

## UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA REMISSÃO DOS SINTOMAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: REVISÃO DE LITERATURA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES<sup>1</sup>; ROBERTA FREITAS CELEDONIO<sup>2</sup>; ALANE NOGUEIRA BEZERRA<sup>3</sup>

Centro Universitário Fametro – Unifametro; [moraescassia2807@gmail.com](mailto:moraescassia2807@gmail.com)<sup>1</sup>;

Centro Universitário Fametro – Unifametro; [roberta.celedonio@professor.unifametro.edu.br](mailto:roberta.celedonio@professor.unifametro.edu.br)<sup>2</sup>

Centro Universitário Fametro – Unifametro; [alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br](mailto:alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br)<sup>3</sup>

**Área Temática:** Alimentos, nutrição e saúde

**Encontro Científico:** IX Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

### RESUMO

**Introdução:** As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica que acomete o trato gastrointestinal, apresentando etiologia desconhecida e multifatorial. As duas formas mais comuns são: Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) e Doença de Crohn (DC). **Objetivo:** Revisar sobre a eficácia do uso dos probióticos como parte da terapia e remissão dos sintomas em pacientes com DII. **Métodos:** Foi realizado um levantamento nas línguas portuguesa e inglesa, nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, com um corte temporal de 2016 a 2021, utilizando os descritores: “Doença Inflamatória Intestinal” (*Inflammatory Bowel Disease*), “Probióticos” (*Probiotics*), “Microbiota Intestinal” (*Gut Microbiota*), “Disbiose Intestinal” (*Bowel Dysbiosis*), consistindo na análise 25 artigos científicos, em que 11 foram utilizados, tendo como critérios de inclusão estudos que realizaram a utilização de probióticos para a remissão dos sintomas de pacientes com DII. **Resultados:** Várias pesquisas buscam analisar a eficácia dos probióticos na remissão dos sintomas e melhora da mucosa intestinal. Os probióticos promovem um aumento de bactérias benéficas e diminuição das bactérias patogênicas, reduzindo os níveis de citocinas inflamatórias relacionadas às DII. A combinação de probióticos com pentasa e glicocorticoides também demonstrou melhorar o prognóstico da doença diminuindo as secreções de fatores inflamatórios. **Considerações finais:** Os probióticos podem ajudar a melhorar os sintomas da DII, com maiores evidências para RCUI

do que para DC. Porém, verificou-se a necessidade de mais estudos com maiores amostras, especificação do regime de dosagem, método de administração, quantidades e tipos de cepas, levando em consideração as especificidades das populações e da doença.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal; Probióticos; Microbiota Intestinal; Disbiose Intestinal.

## INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica que acomete o trato gastrointestinal. As duas formas mais comuns são: Retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) e Doença de Crohn (DC). Estas representam uma crescente preocupação mundial, principalmente pelo fato de sua etiologia ainda ser desconhecida e multifatorial, sendo relacionada com complexas interações entre fatores ambientais, alterações na microbiota intestinal (MI), alterações no sistema imunológico, onde o fator identificado como maior risco são as várias propriedades genéticas predisponentes (ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017).

A DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal desde a boca até o ânus, sendo segmentar e tendo como principais sintomas a diarreia e dor abdominal. A RCUI é restrita ao cólon, ocorre de maneira contínua, sendo a manifestação mais comum a diarreia sanguinolenta (JADHAV *et al.*, 2020). Embora a DII seja uma doença global, sua maior incidência está nos países ocidentais, porém os países recentemente industrializados da Ásia, Oriente Médio, África e América do Sul, estão tendo um preocupante aumento no número de casos (NISHIDA *et al.*, 2017).

