the Repair of DSS-Induced Colitis in Mice. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 10, p. 9034–9034, 20 maio 2023.

TANIMOTO, A. et al. 4-Methylesculetin, a natural coumarin with intestinal anti-inflammatory activity, elicits a glutathione antioxidant response by different mechanisms. **Chemico-Biological Interactions**, v. 315, p. 108876, jan. 2020.

TATIYA-APHIRADEE, N.; CHATUPHONPRASERT, W.; JARUKAMJORN, K. Ethanolic Garcinia mangostana extract and α -mangostin improve dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via the suppression of inflammatory and oxidative responses in ICR mice. **J Ethnopharmacol**, 265, p. 113384, Jan 30 2021.

THERKELSEN, S. P. et al. Cytokine Levels After Consumption of a Medicinal Agaricus blazei Murill-Based Mushroom Extract, AndoSan™, in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Randomized Single-Blinded Placebo Controlled Study. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 84, n. 6, p. 323–331, dez. 2016.

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

TORRES, J. et al. European Crohn's and Colitis Organization Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and colitis**, v. 13, n. 6, p. 673–685e, 1 mar. 2019.

TURPIN, W. et al. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1133–1148, 26 abr. 2018.

- ULLAH, H. et al. Sea Conch Peptides Hydrolysate Alleviates DSS-Induced Colitis in Mice through Immune Modulation and Gut Microbiota Restoration. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 28, n. 19, p. 6849–6849, 28 set. 2023.
- VALERO, M. S. et al. Jasonia glutinosa (L.) DC., a traditional herbal medicine, reduces inflammation, oxidative stress and protects the intestinal barrier in a murine model of colitis. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 6, p. 1717–1734, 13 ago. 2019.
- VASCONCELOS, S. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 1 out. 2007.
- VENKATARAMAN, B. et al. Molecular Docking Identifies 1,8-Cineole (Eucalyptol) as A Novel PPAR γ Agonist That Alleviates Colon Inflammation. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 7, p. 6160–6160, 24 mar. 2023.
- VEZZA, T. et al. Immunomodulatory properties of Olea europaea leaf extract in intestinal inflammation. **Mol Nutr Food Res**, 61, n. 10, Oct 2017.
- VICENTINI, F. A. 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, nov. 2018.
- VOCHYÁNOVÁ, Z. et al. Prenylated flavonoid morusin protects against TNBS-induced colitis in rats. **PLoS One**, 12, n. 8, p. e0182464, 2017.
- WANG, B.; WU, C. Dietary soy isoflavones alleviate dextran sulfate sodium-induced inflammation and oxidative stress in mice. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 1, p. 276–282, 18 maio 2017.
- WANG, D. et al. A polysaccharide from cultured mycelium of Hericium erinaceus relieves ulcerative colitis by counteracting oxidative stress and improving mitochondrial function. **Int J Biol Macromol**, 125, p. 572-579, Mar 15 2019.
- WANG, F. et al. Momordica charantia-Derived Extracellular Vesicles Provide Antioxidant Protection in Ulcerative Colitis. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 28, n. 17, p. 6182–6182, 22 ago. 2023.
- WANG, J. et al. Resveratrol Attenuates Inflammatory Bowel Disease in Mice by Regulating SUMO1. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 3, p. 450–457, 1 mar. 2020.
- WANG, R. et al. Maggot Extracts Alleviate Inflammation and Oxidative Stress in Acute Experimental Colitis via the Activation of Nrf2. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, p. 4703253, 2019.

WANG, T. et al. Effect of Ornithine α -Ketoglutarate on Intestinal Microbiota and Serum Inflammatory Cytokines in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2476–2476, 26 maio 2023.

WANG, X. et al. Schisandrin protects against ulcerative colitis by inhibiting the SGK1/NLRP3 signaling pathway and reshaping gut microbiota in mice. **Chinese medicine**, v. 18, n. 1, 6 set. 2023.

WANG, X. et al. Troxerutin Improves Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. **J Agric Food Chem**, 69, n. 9, p. 2729-2744, Mar 10 2021.

WITAICENIS, A. et al. 4-methylesculetin, a coumarin derivative, ameliorates dextran sulfate sodium-induced intestinal inflammation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 280, p. 59–63, jan. 2018.

WU, J. et al. Antioxidative effect of *Periplaneta americana* extract on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis through activation of the Nrf2 signal. **Pharmaceutical biology**, v. 61, n. 1, p. 949–962, 19 jun. 2023.

WU, J. et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis. **Theranostics**, v. 10, n. 23, p. 10665–10679, 2020.

WU, M. et al. Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota. **Pharmacological Research**, v. 150, p. 104489–104489, 1 dez. 2019.

WU, Z. et al. Sanhuang Shu'ai decoction alleviates DSS-induced ulcerative colitis via regulation of gut microbiota, inflammatory mediators and cytokines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, p. 109934, maio 2020.

XIANG, X. et al. Protective Effects of Shrimp Peptide on Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis in Mice. **Front Nutr**, 8, p. 773064, 2021.

XIANG, X. W. et al. Protective Effect of Tuna Bioactive Peptide on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. **Mar Drugs**, 19, n. 3, Feb 26 2021.

XIE, J. et al. Ink melanin from *Sepiapharaonis* ameliorates colitis in mice via reducing oxidative stress, andprotecting the intestinal mucosal barrier. **Food Research International**, v. 151, p. 110888, jan. 2022.

XIONG, Y. et al. Activation of sirtuin 1 by catalpol induced down-regulation of microRNA-132 attenuates endoplasmic reticulum stress in colitis. **Pharmacol Res**, 123, p. 73-82, Sep 2017.

XU, B. et al. Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function. **Acta Pharmacol Sin**, 38, n. 5, p. 688-698, May 2017.

XU, J. et al. Oligosaccharides of Polygonatum Cyrtonema Hua ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis and regulates the gut microbiota. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 161, p. 114562–114562, 1 maio 2023.

XU, X. et al. Resveratrol alleviates DSS-induced IBD in mice by regulating the intestinal microbiota-macrophage-arginine metabolism axis. **European journal of medical research**, v. 28, n. 1, 2 set. 2023.

XUAN, H. et al. Galangin Protects against Symptoms of Dextran Sodium Sulfate Induced Acute Colitis by Activating Autophagy and Modulating the Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 347, 29 jan. 2020.

YANG, L. et al. Hyperoside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly via activation of the Nrf2 signalling pathway. **Journal of Inflammation**, v. 14, n. 1, 14 nov. 2017.

YANG, X. et al. Protective effects of ethanol extract from *Portulaca oleracea* L on dextran sulphate sodium-induced mice ulcerative colitis involving anti-inflammatory and antioxidant. **American journal of translational research**, v. 8, n. 5, p. 2138–48, 2016.

YANG, Y. et al. Andrographolide derivative AL-1 ameliorates TNBS-induced colitis in mice: involvement of NF- κ B and PPAR- γ signaling pathways. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, jul. 2016.

YE, B. D.; MCGOVERN, D. P. B. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 10, p. 1091–1107, 15 jun. 2016.

YE, R. et al. *Eucommia ulmoides* polysaccharide modified nano-selenium effectively alleviated DSS-induced colitis through enhancing intestinal mucosal barrier function and antioxidant capacity. **Journal of nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 12 jul. 2023.

YEOM, J.; MA, S.; KIM, J. K.; LIM, Y. H. Oxyresveratrol Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats by Suppressing Inflammation. **MOLECULES**, 26, n. 9, MAY 2021.

YOON, J. W. et al. Antioxidant Activity of Yogurt Fermented at Low Temperature and Its Anti-inflammatory Effect on DSS-induced Colitis in Mice. **Food science of animal resources**, v. 39, n. 1, p. 162–176, 1 fev. 2019.

YU, L.; YAN, J.; SUN, Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. **Mol Med Rep**, 15, n. 4, p. 2339–2346, Apr 2017.

YU, Y. R.; RODRIGUEZ, J. R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 26, n. 6, p. 349–355, dez. 2017.

YUE, B. et al. Anti-Inflammatory Effects of Fargesin on Chemically Induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1380, 7 jun. 2018.

ZAHOUANI, Y. et al. Aqueous Leaf Extract of Pistacia lentiscus Improves Acute Acetic Acid-Induced Colitis in Rats by Reducing Inflammation and Oxidative Stress. **J Med Food**, 24, n. 7, p. 697-708, Jul 2021.

ZARZECKI, M. S. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Effects of p-Chloro phenyl-selenoesterol on TNBS-Induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, 118, n. 4, p. 709-717, 2017.

ZBAKH, H. et al. The Algal Meroterpene 11-Hydroxy-1'-O-Methylamentadione Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. **Marine Drugs**, v. 14, n. 8, p. 149, 5 ago. 2016.

ZHANG, H. et al. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF- κ B pathway. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 3, p. 514–520, jun. 2016.

ZHANG, J. et al. Polysaccharide from fermented mycelium of *Inonotus obliquus* attenuates the ulcerative colitis and adjusts the gut microbiota in mice. **Microbial pathogenesis**, v. 177, p. 105990–105990, 1 abr. 2023.

ZHANG, L. et al. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Molecular Medicine Reports**, 20 fev. 2019.

ZHANG, R. et al. Polysaccharide from *flammuliana velutipes* improves colitis via regulation of colonic microbial dysbiosis and inflammatory responses. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 149, p. 1252–1261, abr. 2020.

ZHANG, Y. et al. Protective Effect of Iridoid Glycosides of the Leaves of *Syringa oblata* Lindl. on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis by Inhibition of the TLR2/4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–13, 1 abr. 2020.

ZHANG, Y. Z.; LI, Y. Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 91–91, 1 jan. 2014.

ZHANG, Z. et al. Administration of geniposide ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis in mice via inhibition of inflammation and mucosal damage. **Int Immunopharmacol**, 49, p. 168-177, Aug 2017.

ZHANG, Z. et al. Protective role of liriiodendrin in mice with dextran sulphate sodium induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 52, p. 203-210, Nov 2017.

ZHANG, Z. et al. The protective role of phloretin against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice. **Food Funct**, 10, n. 1, p. 422-431, Jan 22 2019.

