

Biomarcadores fecais úteis nas doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática

Fecal biomarkers useful on inflammatory bowel disease: a systematic review

Ana Paula Fernandes da Silva¹, Mario Ribeiro de Melo Júnior²

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE.

²Pesquisador do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) e Professor Adjunto do Departamento de Patologia, Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Resumo

Introdução: A mucosa intestinal inflamada contém um grande número de neutrófilos e proteínas fecais derivadas dessas células, como a alfa-1-antitripsina, calprotectina, lactoferrina, elastase de polimorfonucleares, lisozima, entre outras moléculas, que são marcadas e estudadas como indicadores de inflamação do trato gastrointestinal. **Objetivo:** Mostrar as evidências científicas relacionadas aos biomarcadores inflamatórios fecais utilizados na prática médica, para avaliação da atividade doença e diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais. **Material e Métodos:** Foram avaliados artigos das bases de dados BVS, SciELO, PubMed e *Science Direct*. Os descritores utilizados nesta revisão foram “*inflammatory bowel disease*” AND (“*biological markers*” OR “*fecal biomarkers*”). Foram considerados manuscritos publicados entre 2011 e junho de 2015, disponíveis na íntegra e publicados em língua inglesa. **Resultados:** Inicialmente foram identificados 184 artigos. A primeira seleção resultou em 44 artigos. A leitura e análise completas dos artigos resultaram em uma amostra final de 11 manuscritos. Verificou-se que a calprotectina esteve presente em todos os artigos revisados. Apenas um manuscrito avaliou o perfil de atividade da lactoferrina e nenhum artigo foi identificado que contemplasse os marcadores alfa-1-antitripsina e elastase de polimorfonucleares nas DII. **Conclusão:** Os achados deste estudo apresentaram a relação significativa dos biomarcadores fecais com o diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais e o papel fundamental da calprotectina no estudo, diagnóstico e avaliação de recorrência pós-operatória.

Descritores: Doença de Crohn; Proctocolite; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: The inflamed intestinal mucosa contains a large amount of neutrophils and fecal proteins derived from these cells, such as alpha-1-antitrypsin, calprotectin, lactoferrin, polymorphonuclear elastase, lysozyme, and other molecules that have been selected and studied as indicators of inflammation gastrointestinal tract. **Objective:** Show the scientific evidence related to the fecal inflammatory biomarkers used in medical practice for evaluation of the activity and diagnosis of inflammatory bowel disease. **Materials and Methods:** We searched the electronic databases of BVS, SciELO, PubMed, and Science Direct for a period spanning 2011 and June 2015. The descriptors used in this review were “*inflammatory bowel disease*” AND (“*biological markers*” OR “*fecal biomarkers*”). We considered full-text articles in English. **Results:** Initially, we identified 184 articles. The first selection resulted in 44 articles. After a complete reading and analysis of the articles, our final sample resulted in 11 articles. The calprotectin was found in all articles. Only one article evaluated the activity of lactoferrin profile. We did not identify articles documenting the alpha-1-antitrypsin markers and polymorphonuclear elastase in inflammatory bowel disease. **Conclusion:** The findings of this study showed a significant relationship of fecal biomarkers with a diagnostic of inflammatory bowel disease and the fundamental role of calprotectin in the study, diagnosis, and evaluation of postoperative recurrence.

Descriptors: Crohn Disease; Proctocolitis; Diagnosis.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) que incluem a doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) são descritas como condições crônicas de etiologia multifatorial marcadas por episódios recorrentes de inflamação do trato gastrointestinal⁽¹⁾. As taxas de incidência variam de 3,1 a 20,2 casos novos por

100.000 habitantes por ano para a DC e 2,2 a 19,2 por 100.000 habitantes para RCU. A prevalência é de mais de 200 casos por 100.000 habitantes no Ocidente⁽²⁻³⁾.