As DII estão associadas à alterações na composição da MI, apresentando uma diversidade diminuída de bactérias benéficas e anti-inflamatórias (*Faecalibacterium*, *Roseburia*), enquanto é observado um aumento de bactérias patogênicas com ações pró-inflamatórias (*Escherichia*, *Fusobacterium*), o que caracteriza um desequilíbrio microbiótico denominado de disbiose. A MI interage com o hospedeiro de forma simbiótica, exercendo uma variedade de benefícios, incluindo o desenvolvimento, maturação e regulação do sistema imunológico (ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017). Acredita-se que uma relação anormal entre o hospedeiro e a microbiota, resulte em um desequilíbrio imunológico intestinal, estando relacionado com a etiologia da DII (RAPOZO; BERNARDAZZI; SOUZA, 2017).

Grandes evidências apontam a relação entre disbiose e doenças humanas, como síndrome do intestino irritável, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, dentre outras, incluindo as DII. Muitos estudos relatam que a composição da microbiota é alterada em pacientes com DII, porém uma relação direta ainda não foi estabelecida em humanos (NISHIDA *et al.*, 2017).

A DI pode ser modulada com probióticos, podendo atenuar a inflamação da mucosa intestinal (DORE *et al.*, 2019). Os probióticos são organismos vivos que ajudam a manter uma boa saúde e homeostase no intestino, contribuindo para o fortalecimento do sistema imunológico, mantendo bactérias patogênicas afastadas da superfície da mucosa. Estudos em humanos sugeriram que *Clostridium Coccoides* e *C. leptum* exercem efeito protetor contra DII. Porém as evidências de estudos em humanos ainda são insuficientes sobre as ações benéficas dos probióticos nas DII (ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017).

Resultados de estudos sugerem que os probióticos constituídos por bactérias de ácido láctico podem ser eficazes no tratamento da RCUI, porém em menor medida no tratamento para DC (RAPOZO; BERNARDAZZI; SOUZA, 2017).

Ainda não há uma terapia padrão para a DII. Diante disso, o presente estudo buscou revisar a eficácia do uso dos probióticos como parte da terapia e remissão dos sintomas em pacientes com DII.

## METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, desenvolvido a partir de um levantamento nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo. O estudo foi realizado no período de agosto a setembro de 2021, consistindo na análise 25 artigos científicos, em que 11 foram utilizados, publicados no período de 2016 a 2021, tendo como critérios de inclusão estudos que realizaram a utilização de probióticos para a remissão dos sintomas de pacientes com DII. Quanto aos critérios de exclusão, foram: editoriais, carta do editor, revisões de literatura e artigos repetidos entre as bases de dados. Os seguintes termos foram cruzados no idioma português e inglês com os seguintes descritores: “Doença Inflamatória Intestinal” (*Inflammatory Bowel Disease*), “Probióticos” (*Probiotics*), “Microbiota Intestinal” (*Gut Microbiota*), “Disbiose Intestinal” (*Intestinal Dysbiosis*). Uma busca manual adicional também foi realizada pelas

sugestões de “artigos relacionados” das próprias bases de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O intestino humano abriga mais de 100 trilhões de organismos diferentes, incluindo fungos, vírus, protozoários e bactérias (NISHIDA *et al.*, 2017). Modificações na qualidade e quantidade das comunidades microbianas podem contribuir para a inflamação intestinal, promovendo um aumento de bactérias patogênicas com capacidade de aderir ao epitélio intestinal afetando a permeabilidade do intestino levando à indução de respostas inflamatórias que estão relacionadas a DII, principalmente em indivíduos com predisposição genética (DORE *et al.*, 2019).

Geralmente, os glicocorticoides e sulfassalazina são utilizados para o tratamento da DII, porém carregam uma série de efeitos colaterais. Várias pesquisas buscam analisar a eficácia dos probióticos e seus desfechos na remissão dos sintomas e melhora da mucosa intestinal. No entanto apenas alguns estudos investigam a diminuição das manifestações clínicas em pacientes com DII (AHN; CHO; CHOI, 2019).