ZHAO, H. A. et al. Honey Polyphenols Ameliorate DSS-Induced Ulcerative Colitis via Modulating Gut Microbiota in Rats. **MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH**, 63, n. 23, DEC 2019.

ZHAO, Y. et al. GL-V9, a new synthetic flavonoid derivative, ameliorates DSS induced colitis against oxidative stress by up-regulating Trx-1 expression via activation of AMPK/FOXO3a pathway. **Oncotarget**, 6, n. 28, p. 26291-26307, Sep 22 2015.

ZHENG, J. et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation. **World J Gastroenterol**, 25, n. 15, p. 1865-1878, Apr 21 2019.

ZHOU, Y. et al. Anti-ulcerative effects of wogonin on ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium via Nrf2/ TLR4 / NF- κ B signaling pathway in BALB /c mice. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 4, p. 954–963, 19 jan. 2022.

ZHOU, Y. et al. Sinomenine alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via the Nrf2/NQO-1 signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, 10 ago. 2018.

ZHU, C. et al. Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF- κ B mediated hyper inflammation. **J Nanobiotechnology**, 15, n. 1, p. 20, Mar 7 2017.

ZHU, C. et al. Selenium-Containing Phycocyanin from Se-Enriched *Spirulina platensis* Reduces Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Inhibiting NF- κ B Activation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 24, p. 5060–5070, 7 jun. 2016.

ZHU, D. et al. Effects of Melatonin on Intestinal Microbiota and Oxidative Stress in Colitis Mice. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–6, 2018.

ZHU, L. et al. Gut microbiota regulation and anti-inflammatory effect of β -carotene in dextran sulfate sodium-stimulated ulcerative colitis in rats. **J Food Sci**, 86, n. 5, p. 2118-2130, May 2021.

ZHU, L.; GU, P.; SHEN, H. Gallic acid improved inflammation via NF- κ B pathway in TNBS-induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 67, p. 129-137, Feb 2019.

ZHU, M. et al. Edible exosome-like nanoparticles from portulaca oleracea L mitigate DSS-induced colitis via facilitating double-positive CD4+CD8+T cells expansion. **Journal of nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 31 ago. 2023.

ZHUGE et al. Geniposide ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via KEAP1-Nrf2 signaling pathway. *Journal of ethnopharmacology*, v. 314, p. 116626–116626, 1 out. 2023.

ZIZZO, M. G. et al. AphaMax®, an Aphanizomenon Flos-Aquae Aqueous Extract, Exerts Intestinal Protective Effects in Experimental Colitis in Rats. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3635, 26 nov. 2020.

ZONG, S. et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis. **Int Immunopharmacol**, 42, p. 32-38, Jan 2017.

ZOU, Q. et al. *Ficus caricap* polysaccharide attenuates DSS-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice. **Food & Function**, v. 11, n. 7, p. 6666–6679, 2020.

ZUO, K. et al. Purification and antioxidant and anti-Inflammatory activity of extracellular polysaccharopeptide from sanghuang mushroom, *Sanghuangporus lonicericola*. **J Sci Food Agric**, 101, n. 3, p. 1009-1020, Feb 2021



Systematic Review

Antioxidant Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

José Israel Rodrigues Junior¹, Joice Kelly Gomes de Vasconcelos¹, Lylian Ellen Militão dos Santos Xavier², Amanda da Silva Gomes², Juliana Célia de Farias Santos³, Samara Bomfim Gomes Campos¹, Amylly Sanuelly da Paz Martins⁴, Marília Oliveira Fonseca Goulart^{4,5,6} and Fabiana Andréa Moura^{2,3,*}

¹Faculdade de Nutrição (FANUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil; jose.rodrigues@fanut.ufal.br (J.I.R.J.); joice.vasconcelos@fanut.ufal.br (J.K.G.d.V.); samara.bomfim@fanut.ufal.br (S.B.G.C.)

²Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil; lylian.militao@alicerceedu.com.br (L.E.M.d.S.X.); amanda.gomes@fanut.ufal.br (A.d.S.G.)

³Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM/UFAL), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil; juliana.santos@fanut.ufal.br

⁴Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil; amylly.martins@iqb.ufal.br (A.S.d.P.M.); mofg@qui.ufal.br (M.O.F.G.)

⁵Instituto de Química e Biotecnologia (IQB/UFAL), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil

⁶Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió 57072-970, Brazil

*Correspondence: fabiana.moura@fanut.ufal.br

Citation: Rodrigues Junior, J.I.; Vasconcelos, J.K.G.d.; Xavier, L.E.M.d.S.; Gomes, A.d.S.; Santos, J.C.d.F.; Campos, S.B.G.; Martins, A.S.d.P.; Goulart, M.O.F.; Moura, F.A. Antioxidant Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1374. <https://doi.org/10.3390/ph16101374>

Academic Editor: Simona Bertoni

Received: 10 August 2023 Revised: 8 September 2023 Accepted: 22 September 2023 Published: 28 September 2023

Abstract: The objective of this study is to assess the effectiveness of treatment for inflammatory bowel diseases in modulating oxidative stress biomarkers and cytokine levels. A systematic review of clinical trials was conducted, searching electronic databases including PubMed, Science Direct, and Scopus. After excluding articles that did not meet the inclusion criteria, 19 studies were included in the systematic review and 8 in the meta-analysis (6 for antioxidant capacity, 6 for superoxide dismutase (SOD), and 5 for lipid peroxidation analyzed through malondialdehyde (MDA) levels). SOD was significantly modulated (RR = 0.3764, 95% CI [0.0262 to 0.7267], $p = 0.035$) but not antioxidant capacity (RR = 0.3424, 95% CI [0.0334 to 0.7183], $p = 0.0742$) or MDA (RR = −0.8534, 95% CI [−1.9333 to 0.2265], $p = 0.1214$). Nonetheless, studies investigating oxidative stress biomarkers and cytokines in the context of alternative therapies for IBD treatment are still scarce. This review highlights the potential of antioxidant supplementation in IBD management and underscores the need for further investigations into its effects on oxidative stress biomarkers and cytokines to improve therapeutic approaches for IBD patients.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; oxidative stress; cytokines

1. Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), collectively known as inflammatory bowel diseases (IBD), are currently recognized as significant global public health concerns. In 2019, the Global Burden of Disease (GBD) study reported approximately 4.9 million IBD cases worldwide, with the highest prevalence rates found in China and the United States [1]. Despite the GBD study reporting an increase in the number of deaths and disability-adjusted life years (DALY), which is an index of the overall disease burden, representing the loss of one year of full health, age-standardized indicators have shown a significant reduction when compared to the prevalence identified in the 1990s. The enhancement of patients' quality of life in IBD is primarily credited to advances in new biological therapies, specialized medical practices, and multidisciplinary treatment strategies [2]. Building upon this positive impact of multidisciplinary treatment approaches, there is a growing interest within the scientific community to identify alternative therapies that can help minimize the characteristic signs and symptoms of the disease. Among these therapies, the use of antioxidants, natural or synthetic, has gained attention due to their promising effects, particularly in animal models [3]. Oxidative stress, characterized by an imbalance between pro-oxidants and antioxidants favoring the former, plays a critical role not only in the development of IBD but also in the exacerbation of its signs and symptoms. This imbalance can result in damage to macromolecules and is graded on an intensity scale ranging from eustress (physiological stress) to distress (excessive and toxic oxidative burden) [4]. The detrimental effects of oxidative stress in IBD are manifested through a range of symptoms, including diarrhea, weight loss, ulceration, and even colorectal cancer (CRC) [5]. To assess these effects, several clinical trials have investigated substances with potential antioxidant and anti-inflammatory activity, as observed in experimental studies, in patients with IBD [6–10]. However, only a few studies have evaluated their impact on redox imbalance and cytokine profiles. In this context, the present systematic review with meta-analysis aims to determine the efficacy of antioxidant substances in modulating biomarkers of oxidative stress and pro- and anti-inflammatory cytokines in individuals with IBD. By summarizing the existing evidence, this study aims to offer valuable insights into the potential advantages of antioxidant treatments in IBD management and contribute to the development of targeted interventions for this complex and debilitating condition.

2. Methods

2.1 Search Strategy and Selection of Studies

The search was conducted until July 2023 in the following databases: MEDLINE (via PubMed), Science Direct, and Scopus. The following keywords were used: “inflammatory bowel disease”, “ulcerative colitis”, “colitis”, “Crohn Disease”, “antioxidant”, “Antioxidant Effects”, “Anti-Oxidants”, “Agents, Antiinflammatory”, “Anti Inflammatories”, “therapy”, “treatment”, “stress oxidative,” and “redox imbalance.” Boolean operators “OR” and “AND” were used adjusted according with database. All records retrieved had their titles and abstracts evaluated. Then, we evaluated titles for the removal of duplicate records. A similar search was used for the other two electronic databases. Some filters, referring to randomized trials and clinical trials and the number of humans available in each database, were used. To minimize result bias, the reference lists of relevant articles were manually searched to identify any missed publications. We included full articles that satisfied the inclusion and exclusion criteria.

2.2 Eligibility of Clinical Research

2.2.1 Clinical Studies

Human studies with participants of both sexes, diagnosed with UC or DC, examined the effects of oral consumption of antioxidants/drugs on oxidative stress and/or cytokine markers. There was no restriction on age, the severity of the disease (mild, moderate, or severe), or the location of the intestinal lesion (proximal or distal). Studies were excluded if they evaluated pregnant or lactating women and participants with other associated comorbidities, such as diabetes and hepatic, kidney, and autoimmune diseases.

2.2.2 Meta-Analysis

Randomized Clinical Trial (RCT) with participants of both sexes, aged 18 years or older, diagnosed with UC or DC, and oral consumption of antioxidants/drugs on oxidative stress and/or cytokines markers. There was no restriction on the severity of the disease (mild, moderate, or severe) or the intestinal lesion location (proximal or distal). Studies were excluded if they evaluated pregnant or lactating women and participants with other associated comorbidities, such as diabetes and hepatic, kidney, and autoimmune diseases. This Systematic Review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) n° CDR42022335357.

2.3 Data Extraction

2.3.1 Clinical Studies

IBD clinical situation; number of randomized individuals (n)/age (years); intervention; dose and time of intervention; oxidative stress markers and cytokines effect.