Embora haja divergências no que diz respeito à incidência, sítio anatômico de envolvimento, apresentação clínica, evolução e

Recebido em 20/07/2015

Aceito em 10/11/2015

Não há conflito de interesse

resposta terapêutica, os subtipos DC e RCU compartilham os mesmos aspectos etiológicos⁽⁴⁻⁵⁾. A incidência em ascensão, principalmente em países industrializados ocidentais, indicam que o surgimento das DII está relacionado à redução da frequência de infecções entéricas, decorrente das melhorias nas condições de higiene e armazenamento de alimentos⁽⁶⁾. Modelos experimentais e estudos clínicos propõem que esse surgimento é resultante da ação conjunta de fatores ambientais, imunológicos e genéticos que resultam em alterações na integridade da barreira mucosa intraluminal. O fluxo transepitelial de bactérias entéricas promove ativação da imunidade inata⁽⁷⁻⁹⁾.

Os sintomas dos pacientes podem ser indicadores de inflamação e atividade da doença, mas são subjetivos e, muitas vezes, influenciados por outros fatores não inflamatórios da doença, como a fibrose. A combinação dos sinais e sintomas dos pacientes com DII é utilizada em vários índices clínicos que foram criados para avaliar a atividade inflamatória⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Os marcadores laboratoriais clássicos de atividade inflamatória como VHS (velocidade de hemossedimentação), PCR (proteína C reativa), contagem de plaquetas e leucócitos, hemoglobina, ferro sérico, e albumina são utilizados para o diagnóstico de DII⁽¹²⁾. Geralmente, na doença ativa ocorre aumento do número de leucócitos, mas o uso de corticoide, medida terapêutica frequentemente necessária nesses casos, pode ser responsável pelo aumento. Portanto, esses parâmetros são inespecíficos para a DII ativa, o que impossibilita a utilização como marcadores da atividade inflamatória na prática clínica⁽¹³⁻¹⁴⁾.

A coloscopia com biópsia é descrita como melhor método para avaliar a inflamação, sua localização, extensão e gravidade. Neste cenário ainda indefinido de real avaliação da atividade inflamatória, pesquisadores buscam outros marcadores, como interleucina 6, fator de crescimento endotelial (EGF) e fatores de coagulação que possam estar ligados à inflamação intestinal⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. De uma maneira geral, os marcadores fecais mostraram ter uma maior acurácia do que os marcadores séricos. A mucosa intestinal inflamada contém um grande número de neutrófilos e proteínas fecais derivadas dessas células, como a alfa-1-antitripsina, calprotectina, lactoferrina, elastase de polimorfonucleares, lisozima, entre outras moléculas, que são marcadas e estudadas como indicadores de inflamação do trato gastrointestinal⁽¹⁷⁾.

O presente estudo objetivou mostrar as evidências científicas relacionadas aos biomarcadores inflamatórios fecais utilizados na prática médica para avaliação da atividade doença e diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais.

Material e Métodos

A presente revisão sistemática foi realizada entre os meses de maio e junho de 2015. Foram avaliados artigos de diferentes delineamentos disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed) e *Science Direct*. Os descritores utilizados nesta revisão foram “*inflammatory bowel disease*” AND (“*biological markers*” OR “*fecal biomarkers*”), selecionados mediante consulta ao *Medical Subject Headings* (MeSH). Utilizando-se as ferramentas de busca avançada das bases de dados, a pesquisa

dos descritores foi delimitada ao título, resumo e palavras-chave. A identificação e seleção dos artigos foi realizada, considerando como critérios de inclusão artigos que avaliassem a associação de marcadores inflamatórios e doenças inflamatórias intestinais, publicados entre 2011 e junho de 2015, disponíveis na íntegra e publicados em língua inglesa. Quando o artigo completo não se encontrava disponível nas bases de dados, realizou-se uma busca na própria revista em que foi publicado, excluindo-se os que não possuíam acesso livre. Além disso, foi construída uma tabela adaptada do instrumento proposto por Downs & Black⁽¹⁸⁾, estabelecendo os requisitos populacionais e metodológicos para garantir a qualidade dos estudos e definir sua aceitação no estudo; foram excluídos os artigos de revisão e aqueles originais que apresentassem temas não pertinentes aos objetivos propostos. Os biomarcadores considerados para avaliação foram alfa-1-antitripsina, elastase de polimorfonucleares, calprotectina e lactoferrina. Foram incluídos estudos que avaliassem a associação das doenças inflamatórias intestinais com um ou mais desses biomarcadores.