Pacientes com RCUI receberam uma combinação probiótica de VSL # 3, e este foi capaz de induzir e manter a remissão, diminuindo a atividade da doença (DORE *et al.*, 2019). No entanto, a eficácia do VSL # 3 para pacientes com DC é limitada. Um estudo investigou o tratamento com VSL # 3 *versus* placebo por um período de 8 semanas. Os resultados foram positivos para RCUI, sendo observadas melhorias na frequência das fezes e melhora nas pontuações endoscópicas, porém não foi alcançada significância estatística (JADHAV *et al.*, 2020).

Yilmaz, Dolar e Ozpinar (2019), investigaram a administração de kefir nas mudanças da MI e sintomas da DII. Kefir é um tipo de produto lácteo fermentado que contém culturas de bactérias e leveduras probióticas. Quarenta e cinco pacientes com DII foram classificados em dois grupos: 25 para o tratamento e 20 para o controle. Foi administrado um kefir 400 ml/dia, 2 vezes ao dia durante 4 semanas. Verificou-se que o uso de kefir pode melhorar os sintomas e a qualidade de vida de pacientes com DC e ter efeitos positivos em comparação ao grupo controle. A taxa de sensação de bem-estar foi bem maior em pacientes com DC do que em pacientes com RCUI.

Em um estudo, Fan *et al.* (2019), analisaram os efeitos do tratamento combinado de probióticos e pentasa (comprimido de mesalazina de ação estendida) em pacientes com

DII. Um total de 40 pacientes (19 do grupo controle; 21 do grupo de observação) participaram da investigação. O grupo controle recebeu 1-2 comprimidos de pentasa uma a três vezes ao dia, o grupo de observação recebeu 2 comprimidos de probióticos, uma a três vezes ao dia, dieta rica em líquidos, além do regime de pentasa. Foi observado um aumento de bactérias benéficas, diminuição de bactérias patogênicas e redução dos níveis de citocinas inflamatórias no grupo de observação demonstrando que a combinação pode melhorar a MI e o prognóstico dos pacientes.

Su *et al.* (2018), investigaram os efeitos dos glicocorticoides combinados com probióticos para o tratamento de DC. Oitenta e três pacientes foram divididos aleatoriamente em grupo controle e grupo tratamento. O grupo controle foi tratado com sulfassalazina oral. O tratamento recebeu além da sulfassalazina oral, um combinado de probióticos e glicocorticoides. Um grupo de 40 indivíduos saudáveis também foi analisado para comparação. Após o tratamento, os níveis de fatores inflamatórios diminuíram em ambos os grupos. As citocinas inflamatórias do grupo de tratamento atingiram os níveis dos indivíduos saudáveis. Foi verificado que a combinação de probióticos e glicocorticoides como tratamento na DC pode melhorar o efeito curativo, reduzir a secreção de fatores inflamatórios e melhorar a MI.

Segundo Altun, Yildiz e Akin (2018), em um estudo com 40 pacientes divididos entre grupo simbiótico e grupo controle com atividade RCUI de leve a moderada, receberam uma terapia simbiótica (grupo simbiótico) e placebo (grupo controle) por 8 semanas. No final da terapia foi observada uma diminuição da proteína C reativa (PCR) e sedimentação no grupo simbiótico. Em ambos os grupos foi observada uma melhora nos níveis de atividade clínica e endoscópica, porém houve um efeito mais significativo no grupo simbiótico.

Em um estudo duplo-cego, com 195 pacientes com RCUI quiescente, um grupo recebeu um pacote de leite fermentado BFM por dia (*Bifidobacterium breve* cepa Yakult com 10 bilhões de bactérias e *Lactobacillus acidophilus* com 1 bilhão de bactérias) e o grupo placebo recebeu um pacote de bebida energética por 48 semanas. O estudo observou a falta de efeito de *Bifidobacterium breve* cepa Yakult no manejo da doença e remissão dos sintomas em comparação com o placebo. É necessário que mais estudos sejam realizados para análise de *B. breve* cepa Yakult no tratamento da RCUI (MATSUOKA *et al.*, 2017).