2.3.2 Meta-Analysis

RCTs included in the meta-analysis were required to provide data on oxidative stress or cytokine biomarkers. The mean values of the biomarkers were then normalized by their standard deviation (SD) to standardize the data and reduce discrepancies resulting from different analytical methods. For studies that presented data using the standard error of the mean (SEM), the values were recalculated to the standard deviation (SD) for uniformity in the normalization process. Meta-analyses were conducted to assess the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and antioxidant capacity.

2.3.3 Assessment of the Risk of Bias

The risk of bias of the randomized clinical trials (RCT) included was evaluated according to the Cochrane risk of bias tool. The risk of bias was independently assessed in six domains: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and professionals, blinding of outcome assessors, incomplete outcomes (intention-to-treat or per-protocol analysis), and selective outcome reporting. All studies that did not present a registered clinical protocol were classified as high-risk of bias in the “selective outcome report” domain. For non-randomized controlled studies, the ROBINS-I tool was used in seven domains: confounding, participant selection, classification of interventions, deviations from intended interventions, missing data, measurement of outcomes, and selection of the reported result.

2.3.4 Statistical Analysis

As all the metaanalyzed variables were categorized, the relative risk (RR) between groups for each variable was calculated for each study. Study weights were assigned according to the inverse variance method, and calculations were based on a random-effects model. An alpha value of 0.05 was adopted.

Statistical heterogeneity among the studies was tested using the Cochran Q test, and inconsistency was assessed using I² statistics. Whenever a result showed heterogeneity, it was explored by repeating the analysis with the removal of one study

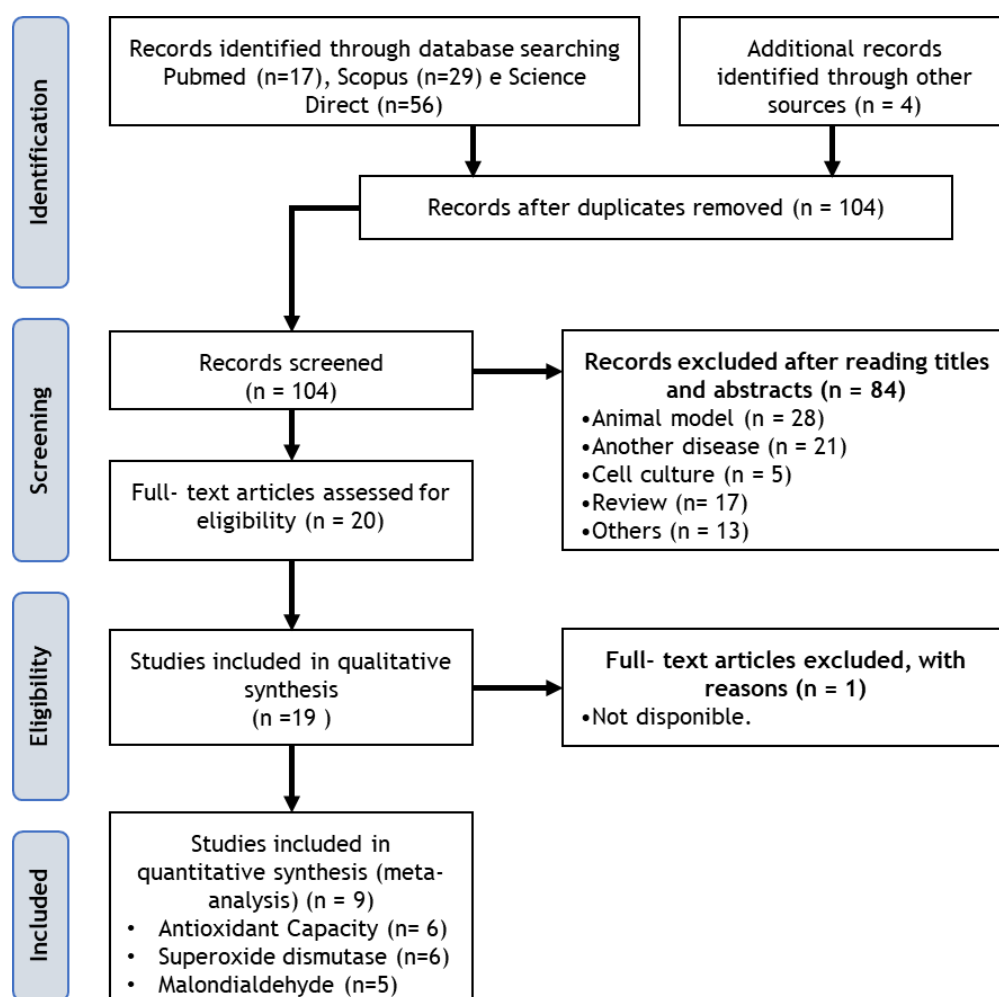
at a time to assess whether a particular study explained the heterogeneity. All analysis were conducted using the Jamovi[®] 2.3.26 program.

3. Results

3.1 Search Results

In this systematic review with meta-analysis, a total of 19 studies were identified according to the predefined inclusion criteria (Figure 1). Among them, 9 studies (47.3%) focused solely on patients with UC [11–19], 6 studies (31.6%) included only patients with DC [20–25], and 4 studies (21.0%) encompassed both diseases (CD and UC) [26–29].

Figure 1. Flow diagram of study selection



Most of the studies (n = 17; 89.5%) involved adult patients, while 2 studies (11.5%) were specifically conducted on children and adolescents [24,25]. The selected studies exhibited diverse designs, with 15 studies (78.9%) being double-blind, placebo-controlled randomized trials [11,12,14–23,26–28].

A wide range of substances were tested in the included studies, including micronutrients such as antioxidant vitamin complexes [21] or isolated vitamins [13,22,29], zinc [20], the amino acid glutamine [23], functional foods such as flaxseed [14], and omega-3 fatty acids [11,17,20]. The polyphenols [12,24] or polyphenol-rich foods [16,19], plant extracts [15,26,27] and probiotics [28] were also investigated. Coenzyme Q10 and azathioprine a traditional medication used in the treatment of IBD were investigated by [18,25] (Table 1).

The period of treatment varied from 2 [14] to 12 weeks [16,24–28], with the latter being the most common intervention time among the evaluated studies. Regarding the evaluated biomarkers of antioxidant defense, prominent ones included superoxide dismutase (SOD) [11,12,17,19–21,24–26], glutathione peroxidase (GPx) [17,19,21,24], and catalase [11,17,25], as well as antioxidant capacity [11–13,15,16,19,21,27]. Lipid membrane damage (lipid peroxidation—PL) was the most investigated macromolecular damage by the authors [11,12,15–17,19,22–24], while only two studies assessed transcription factors such as factor nuclear kappa B (NFκB) [15] and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) [25].

Table 1. Therapy for inflammatory bowel disease and its effects on biomarkers of oxidative stress and levels of pro- and anti-inflammatory cytokines

Authors, Year	IBD	Study	Intervention	Dose and Time of Intervention	Group Subjects (n) and Age [Mean $\pm$ SD/SEM or Median (IQ)]	Oxidative Stress Markers					Cytokines	General Effects
						SOD	GPX	AOC	LP[M1]	Others		
Mulder et al., (1994) [20]	Inactive to moderately active CD	Randomized, double blind, placebo control	Zinc aspartate	300 mg For 4 weeks	Placebo: n = 22; age = 38 y (23–55) Intervention: n = 14; age = 42 y (22–47)	NS						No changes were found in the plasma and erythrocyte Metallothionein
Geerling et al., (2000) [21]	Remission CD	Randomized, double blind, placebo control	Intervention 1 (I1): Antioxidants (AO) complex intervention 2 (I2): AO complex + omega 3 (n-3)	For 12 weeks	Placebo: n = 8; age = 38 y (30–61) I1: n = 8; age = 43 y (33–52) I2: n = 9; age = 41 y (31–56)	I1 ($\uparrow$) I2 ($\uparrow$)	I2 ($\downarrow$)	NS				AO + n-[M2] 3 – decreased the proportion of arachidonic acid, and increased the proportion of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid in both plasma phospholipids and adipose tissue
Aghdassi et al., (2003) [22]	Remission CD	Randomized double blind, placebo control	Vit C + Vit E	Vit C: 1000 mg/d + Vit E: 800 UL/d For 4 weeks	Placebo: n = 29; age = 36.5 y $\pm$ 1.7 61) Intervention: n = 28; age = 38.3 y $\pm$ 2.9				$\downarrow$			Did not alter disease activity
Barbosa et al., (2003) [11]	Mild or moderate active UC	Randomized, cross-over, placebo control	Ômega 3	4.5 g/d (90 mg of EPA + 60 mg of DHA) For 8 weeks	Placebo: n = 9; age = not informed Intervention: n = 9; age = 40 y $\pm$ 11	NS		$\uparrow$	NS	Catalase: NS		Did not alter laboratory indicator or sigmoidoscopy or histology scores;

Ballini et al., (2019) [28]	DC or UC	Randomized, double blind, placebo control	Hyperbiotics Pro-15 Probiotics	12 weeks	Placebo: n = 20; age = 30–60 y Intervention: n = 20; age = 30–60 y				D-rom: ↓	↑ antioxidant defense
Akobeng et al., (2006) [23]	Active CD	Randomized, double blind, placebo control	Glutamine enriched polymeric diet	Placebo: Polymeric diet; Treatment: glutamine-enriched polymeric diet (42% of amino acid composition) For 4 weeks	Placebo: n = 8; age = 10.5 y ± 2.7 Intervention: n = 7; age = 12.2 y ± 2.8			NS		Did not alter plasma antioxidant concentrations
Kolacek et al., (2013) [24] [FM3]	Remission CD	Pilot	Pycnogenol	2 mg/d For 12 weeks	Healthy control: n = 15; age = 13.9 y ± 2.0 CD patients: n = 14; age = 16.3 y ± 1.5	NS	NS	NS		Serum AOC negatively correlated with disease activity and with CRP and fecal calprotectin
Samsamikor et al., (2016) [12]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	Resveratrol	500 mg/d For 6 weeks	Placebo: n = 28; age = 38.8 ± 11.6 Intervention: n = 28; age = 37.4 y ± 16.5	↑	↑	↓		↓ severity of disease activity and ↑ the quality of life
Nematgorgani et al., (2017) [26]	Mild or moderate DC and UC	Randomized double blind, placebo control	<i>Urtica dioica</i> leaf extract	400 mg For 12 weeks	Placebo: n = 29; age = 38.3 y ± 13.3 Intervention: n = 30; age = 36.6 y ± 10.9	↑				↓ hs-CRP and platelet count; ↑ the quality of life; Did not alter levels of WBC and ESR
Papada et al., (2018) [27]	Remission DC and UC	Randomized double blind, placebo control	<i>Pistacia lentiscus</i>	2800 mg/d For 12 weeks	Placebo: n = 27; age = 45 y ± 17.4 Intervention: n = 33; age = 38.2 y ± 11.9		↑		Ox-LDL : ↓	↓ oxLDL/HDL, oxLDL/LDL and oxLDL/LDL