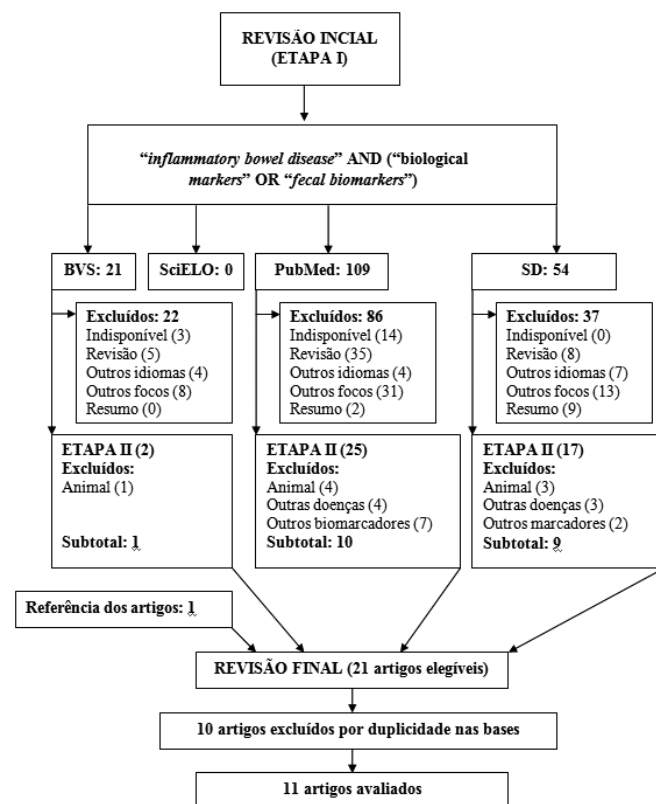


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas (Figura 1). Na primeira foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos textos de manuscritos disponíveis na íntegra e, por último, a identificação de possíveis artigos de interesse pela lista de referências. Além disso, artigos presentes em mais de uma das bases de dados tiveram as duplicatas excluídas.

Resultados

Foram identificados 184 artigos a partir dos descritores utilizados. Foram encontrados para avaliação, na base de dados BVS, 21 artigos, na PubMed 119 e na Science Direct 54. Nenhum artigo foi encontrado na base SciELO.

A primeira seleção, baseada na análise dos títulos e resumos dos 184 artigos selecionados, resultou em 44 artigos, sendo dois na BVS, 25 na PubMed e 17 na Science Direct. Após a leitura completa dos artigos, 17 foram excluídos por não contemplarem os requisitos da pesquisa. Um novo artigo foi adicionado, usando-se a lista de referências. Desta forma, 22 estudos foram considerados elegíveis para análise. Entretanto, 10 artigos foram excluídos por duplicidade nas bases de dados, resultando em uma amostra final de 11 artigos.

A Tabela 1 apresenta a descrição dos artigos selecionados, segundo o local onde o estudo foi realizado, número da amostra (N), doença avaliada (DII para doenças inflamatórias intestinais, DC para Doença de Crohn, RCU para Retocolite Ulcerativa), biomarcador analisado no estudo e objetivos. Dos 11 trabalhos selecionados⁽¹⁹⁻²⁹⁾, nenhum foi realizado na América do Sul.

Tabela 1. Características dos estudos com associação entre biomarcadores fecais e doenças inflamatórias intestinais, 2011-2015