A literatura recente apoia cada vez mais a utilização dos probióticos para tratar a disbiose intestinal. No entanto, são poucas as diretrizes que defendem o seu uso para o

tratamento da DII, principalmente por ter resultados geralmente ambíguos. A *American Gastroenterology Association* (AGA), não recomenda o uso de probióticos fora de um ensaio clínico, devido principalmente ao baixo tamanho das amostras e desenhos dos estudos (JADHAV *et al.*, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os probióticos podem ajudar a melhorar os sintomas da DII, melhorando principalmente a MI. Porém foi encontrado mais estudos relacionados a melhora da RCUI, deixando o manejo para DC um pouco mais escasso. Outra limitação dos estudos se refere ao tamanho da amostra, é necessária a realização de estudos com uma amostra maior, para melhor identificação dos resultados. As combinações com probióticos se mostraram ter um efeito benéfico, porém é necessário especificar mais os regimes de dosagens e modo de administração, levando em consideração as populações específicas e gravidade da doença. O aprofundamento do entendimento em relação a esse tema é necessário, assim como especificar os tipos e quantidades de cepas mais relevantes para o tratamento das DII, uma vez que ainda não se tem uma cura para a doença. Investimentos na melhora da qualidade de vida dos pacientes são necessários.

## REFERÊNCIAS

AHN, Sung-II; CHO, Sangbue; CHOI, Nag-Jin. Effect of dietary probiotics on colon length in an inflammatory bowel disease–induced murine model: A meta-analysis. **Journal of dairy science**, v. 103, n. 2, p. 1807-1819, Feb. 2020.

ALEKSANDROVA, Krasimira; ROMERO-MOSQUERA, Beatriz; HERNANDEZ, Vicent. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 962, Aug. 2017.

ALTUN, Hülya Kamarlı; YILDIZ, Emine Akal; AKIN, Mete. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 4, p. 313, Jan. 2019.

DORE, Maria P.; BIBBO, Stefano.; FRESI, Gianni.; BASSOTTI, Gabrio. Side effects associated with probiotic use in adult patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2913, Dec. 2019.

FAN, Hua.; DUA, Juan.; LIU, Xia.; ZHENG, Wei-Wei.; ZHUANG, Ze-Hao.; WANG, Cheng-Dang.; GAO, Rui. Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 8, p. 680, Aug. 2019.

JADHAV, Priyank.; JIANG, Yan.; JARR, Karolin.; LAYTON, Cosima.; ASHOURI, Judith F.; SIDHARTHA, R. S.; Efficacy of dietary supplements in inflammatory bowel disease and related autoimmune diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2156, Jul. 2020.

MATSUOKA, Katsuyosh.; UEMURA, Y.; KANAI, T.; KUNISAKI, R.; SUZUKI, Y.; YOKOYAMA, K.; YOSHIMURA, N.; HIBI, T. Efficacy of Bifidobacterium breve fermented milk in maintaining remission of ulcerative colitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 7, p. 1910-1919, Feb. 2018.

NISHIDA, Atsushi.; INOUE, Ryo.; INATOMI, Osamu.; BAMBIA, Shigeki.; NAITO, Yuji.; ANDOH, Akira. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical journal of gastroenterology**, v. 11, n. 1, p. 1-10, Dec. 2018.

SU, H.; KANG, Q.; H.; YIN, H.; DUAN.; LIU, Y.; FAN, R. Effects of glucocorticoids combined with probiotics in treating Crohn's disease on inflammatory factors and intestinal microflora. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 16, n. 4, p. 2999-3003, Aug. 2018.

RAPOZO, Davy CM; BERNARDAZZI, Claudio; DE SOUZA, Heitor Siffert Pereira. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. **World journal of gastroenterology**, v. 23, n. 12, p. 2124, Mar. 2017.

YILMAZ, İlkay; DOLAR, M. Enver; ÖZPINAR, Haydar. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 3, p. 242, Mar. 2019.