Karimi et al., (2019) [13]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind	Vitamin D	Intervention 1: 1000 UI/d (I1) Intervention 2: 2000 UI (I2) For 12 weeks	I1: n = 22; age = 39.7 y $\pm$ 15.6 I2: n = 24; age = 34 y $\pm$ 12.5	NS				High dose group: $\uparrow$ the quality of life and $\downarrow$ severity of disease activity
Morshedzadeh et al., (2019) [14]	UC	Randomized double blind, placebo control	Intervention 1: Grounded flaxseed (GF) Intervention 2: Flaxseed oil (FO)	GF: 30,000 mg/d FO: 10,000 g/d For 2 weeks	Placebo: n = 25; age = 35.2 y $\pm$ 10.6 GF: n = 25; age = 29.9 y $\pm$ 9.1 FO: n = 25; age = 32.2 y $\pm$ 9.9				IL-6 and IFN- γ : GF and FO ($\downarrow$)	GF and FO: $\uparrow$ TGF- β and the quality of life; $\downarrow$ fecal calprotectin, Mayo score, ESR, waist circumference, diastolic and systolic blood pressure
Nikkhah-Bo daghi et al., (2019) [15]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	<i>Nigella sativa</i>	2000 mg/d For 6 weeks	Placebo: n = 24; age = 39.2 y $\pm$ 11.8; Intervention: n = 24; age = 34.8 y $\pm$ 11.2	NS	$\downarrow$	NFkB: NS	TNF- α : NS	$\downarrow$ stool frequency score; Did not alter severity of disease activity and the quality of life
Nikkhah-Bo daghi et al., (2019) [16]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	Zingiber	2000 mg/d For 12 weeks	Placebo: n = 24; age = 39.2 y $\pm$ 11.8 Intervention: n = 22; age = 41.4 y $\pm$ 11.4	NS	$\downarrow$			$\downarrow$ severity of disease activity; $\uparrow$ the quality of life
Abhari et al., (2020) [17]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	Omega 3	4300 mg/d For 8 weeks	Placebo: n = 35; age = 69.7 y $\pm$ 5.0. Intervention: n = 35; age = 69.7 y $\pm$ 5.5	$\uparrow$ $\uparrow$	$\downarrow$	$\cdot$ Catalase: $\uparrow$ $\cdot$ Ox-LDL: $\downarrow$	IL-6, IL-2, IL-1 α and IL-1 β : $\downarrow$	Did not alter BMI, waist circumference, diastolic and systolic blood pressure

von Martels et al., (2020) [29]	DC and UC	Prospective	Riboflavin	100 mg/d For 3 weeks	Group 1 (Fecal Calprotectin < 200 µg/g): n = 40; age = 44.2 y ± 11.6 Group 2 (Fecal Calprotectin > 200 µg/g): n = 30; age = 38.8 y ± 13.6					Free thiols: ↑	IL-6, IL-10, TNF-α and IL-1β: NS IL-2: ↓	↓ severity disease activity, CRP and Enterobacteriaceae; No effects on diversity, taxonomy, or metabolic pathways of the fecal microbiome.
Farsi et al., 2021) [18]	Varying disease activity UC	Randomized double blind, placebo control	Coenzyme Q10	200 mg/d For 8 weeks	Placebo: n = 43; age = 40.2 y ± 11.5 Intervention: n = 43; age = 38.4 y ± 8.8					IL-10: ↑ IL-17: ↓		↓ severity disease activity; ↑ the quality of life and serum levels of cathelicidin LL-37; Did not alter β-defensin 2
Tahvilian et al., (2021) [19]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	Saffron	100 mg/d For 8 weeks	Placebo: n = 35; age = 41.0 y ± 11.3 Intervention: n = 40; age = 40.5 y ± 12.7	↑	↑	↑	NS			
Tavassolifar et al., (2021) [25]	Active mild to moderate CD	Longitudinal	Azathioprine	50 mg/d For 12 weeks	Healthy control: n = 15; age = 33.6 y ± 1.2 CD patients: n = 15; age = 31.5 y ± 1.8	Normalized *				GP91PH OX, NrF2, Catalase —normalized *		↓ severity disease activity

Khazdouz et al., (2023) [30]	Active mild to moderate UC	Randomized double blind, placebo control	Selenium	200 mcg/d 10 weeks	Placebo: n = 50; age = 37.9 ± 10.8 Intervention: n = 50; age = 34.5 ± 11.2		IL-17 ↓ IL-10 (NS)	↓ severity disease activity; ↑ the quality of life
------------------------------	----------------------------	--	----------	-----------------------	---	--	-----------------------	---

Legend: * = gene expression; n = total number; ↑ = increased; ↓ = reduced. AOC: Antioxidant capacity; DC: Crohn's disease; ESR—erythrocyte sedimentation rate; GP91PHOX: 91-kD glycoprotein component; GPx: Glutathione peroxidase; HDL: high density lipoprotein IFN-γ: Interferon gamma; IQ: interquartile range; IL: Interleukin; LDL: low density lipoprotein; LP: Lipid peroxidation; MDA: malondialdehyde; NFκB: nuclear factor kappa B; Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; NS: not significant; Ox-LDL: oxidized low-density lipoprotein; SEM: standard deviation of mean; SD: standard deviation; SOD: Superoxide dismutase; TGF-β: transforming growth factor beta; TNF- α: tumor necrosis factor alpha; UC: Ulcerative colitis; Vit: Vitamin; WBC: white blood cells y: Years; SEM: standard error of the mean.

Surprisingly, the anti-inflammatory action mediated by cytokines was not extensively investigated among the studies. Only five studies explored the impact of interventions on cytokines: IL-6 [14,17,29], tumor necrosis factor alpha (TNF- α) [15,29], IL-2 [17,29], IL-1 β [17,29] and IL-10 [18,29]. Notably, omega-3 supplementation (4300 mg/d for 8 weeks) reduced IL-1 β levels; riboflavin (100 mg/d for 3 weeks) attenuated IL-2 levels (although it did not alter IL-6, IL-10, TNF- α , and IL-1 β); and coenzyme-Q10 (200 mg/d for 8 weeks) not only reduced IL-17 levels but also increased the levels of IL-10, known for its anti-inflammatory properties.

Overall, the included studies shed light on the potential effects of various interventions on oxidative stress and inflammatory biomarkers in IBD patients. However, further research is required to fully understand the precise mechanisms and potential clinical implications of these interventions.

4. Risk of Bias

The risk of bias analysis for the included studies is presented in Tables 2 and 3. Among the fourteen RCT studies included, ten were classified as having a low risk of bias. As for the three non-randomized controlled studies, two were classified as having a low risk of bias, while one was rated as moderate due to certain domains that might potentially influence the results analyzed in this meta-analysis.

Table 2. Bias risk of randomized included studies.

	DOM 1	DOM 2	DOM 3	DOM 4	DOM 5	DOM 6	Overall
Mulder, et al. (1994) [20]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Geerling et al. (2000) [21]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Barbosa et al. (2003) [11]	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High	Unclear	Unclear
Aghdassi et al. (2003) [22]	Low	Unclear	Unclear	Unclear	High	High	Unclear
Akobeng et al. (2007) [23]	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low
Samsamikor et al. (2016) [12]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High	Low
Nematgorgani et al. (2017) [26]	Unclear	Low	Low	Low	Low	High	Low
Papada et al. (2018) [27]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ballini et al. (2019) [28]	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Nikkhah-Bodaghi et al. (2019)	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	Low

Nikkhah-Bodaghi et al. (2019) [16]	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	Low
Karimi et al. (2019) [13]	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Morshedzadeh et al. (2019) [14]	Unclear	Unclear	High	Unclear	Low	Low	Unclear
Tahvilian et al. (2020) [19]	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Abhari et al. (2020) [17]	Unclear	Unclear	High	High	High	High	High
Farsi et al. (2021) [18]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Khazdouz et al. (2023) [30]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Legend: DOM 1: Sequence generation; DOM 2: Allocation concealment; DOM 3: Blinding of participants and professionals; DOM 4: Blinding of outcome assessors; DOM 5: Incomplete outcomes; DOM 6: Selective report.

Table 3. Bias risk of non-randomized included studies.