| Referência | Local | N* | Marcador | Objetivos |
|--|-----------|-----|-------------------------|--|
| Aomatsu <i>et al</i> , 2011 ⁽¹⁹⁾ | Japão | 237 | CHI3L1† CP‡ | Comparar a CHI3L1 com a CP para avaliação da gravidade de DII** na pediatria. |
| Aomatsu <i>et al</i> , 2011 ⁽²⁰⁾ | Japão | 63 | CP‡ | Avaliar a precisão dos ensaio da CP como um marcador de atividade-doença das DII. |
| Sydora <i>et al</i> , 2012 ⁽²¹⁾ | Canadá | 50 | CP‡ | Comparar níveis de CP através do método padrão ELISA e Quantum Blue Reader® em pacientes com DII. |
| Wang <i>et al</i> , 2013 ⁽²³⁾ | China | 210 | CP‡ | Quantificar as concentrações da CP em doenças gastrointestinais e determinar o valor diagnóstico. |
| Burri <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁴⁾ | EUA | 41 | CP‡ | Comparar os valores de várias mensurações da CP e investigar se esta indicaria a necessidade de escalonamento terapêutico na RCU**. |
| Czub <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁵⁾ | Polônia | 116 | CP‡ M2-PK‡ | Comparar o perfil de atividade da CP e da M2-PK na avaliação da gravidade e atividade-doença na DC** e RCU em pacientes pediátricos. |
| Inoue <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁶⁾ | Japão | 309 | CP‡ | Investigar um método para quantificar a CP utilizando um ensaio com agregado de ouro coloidal para avaliar a inflamação da mucosa em DII pediátrica. |
| Kolho <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁷⁾ | Filândia | 110 | CP‡ MMP-9‡ HBD-2‡ | Comparar os desempenhos da CP, MMP-9 e HBD-2 em pacientes com DII pediátricos. |
| Yamamoto <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁸⁾ | Japão | 80 | CP‡ Lactoferrina | Avaliar a CP e lactoferrina na predição de recidivas em RCU. |
| Theede <i>et al</i> , 2015 ⁽²⁹⁾ | Dinamarca | 120 | CP‡ | Investigar a associação entre o nível de CP, a cicatrização da mucosa e atividade da doença em pacientes com RCU. |

*número de indivíduos; †*chitinase 3-like-1*; ‡isoforma M2 de piruvato-quinase; §metaloproteínas de matriz 9; ¶beta-defensina humana 2; **DII (doença inflamatória intestinal) DC (doença de Crohn) RCU (retocolite ulcerativa).

Todos os artigos revisados apresentaram delineamento de estudo observacional de caráter transversal. No que concerne à população avaliada, observou-se estudos com pacientes pediátricos^(19, 20, 24-26) e adultos^(21-23, 27-29).

Em relação aos biomarcadores, verificou-se que a calprotectina esteve presente em todos os artigos revisados⁽¹⁹⁻²⁹⁾. Apenas um artigo⁽²⁷⁾ avaliou o perfil de atividade da lactoferrina em associação com a RCU e nenhum artigo foi identificado que contemplasse

os marcadores alfa-1-antitripsina e elastase de polimorfonucleares nas DII. No entanto, outros biomarcadores fecais foram descritos, como a *chitinase 3-like-1* (CHI3L1)⁽¹⁹⁾, a isoforma M2 do piruvato quinase (M2-PK)⁽²⁴⁾, a metaloproteínase da matriz do tipo 9 (MMP-9) e a beta-defensina humana 2 (HBD-2)⁽²⁶⁾. A Tabela 2 exhibe os principais resultados e as respectivas conclusões dos autores dos artigos analisados nesta revisão sistemática.

Tabela 2. Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre biomarcadores fecais e doenças inflamatórias intestinais, 2011-2015