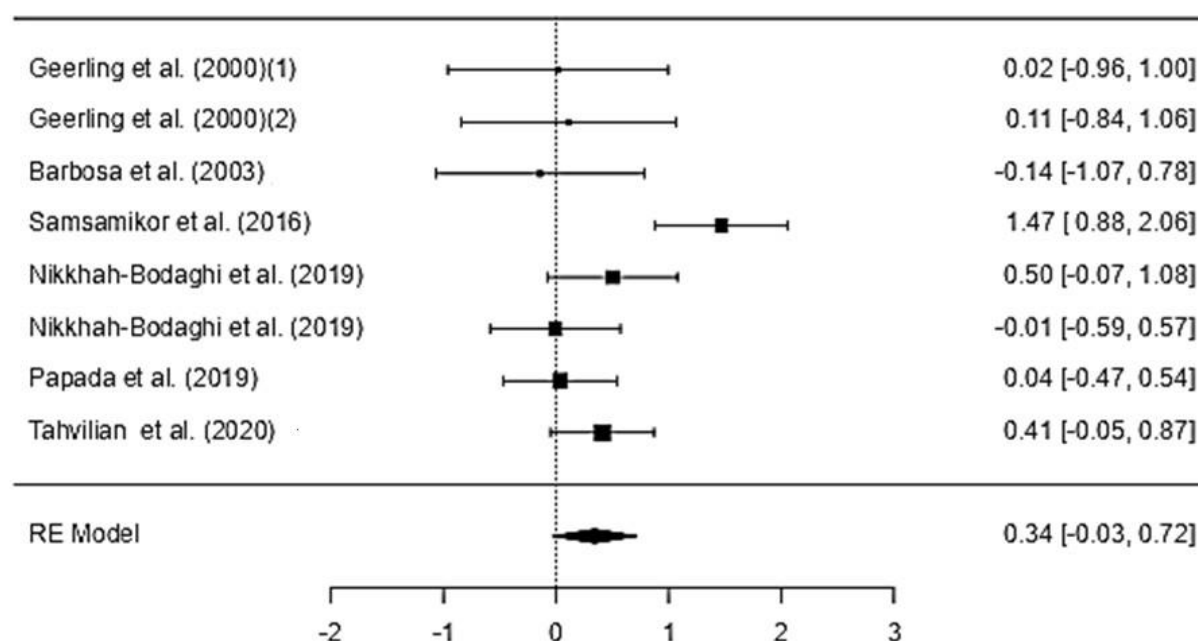
	DOM 1	DOM 2	DOM 3	DOM 4	DOM 5	DOM 6	DOM 7	Overall
von Martels et al. (2020) [29]	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Kolářek et al. (2013) [24]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tavassolifar et al. (2021) [25]	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Legend: DOM 1: Confounding; DOM 2: Selection of participants into this study; DOM 3: Classification of interventions; DOM 4: Deviations from intended interventions; DOM 5: Missing data; DOM 6: Measurement of outcomes; DOM 7: Selection of the reported result.

3.3 Randomized Clinical Trial: Meta-Analysis

3.3.1 Antioxidant Capacity

Six studies were included in the analysis (the study by [21] analyzed two intervention groups). The study by [24] was not included in the meta-analysis due to its inclusion of children and adolescents, which was a criterion for exclusion in this study. On the other hand, the RCT conducted by [13], while being an RCT, was not eligible for inclusion because it did not compare the treatment to a placebo but instead compared two different doses of Vitamin D, making it unsuitable for the treatment versus non-treatment comparison required for this analysis (Figure 2).



Random-Effects Model (n = 8)							
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound	
Intercept	0.342	0.192	1.79	0.074	-0.033	0.718	
Nota. Tau² Estimator: DerSimonian-Laird							
Heterogeneity Statistics							
Tau	Tau²		I²	H²	df	Q	p
0.418	0.1749 (SE=0.1556)		62.79%	2.687	7.000	18.812	0.009

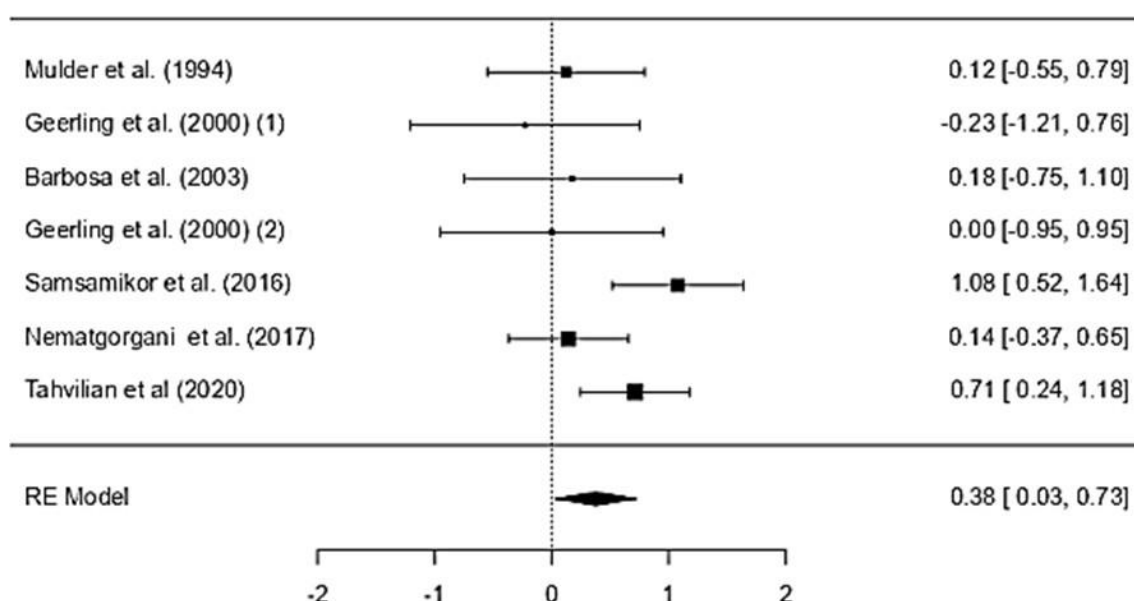
Figure 2. Forest plot for antioxidant capacity induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis Legend: df (Degrees of Freedom); H² (H-squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; Tau² (Tau squared) [11,12,15,16,19,21].

The observed standardized mean differences ranged from 0.1429 to 1.4691, with the majority of estimates being positive (75%). The estimated average standardized mean difference based on the random-effects model was = 0.3424 (95% CI: 0.0334 to 0.7183). Therefore, the average outcome did not differ significantly ($z = 1.7857$, $p = 0.0742$), indicating that there was no protective effect of the antioxidants included in this meta-analysis on the total antioxidant capacity.

According to the Q-test, the true outcomes appear to be heterogeneous ($Q(7) = 18.8116$, $p = 0.009$, $\tau^2 = 0.1749$, $I^2 = 62.7889\%$). A 95% prediction interval for the true outcomes is given by 0.5594 to 1.2443. Hence, although the average outcome is estimated to be positive, in some studies, the true outcome may in fact be negative. An examination of the studentized residuals revealed that one study [12] had a value larger than 2.7344 and may be a potential outlier in the context of this model. According to Cook's distances, one study [12] could be considered to be overly influential. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ($p = 0.9049$ and $p = 0.4033$, respectively).

3.3.2 Superoxide Dismutase

Six studies were included in the SOD analysis (the study by [21] analyzed two intervention groups). The study by [17] despite being an RCT, was not included in the meta-analysis due to the absence of standard deviation (SD) data for SOD in its results, which rendered the normalization of the data unfeasible. Similarly, the RCT conducted by [25] could



Random-Effects Model (n = 7)						
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	0.376	0.179	2.11	0.035	0.026	0.727
Nota. Tau ² Estimator: DerSimonian-Laird						
Heterogeneity Statistics						
Tau	Tau ²	I ²	H ²	df	Q	p
0.317	0.1002 (SE= 0.1262)	47.2%	1.894	6.000	11.363	0.078

not be included because its results were presented graphically without providing mean and SD values (Figure 3).

Figure 3. Forest plot for superoxide dismutase induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis. Legend: df (Degrees of Freedom); H^2 (H -squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; Tau^2 (Tau squared) [11,12,19–21,26].

The standardized mean differences observed varied from 0.2277 to 1.0802, and notably, most of these estimates (71%) were positive. The calculated average standardized mean difference, using the random-effects model, was $RR = 0.3764$ (95% CI: 0.0262 to 0.7267). Consequently, the average outcome significantly differed from zero ($z = 2.1066$, $p = 0.035$), affirming the protective effect of the therapies included in this meta-analysis on SOD.

The Q-test for heterogeneity was not significant; however, some heterogeneity may still be present in the true outcomes ($Q(6) = 11.3631$, $p = 0.0778$, $\text{tau}^2 = 0.1002$, $I^2 = 47.1974\%$). The 95% prediction interval for the true outcomes ranges from 0.3360 to 1.0889. This means that although the estimated average outcome is positive, there is a possibility of negative outcomes in some studies. Examination of the studentized residuals showed that none of the studies had values exceeding 2.6901, indicating the absence of outliers within this model. Cook's distance analysis revealed that none of the studies were excessively influential. Additionally, both the rank correlation and regression tests did not indicate any funnel plot asymmetry ($p = 0.3813$ and $p = 0.0961$, respectively).

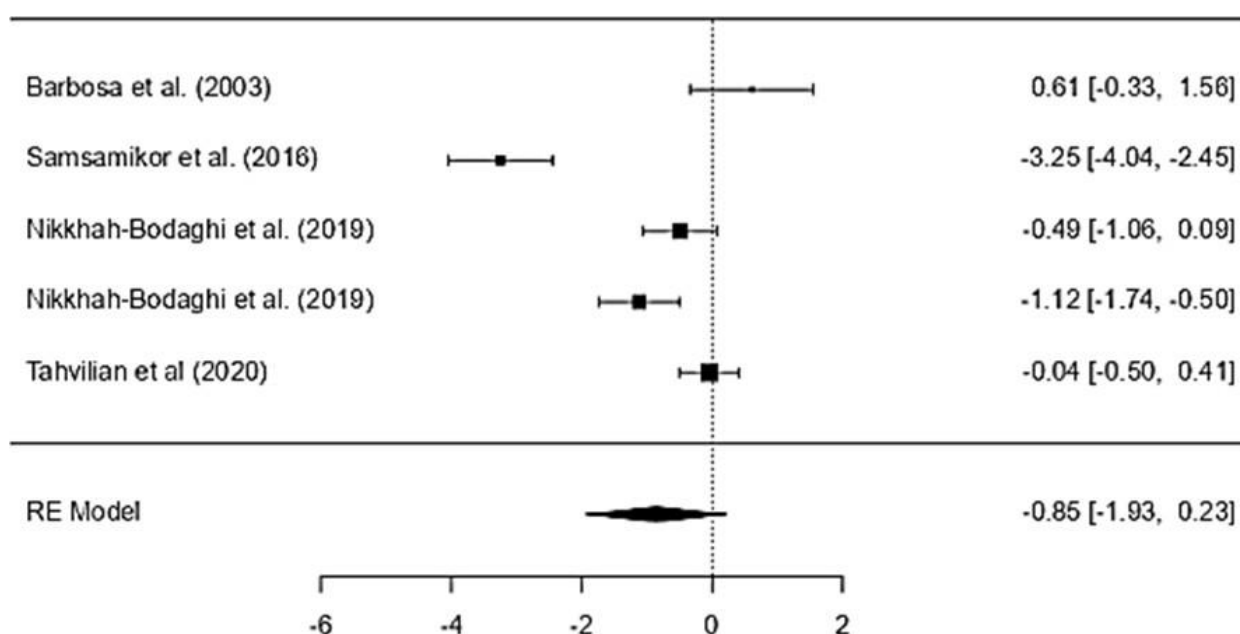
3.3.3 Malondialdehyde (MDA)

Five studies were included in the MDA analysis. Just like the meta-analysis for SOD, the study conducted by [17] although it was an RCT, was excluded from the meta-analysis. This was because it lacked SD data for MDA in its results, making it impossible to normalize the data for inclusion (Figure 4).

The standardized mean differences observed varied from 3.2454 to 0.6142, with a majority of these estimates (80%) being negative. The estimated average standardized mean difference, based on the random-effects model, was $RR = 0.8534$ (95% CI: 1.9333 to 0.2265). Consequently, the average outcome did not exhibit significant differences ($z = 1.5489$, $p =$

0.1214). This suggests that the use of antioxidant therapy did not significantly influence PL, as assessed through MDA levels.

Based on the Q-test, there is evidence of heterogeneity among the true outcomes ($Q(4) = 56.9046, p < 0.0001, \tau^2 = 1.3929, I^2 = 92.9707\%$). A 95% prediction interval for the true outcomes spans from 3.4062 to 1.6994. Consequently, although the average outcome is estimated to be negative, it is possible that in some studies, the true outcome may indeed be positive. An examination of the studentized residuals identified one potential outlier [12] with a value exceeding 2.5758 within the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies appeared to exert an overly influential effect.



Random-Effects Model (n = 7)						
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.853	0.551	-1.55	0.121	-1.933	0.226
Nota. Tau ² Estimator: DerSimonian-Laird						
Heterogeneity Statistics						
Tau	Tau ²		I ²	H ²	df	Q
1.180	1.3929 (SE= 1.1399)		92.97%	14.226	4.000	56.905

Figure 4. Forest plot for malondialdehyde induced by inflammatory bowel disease therapy, according to a randomized clinical trial included in the meta-analysis. Legend: df (Degrees of Freedom); H^2 (H-squared); Q: heterogeneity test; SE: standard error; τ^2 (Tau squared) [11,12,15,16,19].

4 Discussion

4.1 Antioxidant Capacity

The analysis of the oxidative stress biomarkers revealed that the serum antioxidant capacity received significant attention in the included articles of the systematic review. This marker, assessed through various techniques such as total antioxidant status (TAS) [13,21,24], total antioxidant potential/capacity (TAP/TAC) [11–13,15,16,19,31] and total serum oxidizability (TSO) [27], holds particular importance in the context of IBD. It is deemed a primary metric for assessing the extent and capacity of oxidative stress, not just in the context of aging but also in various age-related diseases. However, according to this meta-analysis, this antioxidant marker did not undergo modulation and therefore was not influenced by the analyzed antioxidant therapy.

Serum antioxidant capacity, as an essential component of the antioxidant defense system, provides valuable insights into the overall redox balance among individuals with IBD. The human body employs a comprehensive array of mechanisms to combat redox imbalance, acting on reactive oxygen and nitrogen species and effectively repairing damage to macromolecules. This intricate defense system comprises both enzymatic and non-enzymatic endogenous components, with key enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), peroxyredoxin, and non-enzymatic compounds such as reduced glutathione (GSH) [31–33].

In addition to endogenous antioxidant defenses, the body also benefits from exogenous antioxidants obtained through dietary sources. These compounds, including α -tocopherol (vitamin E), curcumin, β -carotene, ascorbic acid (vitamin C), flavonoids, selenium, and others, are commonly found in fruits, vegetables, and grains [3,10,34]. However, when assessing the total antioxidant capacity, most methods estimate the cumulative effect of the enzymatic components of the antioxidant system, disregarding the complexity of endogenous and exogenous non-enzymatic systems.

Nevertheless, when assessing the total antioxidant capacity, it is crucial to consider the complexity of both endogenous and exogenous non-enzymatic systems. A comprehensive evaluation becomes imperative to gain accurate insights into the redox profile. In this regard, a compelling series of tests conducted by Constantini and Verhulst (2009) highlighted the significance of associating antioxidant capacity with specific

markers of oxidative damage to draw reliable conclusions about the redox status across different tissues [35].

4.2 Superoxide Dismutase

According to the data in Table 1, it is evident that nine studies assessed the activity of SOD. Among them, six reported a significant effect of the intervention involving various antioxidants, such as pycogenol [34], resveratrol [12], *Urtica dioica* [26], omega 3 [17], saffron [19] and the drug azathioprine [25]. Notably, the study by [24] focused on children and adolescents, and [25] which analyzed genic expression, were excluded from the meta-analysis. A noticeable increase in SOD levels/activity resulting from the use of these antioxidants in patients with IBD was observed. SOD is considered the first line of antioxidant defense and exists in three isoforms: cytosolic or copper-zinc SOD (CuZn-SOD), manganese SOD (Mn-SOD) located in mitochondria, and an extracellular form of CuZn-SOD (EC-SOD) [36]. Its role is to facilitate the conversion of the superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$) into hydrogen peroxide (H_2O_2), a less reactive oxygen species (ROS) with a longer half-life, which can diffuse through the epithelial barrier and affect neighboring cells [24].

Furthermore, it is noteworthy that H_2O_2 , if not converted into water by the antioxidant enzymes catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx), and when transition metals such as Fe^{2+} are presented, it can swiftly be converted into the extremely reactive hydroxyl radical ($HO^{\bullet}$) through the Fenton and Haber-Weiss reactions. $HO^{\bullet}$ exhibits high reactivity and causes severe damage to macromolecules, including lipid peroxidation and the breakdown of peptide bonds in intercellular junctions, leading to alterations in membrane architecture and fluidity, respectively [37]. As such, it intensifies damage to the epithelial layer and intestinal permeability loss.

This complex interplay highlights the critical role of elevated SOD levels for individuals with IBD, as they often experience compromised cellular barrier integrity and subsequent increased intestinal permeability, allowing luminal antigens, such as pathogenic bacteria and their products, particularly lipopolysaccharide (LPS), to invade the previously sterile lamina propria and submucosa [38–40]. Consequently, the immune response is activated, mediated by cells of innate immunity (neutrophils, macrophages, and natural killer cells) and acquired immunity (Th1, Th2, and Th17 lymphocytes), leading to the production of pro-inflammatory cytokines and reactive species, with emphasis on $O_2^{\bullet-}$ synthesized by the

NADPH-oxidase enzymatic complex, which is activated in the presence of neutrophils [39,41,42].

4.3 *Malondialdehyde*

According to this systematic review, eight studies analyzed lipid peroxidation through isoprostane levels [22,24], and MDA [11,12,15,16,19,23], enabling a meta-analysis of five RCTs that measured MDA levels. However, the study by [23] was excluded due to the inclusion of pediatric participants. The results of the meta-analysis demonstrated that there was no significant modulation of MDA levels by antioxidant therapy compared to the placebo group.

As previously discussed, IBD is characterized by a pronounced infiltration of immune cells into the intestinal tissue, leading to an excessive production of pro-inflammatory molecules and RONS. The primary objective of this immune response is to control microbial activity. Nevertheless, when this response becomes dysregulated, it leads to chronic activation of cellular mediators and transcription factors, such as NF κ B, perpetuating the chronic oxidative and inflammatory response, resulting in severe cellular damage, including protein carbonylation, p53 mutation (p53M), DNA damage, and lipid peroxidation (LP) [43]. LP, one of the most common forms of cellular damage, is particularly generated by nitrogen dioxide radicals ($\bullet$ NO₂), H₂O₂, $\bullet$ OH, peroxynitrite (ONOO⁻), and hypochlorous acid (HOCl), which act on polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and cholesterol, constituents of the colonic membrane. This process produces lipid-derived products such as 4-hydroxynonenal (4-HNE), trans-2,4-decadienal (tt-DDE), and epoxyketoctadecenoic acid, as well as the widely studied malondialdehyde (MDA) [3].

A recent review conducted by Lei et al. in 2021 reported elevated MDA levels in plasma/serum/tissues of individuals with IBD or UC, confirming the close relationship of this marker with the oxidative/inflammatory damage characteristic of these conditions [44]. However, the cause-and-effect relationship between LP and these events is not yet fully elucidated, requiring further research efforts from the scientific community [45].

LP induces cell disruption and is associated with various symptoms of IBD, including diarrhea, ulceration, necrosis, blood loss, anemia, and reduced nutrient and water absorption, resulting in weight loss and dehydration [5]. Therefore, identifying substances that can reduce this process is crucial in determining the effectiveness of an antioxidant compound.

4.4 *Oxidative Stress and Inflammation Mediated by Cytokines*

Unfortunately, only four studies [14,15,29,30] among those included in this systematic review analyzed cytokine levels, precluding the possibility of conducting a meta-analysis. The studies by [14,29] reported significant reductions in Interleukin-6 (IL-6) and Interferon gamma (IFN- γ) levels following supplementation with grounded flaxseed and riboflavin, respectively. Additionally, [18] found that coenzyme Q10 supplementation significantly altered IL-10 and IL-17 levels, differing from [25], who did observe a decrease in IL-17 levels but not in IL-10 in subjects that received selenium for 10 weeks.

The connection between oxidative stress and alterations in pro- and anti-inflammatory cytokines in IBD is well established. RONS function as signaling molecules, recruiting and stimulating effector T lymphocyte differentiation and activating pathways of pro-inflammatory mediators and cytokines (e.g., tumor necrosis factor [TNF- α] IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, and IFN- γ), which have been extensively studied for their crucial role in regulating intestinal inflammation, modulating the immune response, recruiting inflammatory cells, and maintaining the chronic inflammation observed in IBD [41]. They also contribute to the expression of adhesion molecules such as intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and P-selectin [41,46].