| Referência | Resultados principais | Conclusões |
|--|--|---|
| Aomatsu <i>et al</i> , 2011 ⁽¹⁹⁾ | Os níveis de CHI3L1* na RCU ativa teve média de 366,6 ng/g, na DC ativa 632,7 ng/g e nos controles média de 2,2 µg/g. O valor de corte de 13,7 µg/g previu lesões ativas com sensibilidade de 84,7% e especificidade de 88,9%. | A avaliação da concentração da CHI3L1 fecal pode ser uma ferramenta útil e alternativa para prever a gravidade da atividade inflamatória na mucosa nas DII†. |
| Aomatsu <i>et al</i> , 2011 ⁽²⁰⁾ | Concentrações de CP‡ significativamente elevadas foram observadas em pacientes com atividade endoscópica ativa (mediana 1,562.5 µg/g). | A CP fecal é um marcador útil para a detecção da inflamação da mucosa nas DII em pacientes pediátricos. |
| Sydora <i>et al</i> , 2012 ⁽²¹⁾ | A concentração média de CP no grupo de pacientes com DII foi significativamente mais elevada do que a encontrada em pacientes com síndrome do intestino irritável e indivíduos saudáveis (p = 0,01). As concentrações de CP em pacientes com síndrome do intestino irritável e indivíduos saudáveis eram indistinguíveis. | Ensaio de quantificação da CP constitui uma ferramenta útil de diagnóstico para distinguir as DII de outras doenças intestinais. O ensaio por Quantum Blue Reader® alcança a mesma precisão de medição da CP através de ELISA. |
| Labotón <i>et al</i> , 2013 ⁽²²⁾ | A predição de remissão endoscópica usando o ensaio FC-QPOCT (teste rápido) cut-off de 272 µg/g e de 274 µg/g por FC-ELISA. Todos os pacientes com úlceras (n = 68) tiveram valores de CP > 250 µg/g. Os níveis de CP correlacionaram melhor com a atividade endoscópica na localização ileocolônica e pacientes que apresentaram atividade endoscópica tinha um nível de CP superior a 272 µg/g. | O estudo demonstrou a acurácia da CP em prever a remissão endoscópica através de teste quantitativo. E verificou a capacidade de discriminação entre diferentes graus de atividade endoscópica. Foi evidenciado uma boa correlação entre o teste rápido (FC-QPOCT) e o teste por ELISA. |
| Burri <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁴⁾ | Níveis de CP foram maiores em doença ativa (779,0 µg/g) que inativa (331,5 µg/g). O teste da CP identificou mais pacientes com a atividade da doença endoscópica (86,4%) do que o índice de atividade padrão (45,5%, P = 0,034). | Alterações de valores de CP podem indicar a recidiva clínica precocemente. |
| Czub <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁵⁾ | A concentração mais elevada da M2-PK‡ foi de 1849 U/g e de CP foi de 556 µg/ml, ambas em casos de RCU grave. Na DC as maiores concentrações de M2-PK e de CP foram de 770,4 U/g e 456 µg/ml, respectivamente. | A concentração da CP reflete melhor as condições de gravidade e de atividade das DII quando comparada a M2-PK. |
| Inoue <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁶⁾ | Níveis de CP, determinados pelo ensaio com agregado de ouro coloidal, estiveram fortemente correlacionados com o resultado endoscópico para a RCU (r = 0,70, P < 0,01) e CD (r = 0,58, P < 0,01). | O ensaio com ouro coloidal é um teste simples e rápido, que apresentou excelente desempenho para avaliar a inflamação da mucosa nas DII. |
| Kolho <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁷⁾ | Dentre os marcadores fecais estudados, a CP apresentou melhor desempenho. Para MMP-9‡, a área sob a curva foi de 0,837 (intervalo de confiança de 95%, 0,766-0,909). A HBD-2‡ não possibilitou a categorização de qualquer um dos grupos estudados. | A CP foi o melhor marcador fecal em pacientes pediátricos com DII, mas a MMP-9 apresentou desempenho quase comparável em RCU, sugerindo aplicabilidade como um marcador substituto de inflamação. |
| Yamamoto <i>et al</i> , 2014 ⁽²⁸⁾ | Os níveis de CP e lactoferrina foram significativamente mais elevados em doentes com recidiva do que aqueles em remissão clínica. Um valor de corte de 170 mg/g para CP teve uma sensibilidade de 76% e especificidade de 76% para prever recidiva. Para a lactoferrina um valor de corte de 140 mg/g teve uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 68%. | A concentração da CP constitui um valor significativo para prever a recidiva na RCU. A CP fecal mostrou uma sensibilidade e especificidade mais acentuada quando comparada a lactoferrina fecal. |
| Theede <i>et al</i> , 2015 ⁽²⁹⁾ | Um nível de corte de CP de 192 mg/kg foi identificado em pacientes com evidência endoscópica de cicatrização da mucosa. Um nível de corte de 171 mg/kg foi identificado em pacientes com evidência histológica para cicatrização da mucosa. | Níveis de CP aumentam significativamente com o aumento da atividade da doença endoscópica e histológica. |

**chitinase 3-like-1*; †isoforma M2 de piruvato-quinase; ‡metaloproteínas de matriz 9; §beta-defensina humana 2; ¶calprotectina; **DII (doença inflamatória intestinal) DC (doença de Crohn) RCU (retocolite ulcerativa).

Discussão

Estudos demonstraram⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ que os índices de proteínas fecais são significativamente maiores em amostras de pacientes com doença ativa, quando comparados com doença inativa, correlacionando-os aos índices de atividade CDAI (do inglês *Crohn's Disease Activity Index*) para DC e UCAI (do inglês *Ulcerative Colitis Activity Index*) para RCU. Na última década, quatro estudos compararam principalmente a calprotectina e a lactoferrina com avaliação coloscópica e histológica na verificação da inflamação intestinal em pacientes com DII⁽³⁰⁻³³⁾.

Conforme descrito na Tabela 2, nota-se que a calprotectina foi o biomarcador mais estudado e apresentou valores significativos de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico diferencial das DII em todos os artigos⁽¹⁹⁻²⁹⁾.

Níveis altos de calprotectina (CP) em pacientes com DII são resultantes do aumento da infiltração de neutrófilos na túnica mucosa intestinal e a transmigração para o lúmen intestinal. Outras proteínas derivadas de neutrófilos, como elastase, mieloperoxidase e lisozima parecem ter potencial como marcadores de inflamação gastrointestinal. Contudo, a calprotectina apresenta vantagem em relação às outras, por representar 60% da proteína do citosol do neutrófilo⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Por meio do ensaio imunoenzimático, o biomarcador *chitinase 3-like-1* (CHI3L1) foi avaliado em experimentos *in vitro* utilizando células epiteliais do cólon humano demonstraram que as citocinas pró-inflamatórias são potentes indutores da expressão de CHI3L1⁽¹⁹⁾. Recentemente, um estudo com modelo experimental de colite em ratos, demonstrou que a CHI3L1 encontra-se aumentada em células epiteliais do cólon e em macrófagos na mucosa inflamada de colite experimental e em pacientes com DII⁽³⁵⁾. Outro efeito patológico descrito na literatura é que a CHI3L1 permite a adesão e invasão bacteriana em células epiteliais do colo⁽³⁶⁾.

Em um estudo comparativo, avaliou-se o perfil de atividade da isoforma M2 de piruvato-quinase (M2-PK) e da calprotectina. A M2-PK é uma enzima citosólica que após a destruição de leucócitos no trato gastrointestinal, a proteína é liberada para o trânsito fecal. Apesar de ambas refletirem o grau de gravidade da inflamação da mucosa a calprotectina apresentou resultados mais satisfatórios⁽²⁵⁾.

Nas DII, também se observa um aumento na expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs). Em um estudo, a MMP-9 apresentou desempenho comparável a calprotectina em CU⁽²⁷⁾. Na DC, a MMP-9 tem sido associada a danos da mucosa e fístulas. Em outro estudo, verificou que as concentrações de MMP-9 nas fezes de pacientes RCU foram significativamente maiores do que em indivíduos saudáveis ou com doença do intestino irritável e estreitamente correlacionadas com avaliações endoscópicas⁽³⁷⁾. Avaliou-se a expressão da beta-defensina humana 2 (HBD-2), que apesar de ser descrita como um importante marcador de inflamação do colo não apresentou resultados significativos⁽²⁷⁾. A lactoferrina em pacientes com RCU tem a capacidade induzir à produção de citocinas pró-inflamatórias e apresenta ação antimicrobiana⁽²⁸⁾. Estudos demonstraram que a lactoferrina tem habilidade de estimular e promover a proliferação de células do epitélio intestinal⁽³⁸⁾.

Conclusão

Os achados deste estudo apresentaram a relação significativa dos biomarcadores fecais, principalmente da calprotectina, com o diagnóstico e atividade endoscópica das DII. Como podemos constatar nos artigos usados nesta revisão, os ensaios quantitativos da calprotectina, tanto na doença de Crohn quanto na retocolite ulcerativa, encontram-se consolidados na literatura científica e constituem uma ferramenta viável para o estudo, diagnóstico e avaliação de recorrência pós-operatória dessas doenças.