In the context of IBD, the nuclear factor kappa B (NF κ B) and active protein 1 (AP-1)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways play crucial roles. Present in immune and intestinal epithelial cells, these transcription factors are essential for host homeostasis, immune tolerance, infection control, and tissue repair by inducing the expression of pro-inflammatory genes, including IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, nitric oxide synthase inducible (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), and TNF- α . However, their dysregulated or excessive activation can contribute to the observed chronic inflammatory response in IBD [42].

Both NF κ B and AP-1/MAPK are regulated by growth factors, cytokines, RONS, and pattern recognition receptors (PRRs), especially Toll-like receptor 4 (TLR4), which, by stimulation, mainly through binding with lipopolysaccharides (LPS) from gram-negative bacteria, leads to the recruitment of innate and adaptive immune cells (macrophages, lymphocytes, and neutrophils). Subsequently, additional quantities of pro-inflammatory cytokines, RONS, chemotactic molecules (e.g., Monocyte Chemoattractant Protein-1—MCP-1), adhesion molecules (Intercellular adhesion molecule 1—ICAM-1—and vascular cell adhesion molecule 1—VCAM-1), and other inflammatory mediators (e.g., eicosanoids,

platelet-activating factor, and matrix metalloproteinases) are generated, while anti-inflammatory genes such as IL-10 and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) are downregulated [47,48].

Pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1, and IL-6 are known to play a role in initiating and intensifying the inflammatory response in IBD [49]. TNF- α , produced by various immune cells, is involved in the activation and recruitment of inflammatory cells to the intestine, including neutrophils and T lymphocytes [50,51]. This leads to a chronic inflammatory response in the gastrointestinal tract, resulting in intestinal tissue destruction, ulcers, fistulas, and strictures. Additionally, TNF- α disrupts the intestinal barrier by breaking the integrity of intercellular junctions, allowing antigens and bacteria from the gut lumen to enter the submucosal tissue [52]. This exacerbates the inflammatory response and contributes to its perpetuation. Furthermore, TNF- α stimulates the production of other pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 and IL-6, creating a positive inflammatory feedback loop that amplifies the immune response and inflammation [46]. Conversely, anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-22 play a role in negatively regulating inflammation and maintaining intestinal barrier integrity [47].

The role of cytokines in IBD is so significant that various therapies aimed at their inhibition have been investigated. TNF- α inhibitors such as infliximab, adalimumab, and ustekinumab have been widely used in the treatment of CD and UC, demonstrating efficacy in inducing and maintaining clinical remission [48,53]. Other therapeutic approaches targeting cytokines, such as interleukin-12/23 and interleukin-23 blockers, have also shown significant clinical benefits in IBD patients [54,55].

On the other side, the prolonged use of these drugs resulted in side effects that limited their effectiveness and adherence, ranging from mild symptoms such as nausea and vomiting to severe conditions such as insulin resistance and hepatic toxicity. In addition to their high cost, some IBD patients become refractory to treatment, increasing the risk of complications, such as fistulas, strictures, and abscesses, especially in CD, and requiring surgical interventions, thus affecting morbidity and mortality [56,57].

This systematic review and meta-analysis have several limitations that warrant acknowledgment.

Firstly, the analyses encompassed studies involving patients with both CD and UC, including individuals in different disease phases, such as remission and active phases. The clinical heterogeneity among these studies, in terms of the types of patients included, may introduce variability into the results. It is essential to recognize that the variation in the clinical characteristics of this study populations might have influenced the overall findings. Secondly, the assessment of oxidative stress markers and cytokines involved diverse methodologies across the included studies. These methodological variations may have introduced inconsistencies and potential biases into the interpretation of the data. However, to mitigate this issue, we applied data normalization techniques by calculating the mean and SD for each parameter, allowing for a more reliable comparison across the studies. Despite these normalization efforts, the inherent variability associated with different measurement

techniques and laboratory practices remains a limitation in this analysis.

Lastly, while every effort was made to provide a comprehensive overview of the impact of antioxidants on IBD, the inclusion of only RCTs may have introduced selection bias. Excluding other study designs, such as observational studies, might limit the generalizability of the findings.

The authors are encouraged to engage in a comprehensive discussion of the results, providing insights into their interpretation concerning previous studies and the underlying hypotheses. The implications of the findings should be explored within a broader context. Additionally, it is advisable to consider potential avenues for future research in the discussion.

5 Conclusions

Few RCTs currently include biomarkers of oxidative stress and cytokines in the analysis of the effectiveness of potential therapies, whether traditional or non-traditional, for the treatment of IBD. Among the markers of redox imbalance that show significant modulation are antioxidant capacity and SOD; however, not MDA, a marker of lipid membrane damage. The manipulation of ROS and cytokines represents a promising approach to managing

IBD and improving the quality of life for patients. It is crucial for studies evaluating new therapeutic interventions to incorporate analyses of oxidative stress and cytokines into their assessments of therapeutic effectiveness. This integration will provide valuable insights

into the potential benefits of novel treatments for IBD and contribute to the advancement of evidence-based medical interventions for this challenging condition.

Author Contributions: Conceptualization, data curation, and methodology, M.O.F.G. and F.A.M.; J.I.R.J. and A.d.S.G. carried out the selection of papers; investigation, J.I.R.J., J.K.G.d.V., L.E.M.d.S.X. and A.d.S.G.; writing—original draft preparation, J.K.G.d.V., A.S.d.P.M., J.C.d.F.S. and S.B.G.C.; writing—review and editing, M.O.F.G. and F.A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors gratefully acknowledge the financial support of the CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) [435704/2018-4], INCT-Bioanalítica (Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Bioanalítica) [465389/2014-7], CAPES/RENORBIO/PROAP (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), and FAPEAL/PPSUS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas/Programa Pesquisa para o SUS) [60030-00879].

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data sharing is not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wang, R.; Li, Z.; Liu, S.; Zhang, D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open* **2023**, *13*, e065186. [CrossRef] [PubMed]
2. Park, J.; Jeong, G.H.; Song, M.; Yon, D.K.; Lee, S.W.; Koyanagi, A.; Jacob, L.; Kostev, K.; Dragioti, E.; Radua, J.; et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel diseases, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Dig. Liver Dis.* **2023**. [CrossRef] [PubMed]
3. Moura, F.A.; de Andrade, K.Q.; dos Santos, J.C.; Araujo, O.R.; Goulart, M.O. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? *Redox Biol.* **2015**, *6*, 617–639. [CrossRef] [PubMed]

4. Sies, H.; Berndt, C.; Jones, D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, *86*, 715–748. [CrossRef]
5. Moura, F.A.; Goulart, M.O.F.; Campos, S.B.G.; da Paz Martins, A.S. The Close Interplay of Nitro-Oxidative Stress, Advanced Glycation end Products and Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr. Med. Chem.* **2020**, *27*, 2059–2076. [CrossRef]
6. Collawn, C.; Rubin, P.; Perez, N.; Bobadilla, J.; Cabrera, G.; Reyes, E.; Borovoy, J.; Kershenovich, D. Phase II study of the safety and efficacy of a 5-lipoxygenase inhibitor in patients with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **1992**, *87*, 342–346.
7. Rastegarpanah, M.; Malekzadeh, R.; Vahedi, H.; Mohammadi, M.; Elahi, E.; Chaharmahali, M.; Safarnavadeh, T.; Abdollahi, M. A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. *Chin. J. Integr. Med.* **2015**, *21*, 902–906. [CrossRef]
8. Yilmaz, I.; Dolar, M.E.; Ozpinar, H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk. J. Gastroenterol.* **2019**, *30*, 242–253. [CrossRef]
9. Brennan Laing, B.; Cavadino, A.; Ellett, S.; Ferguson, L.R. Effects of an Omega-3 and Vitamin D Supplement on Fatty Acids and Vitamin D Serum Levels in Double-Blinded, Randomized, Controlled Trials in Healthy and Crohn's Disease Populations. *Nutrients* **2020**, *12*, 1139. [CrossRef]
10. Alves, M.-D.-C.; Santos, M.-O.; Bueno, N.-B.; Araújo, O.-R.-P.-D.; Goulart, M.-O.-F.; Moura, F.-A. Efficacy of oral consumption of curcumin for symptom improvement in inflammatory bowel disease: A systematic review of animal models and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biocell* **2022**, *46*, 2015–2047. [CrossRef] Barbosa, D.S.; Cecchini, R.; El Kadri, M.Z.; Rodriguez, M.A.; Burini, R.C.; Dichi, I. Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil omega-3 fatty acids. *Nutrition* **2003**, *19*, 837–842. [CrossRef] [PubMed]
11. Samsamikor, M.; Daryani, N.E.; Asl, P.R.; Hekmatdoost, A. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch. Med. Res.* **2016**, *47*, 304–309. [CrossRef] [PubMed]
12. Karimi, S.; Tabataba-Vakili, S.; Yari, Z.; Alborzi, F.; Hedayati, M.; Ebrahimi-Daryani, N.; Hekmatdoost, A. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative

- colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr. J.* **2019**, *18*, 16. [CrossRef] [PubMed]
13. Morshedzadeh, N.; Shahrokh, S.; Aghdaei, H.A.; Pourhoseingholi, M.A.; Chaleshi, V.; Hekmatdoost, A.; Karimi, S.; Zali, M.R.; Mirmiran, P. Effects of flaxseed and flaxseed oil supplement on serum levels of inflammatory markers, metabolic parameters and severity of disease in patients with ulcerative colitis. *Complement. Ther. Med.* **2019**, *46*, 36–43. [CrossRef] [PubMed]
 14. Nikkhah-Bodaghi, M.; Darabi, Z.; Agah, S.; Hekmatdoost, A. The effects of *Nigella sativa* on quality of life, disease activity index, and some of inflammatory and oxidative stress factors in patients with ulcerative colitis. *Phytother. Res. PTR* **2019**, *33*, 1027–1032. [CrossRef]
 15. Nikkhah-Bodaghi, M.; Maleki, I.; Agah, S.; Hekmatdoost, A. Zingiber officinale and oxidative stress in patients with ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Complement. Ther. Med.* **2019**, *43*, 1–6. [CrossRef]
 16. Biglari Abhari, M.; Farokhnezhad Afshar, P.; Alimoradzadeh, R.; Mirmiranpour, H. Comparing the effect of including omega-3 to treatment regimen in elderly patients with ulcerative colitis with placebo: A randomized clinical trial. *Immunopathol. Persa* **2020**, *6*, e10. [CrossRef]
 17. Farsi, F.; Ebrahimi-Daryani, N.; Golab, F.; Akbari, A.; Janani, L.; Karimi, M.Y.; Irandoost, P.; Alamdari, N.M.; Agah, S.; Vafa, M. A randomized controlled trial on the coloprotective effect of coenzyme Q10 on immune-inflammatory cytokines, oxidative status, antimicrobial peptides, and microRNA-146a expression in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60*, 3397–3410. [CrossRef]
 18. Tahvilian, N.; Masoodi, M.; Kashani, A.F.; Vafa, M.; Aryaeian, N.; Heydarian, A.; Hosseini, A.; Moradi, N.; Farsi, F. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytother. Res. PTR* **2021**, *35*, 946–953. [CrossRef]
 19. Mulder, T.P.J.; Veer, A.V.D.S.; Verspaget, H.W.; Griffioen, G.; Peña, A.S.; Janssens, A.R.; Lamers, C.B.H.W. Effect of oral zinc supplementation on metallothionein and superoxide dismutase concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **1994**, *9*, 472–477. [CrossRef]
 20. Geerling, B.J.; Badart-Smook, A.; Van Deursen, C.; Van Houwelingen, A.C.; Russel, M.G.; Stockbrügger, R.W.; Brummer, R.J.M. Nutritional supplementation with N-3

- fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: Effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm. Bowel Dis.* **2000**, *6*, 77–84. [CrossRef]
21. Aghdassi, E.; Wendland, B.E.; Steinhart, A.H.; Wolman, S.L.; Jeejeebhoy, K.; Allard, J.P. Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: A randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* **2003**, *98*, 348–353.
 22. Akobeng, A.K.; Thomas, A.G. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, CD005984. [CrossRef]
 23. Kolářček, M.; Muchová, J.; Dvořáková, M.; Paduchová, Z.; Žitňanová, I.; Čierna, I.; Országhová, Z.; Székelyová, D.; Jajcaiová-Zedníčková, N.; Kovács, L.; et al. Effect of natural polyphenols (Pycnogenol) on oxidative stress markers in children suffering from Crohn's disease—A pilot study. *Free Radic. Res.* **2013**, *47*, 624–634. [CrossRef]
 24. Tavassolifar, M.J.; Changaei, M.; Salehi, Z.; Ghasemi, F.; Javidan, M.; Nicknam, M.H.; Pourmand, M.R. Redox imbalance in Crohn's disease patients is modulated by Azathioprine. *Redox Rep.* **2021**, *26*, 80–84. [CrossRef]
 25. Nematgorgani, S.; Agah, S.; Shidfar, F.; Gohari, M.; Faghihi, A. Effects of *Urtica dioica* leaf extract on inflammation, oxidative stress, ESR, blood cell count and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J. Herb. Med.* **2017**, *9*, 32–41. [CrossRef]
 26. Papada, E.; Forbes, A.; Amerikanou, C.; Torović, L.; Kalogeropoulos, N.; Tzavara, C.; Triantafillidis, J.K.; Kaliora, A.C. Antioxidative Efficacy of a *Pistacia Lentiscus* Supplement and Its Effect on the Plasma Amino Acid Profile in Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* **2018**, *10*, 1779. [CrossRef] [PubMed]
 27. Ballini, A.; Santacroce, L.; Cantore, S.; Bottalico, L.; Dipalma, G.; Topi, S.; Saini, R.; De Vito, D.; Inchingolo, F. Probiotics Efficacy on Oxidative Stress Values in Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Pilot Study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **2019**, *19*, 373–381. [CrossRef] [PubMed]
 28. Von Martels, J.Z.; Bourgonje, A.R.; Klaassen, M.A.; Alkhalifah, H.A.; Sadaghian Sadabad, M.; Vich Vila, A.; Gacesa, R.; Gabriëls, R.Y.; Steinert, R.E.; Jansen, B.H.;

- et al. Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn's Disease [the RISE-UP study]. *J. Crohn's Colitis* **2020**, *14*, 595–607. [CrossRef] [PubMed]
29. Khazdouz, M.; Daryani, N.E.; Cheraghpour, M.; Alborzi, F.; Hasani, M.; Ghavami, S.B.; Shidfar, F. The effect of selenium supplementation on disease activity and immune-inflammatory biomarkers in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur. J. Nutr.* **2023**. [CrossRef]
 30. Kaliora, A.C.; Stathopoulou, M.G.; Triantafillidis, J.K.; Dedoussis, G.V.; Andrikopoulos, N.K. Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* **2007**, *13*, 748–753. [CrossRef] [PubMed]
 31. Sies, H. Biological redox systems and oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **2007**, *64*, 2181–2188. [CrossRef] [PubMed]
 32. Sies, H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* **2015**, *4*, 180–183. [CrossRef] [PubMed]
 33. Nosrati, N.; Bakovic, M.; Paliyath, G. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2050. [CrossRef] [PubMed]
 34. Alemany-Cosme, E.; Sáez-González, E.; Moret, I.; Mateos, B.; Iborra, M.; Nos, P.; Sandoval, J.; Beltrán, B. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics. *Antioxidants* **2021**, *10*, 64. [CrossRef]
 35. Costantini, D.; Verhulst, S. Does high antioxidant capacity indicate low oxidative stress? *Funct. Ecol.* **2009**, *23*, 506–509. [CrossRef]
 36. Pavlick, K.P.; Laroux, F.S.; Fuseler, J.; Wolf, R.E.; Gray, L.; Hoffman, J.; Grisham, M.B. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol. Med.* **2002**, *33*, 311–322. [CrossRef]
 37. Tirosh, O.; Shilo, S.; Aronis, A.; Sen, C.K. Redox regulation of mitochondrial permeability transition: Effects of uncoupler, lipoic acid and its positively charged analog LA-plus and selenium (Reprinted from Thiol Metabolism and Redox Regulation of Cellular Functions). *Biofactors* **2003**, *17*, 297–306. [CrossRef]
 38. Tesoriere, L.; Attanzio, A.; Allegra, M.; Gentile, C.; Livrea, M. Indicaxanthin inhibits NADPH oxidase (NOX)-1 activation and NF-κB-dependent release of inflammatory mediators and prevents the increase of epithelial permeability in IL-1β-exposed Caco-2 cells. *Br. J. Nutr.* **2014**, *111*, 415–423. [CrossRef]

39. Buscarinu, M.C.; Romano, S.; Mechelli, R.; Umeton, R.P.; Ferraldeschi, M.; Fornasiero, A.; Reniè, R.; Cerasoli, B.; Morena, E.; Romano, C.; et al. Intestinal Permeability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* **2018**, *15*, 68–74. [CrossRef]
40. Abraham, B.P.; Ahmed, T.; Ali, T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb.Exp. Pharmacol.* **2017**, *239*, 115–146. [PubMed]
41. Burge, K.; Gunasekaran, A.; Eckert, J.; Chaaban, H. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1912. [CrossRef] [PubMed]
42. Sottero, B.; Rossin, D.; Poli, G.; Biasi, F. Lipid Oxidation Products in the Pathogenesis of Inflammation-related Gut Diseases. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 1311–1326. [CrossRef] [PubMed]
43. Lei, L.; Zhang, J.; Decker, E.A.; Zhang, G. Roles of Lipid Peroxidation-Derived Electrophiles in Pathogenesis of Colonic Inflammation and Colon Cancer. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 665591. [CrossRef]
44. Niki, E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radic. Biol. Med.* **2009**, *47*, 469–484. [CrossRef]
45. Mudter, J.; Neurath, M.F. IL-6 Signaling in Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiological Role and Clinical Relevance. *Inflamm.Bowel Dis.* **2007**, *13*, 1016–1023. [CrossRef]
46. Wei, H.X.; Wang, B.; Li, B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1315. [CrossRef]
47. Sands, B.E. Inflammatory bowel disease: Past, present, and future. *J. Gastroenterol.* **2007**, *42*, 16–25. [CrossRef]
48. Xavier, R.J.; Podolsky, D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **2007**, *448*, 427–434. [CrossRef]
49. Neurath, M.F.; Schürmann, G. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Der Chir.* **2000**, *71*, 30–40.
50. Atreya, I.; Atreya, R.; Neurath, M.F. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J. Intern. Med.* **2008**, *263*, 591–596. [CrossRef] [PubMed]
51. Neurath, M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2014**, *14*, 329–342. [CrossRef] [PubMed]

52. Torres, J.; Bonovas, S.; Doherty, G.; Kucharzik, T.; Gisbert, J.P.; Raine, T.; Adamina, M.; Armuzzi, A.; Bachmann, O.; Bager, P.; et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohn's Colitis* **2020**, *14*, 4–22. [CrossRef] [PubMed]
53. Adamina, M.; Bonovas, S.; Raine, T.; Spinelli, A.; Warusavitarne, J.; Armuzzi, A.; Bachmann, O.; Bager, P.; Biancone, L.; Bokemeyer, B.; et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J. Crohn's Colitis* **2020**, *14*, 155–168. [CrossRef] [PubMed]
54. Rodríguez-Lago, I.; Del Hoyo, J.; Pérez-Girbés, A.; Garrido-Marín, A.; Casanova, M.J.; Chaparro, M.; Fernández-Clotet, A.; Castro-Poceiro, J.; García, M.J.; Sánchez, S.; et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2020**, *8*, 1056–1066. [CrossRef]
55. Hart, A.L.; Ng, S.C. Review article: The optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2010**, *32*, 615–627. [CrossRef]
56. Jain, S.; Ahuja, V.; Limdi, J.K. Optimal management of acute severe ulcerative colitis. *Postgrad. Med. J.* **2019**, *95*, 32–40. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.