Referências

- Sachar DB, Walfish A. Inflammatory bowel disease: one or two diseases? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(1):298-301.
- Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2014;147(4):803-13.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.* 2011;140(6):1785-94.
- Hart AL, Siew CNg. Crohn's disease. *Medicine.* 2015;43(5):282-90.
- Ho GT, Boyapati R, Satsangi J. Ulcerative colitis. *Medicine.* 2015;43(5):276-81.
- Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):409-15.
- Palmela C, Torres J, Cravo M. New trends in inflammatory bowel disease. *GE J Port Gastroenterol.* 2015;22(3):103-11.
- McGovern DPB, Hysi P, Ahmad T, Van Heel AD, Moffatt MF, Carey A, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet.* 2005;14(10):1245-50.
- Peña AS. Contribution of genetics to a new vision in the understanding of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4784-7.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-6.
- Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(4):318-25.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55(3):426-31.
- Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(21):2604-8.
- Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2011;140(6):1817-26.
- Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3184-8.
- Meuwis MA, Fillet M, Geurts P, Seny D, Lutteri L, Cha-

- pelle JP, et al. Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(9):1422-33.
17. Roszak D, Galecka M, Cichy W, Szachta P. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):246-52.
18. Down SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
19. Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, et al. Faecal chitinase 3-like-1: A novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):941-8.
20. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, et al. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2372-7.
21. Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis*. 2012;6(2):207-14.
22. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):641-51.
23. Wang S, Wang Z, Shi H, Heng L, Juan W, Yuan B, et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1357-61.
24. Burri E, Beglinger C, Felten SV, Lehmann FS. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;60(2):485-91.
25. Czub E, Nowak JK, Moczko J, Lisowska, Banaszkiwicz A, Banasiewicz T, et al. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in acute diarrhea in hospitalized children. *Sci Rep*. 2014;4:4769.
26. Inoue K, Aomatsu T, Yoden A, Okuhira T, Kaji E, Tamai H. Usefulness of a novel and rapid assay system for fecal calprotectin in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1406-12.
27. Kolho KL, Sipponen T, Valtonen E, Savilahti E. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(1):43-50.
28. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(4):485-91.
29. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(11):1929-36.
30. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(2):483-95.
31. Boon GJ, Day AS, Mulder CJ, Geary RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11469-80.
32. Mańkowska-Wierzbicka D, Swora-Cwynar E, Poniedziałek B, Adamski Z, Dobrowolska A, Karczewski J. Usefulness of selected laboratory markers in ulcerative colitis. *Eur Cytokine Netw*. 2015; [epub ahead of print].
33. Schoepfer A, Reinisch W. Serial fecal calprotectin and lactoferrin measurements for early diagnosis of pouchitis after proctocolectomy for ulcerative colitis: is pouchoscopy no longer needed? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):888-90.
34. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arajol C, Loayza C, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1865-70.
35. Mizoguchi E. Chitinase 3-like-1 exacerbates intestinal inflammation by enhancing bacterial adhesion and invasion in colonic epithelial cells. *Gastroenterol*. 2006;130(2):398-411.
36. Bohr S, Patel SJ, Vasko R, Shen K, Golberg A, Berthiaume F, et al. The role of CHI3L1 (Chitinase-3-Like-1) in the pathogenesis of infections in burns in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10(11): e0140440.
37. Mäkitalo L, Rintamäki H, Tervahartiala T, Sorsa T, Kolho KL. Serum MMPs 7-9 and their inhibitors during glucocorticoid and anti-TNF-therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(7):785-94.
38. Hagiwara T, Shinoda I, Fukuwatari Y, Shimamura S. Effects of lactoferrin and its peptides on proliferation of rat intestinal epithelial cell line, IEC-18, in the presence of epidermal growth factor. *Biosci, Biotechnol Biochem*. 1995;59(10):1875-81.

Endereço para correspondência: Universidade Federal de Pernambuco -UFPE, Prédio da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) – térreo, Avenida da Engenharia, s/n, Campus universitário, Cidade Universitária, CEP: 50740-600. Recife, PE – Brasil. *E-mail:* anafernandes@gmail.com
