

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO

Viviane Andrade Aveline

**USO DE PROBIÓTICOS PARA MANUTENÇÃO DA FASE DE
REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Porto Alegre,
2016

Viviane Andrade Aveline

**USO DE PROBIÓTICOS PARA MANUTENÇÃO DA FASE DE
REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Departamento de Nutrição.

Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª Zilda Elizabeth De Albuquerque Santos

Porto Alegre
2016

Viviane Andrade Aveline

**USO DE PROBIÓTICOS PARA MANUTENÇÃO DA FASE DE
REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição.

Porto Alegre, de de 2016

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia elaborada por Viviane Andrade Aveline, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a Carolina Guerini de Souza (UFRGS)

Prof^a. Dr^a Martine Elisabeth Kienzle Hagen (UFRGS)

Prof^a. Dr^a. Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos - Orientadora

Dedico este trabalho em memória ao meu pai, Jorge Luiz Aveline, que eu tanto amo e as demais pessoas também diagnosticadas com Doença de Crohn. Que esta monografia possa servir de estímulo para que mais estudos sejam realizados para melhorar a qualidade de vida das pessoas que sofrem com essa doença.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelo amor incondicional, por estar sempre ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldade e por me proporcionar ensinamentos que vão além da formação acadêmica, te amo.

Aos professores da UFRGS, por todo aprendizado que obtive nesses quatro anos de curso, em especial às professoras Carolina Guerini de Souza e Aline Schneider por serem professoras com quem eu pude aprender muito e que sempre me deram apoio nos momentos difíceis, tenho um carinho especial por vocês duas.

À minha orientadora Zilda Elizabeth De Albuquerque Santos, por ter aceitado me orientar nessa monografia, ajudando muito em todas as minhas dúvidas. Obrigada pela paciência e pela consideração.

Aos meus colegas de faculdade, em especial, Jucelaine Possa, que entrou como colega e saiu como amiga do coração.

Ao meu pai, que mesmo não estando mais entre nós, terá sempre o meu amor e meu carinho, eternamente.

“Não há cura para as nossas doenças da alma, quando nossa alma não se rende ao impositivo de recuperar a si mesma”

(Dr. Bezerra de Menezes)

RESUMO

Introdução: A Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) que pode atingir qualquer parte do Trato Gastro Intestinal (TGI) da boca ao ânus; é transmural e segmentar. Com prevalência maior em países industrializados, principalmente na Europa e América do Norte, pode atingir tanto homens quanto mulheres, que podem apresentar manifestações clínicas tanto intestinais, como diarreia com presença de sangue, muco ou ambos, dores abdominais como extraintestinais. O TGI é composto por mais de 1 trilhão de bactérias, estimadas em 1000 espécies por indivíduo, que compõem a maior parte da microbiota intestinal, em conjunto com vírus e fungos. Estudos mostram que há diferença na composição da microbiota de indivíduos saudáveis e com DII, por isso, muitos autores tem investigado o uso probióticos como coadjuvantes no tratamento da DC. **Objetivo:** avaliar o efeito do uso de probióticos no prolongamento do período de remissão na Doença de Crohn. **Metodologia:** foi realizada uma revisão narrativa utilizando apenas artigos originais com estudos randomizados, de coorte e transversais. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo*, com os idiomas em inglês e português. Foram utilizados artigos que envolveram indivíduos adultos, estudos em ratos e *in vitro*. **Considerações finais:** Os resultados quanto à eficácia foram conflitantes, apesar de muitos estudos afirmarem que determinado probiótico não é eficiente, faltam artigos novos, que utilizem dosagens, tempo de intervenção e modo de administração diferentes. A FAO/WHO de 2001 define probióticos como sendo “micro-organismos vivos que quando administrados em quantidade adequada conferem efeitos benéficos à saúde do hospedeiro”, sendo assim, talvez a nossa literatura disponível não tenha encontrado ainda a dosagem adequada desses micro-organismos para indivíduos com DC, sendo necessárias novas pesquisas nessa área.

Palavras chave: Doença de Crohn, microbiota, probióticos

ABSTRACT

Introduction: Crohn's Disease (CD) is a Inflammatory Bowel Disease (IBD) that can afflict any parts of the Gastro Intestinal Tract (GIT), to the mouth until de anus, its transmural and discontinues. The prevalence is major in industrialized countries, especially in Europe and North America, afflict man and women, that can present clinical manifestations as diarrhea with blood, mucus or both, abdominal pain and extra intestinal symptoms. The GIT is build for more than one trillion of bacteria estimated in 1000 species per person that composes the major part of the intestinal microbiota in set with virus and yeast. Studies show that there is a difference of composition of microbiota between healthy individuals and patients with IBD, that is why, many authors have investigated the use of probiotics as supporting in the treatment of CD. **Objective:** To evaluate the effects on utilization of probiotics in the remission period extension of Crohn's Disease. **Methods:** Was fulfilled a narrative revision using only original articles, preferring randomized studies. In the absence of these, was used cohort and observational studies. The search was made on Pubmed and Scielo data base, in English and Portuguese languages. Were used articles with grownups, studies with rats and in vitro. **Final considerations:** The results evolving the efficiency of probiotics were conflicted, although many studies affirm that determined probiotic isn't efficient, there is a need for new articles, using different dosages, time of intervention and way of administration. The FAO/WHO of 2001 sets probiotics as been "live microorganisms that when used in adequate amount provides benefic effects in health of the host" therefore, maybe our disposal literature hasn't found the adequate dosage of theses microorganisms for DC patients. It is necessary more new research in this area.

Keywords: Crohn's Disease, microbiota, probiotics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fenótipo da DC e manifestações extraintestinais.....	16
Figura 2 – Epitélio Intestinal	22
Figura 3 – Mucosa de indivíduo saudável e indivíduo com DII	23
Figura 4 – <i>Tight Junctions</i> e junções GAP	24

LISTA DE SIGLAS

AGA - Associação Americana de Gastroenterologia
AMP - Peptídeos antimicrobianos
CA - Crianças africanas
CARD15 - *Caspase Recruitment Domain 15*
CE - Crianças europeias
CFU - Unidades Formadoras de Colônias
DC - Doença de Crohn
DII - Doença Inflamatória Intestinal
GALT - *Gut Associated Lymphoid Tissue*
IgA - Imunoglobulina A
IL-1 - Interleucina 1
IL-6 - Interleucina 6
IL-8 - Interleucina 8
IL-10 - Interleucina 10
IL-12 - Interleucina 12
JAMA - Jornal da Associação Médica Americana
LA1 - *Lactobacillus johnsonii*
LGG - *Lactobacillus rhamnosus GG*
MDP - Muramyl Dipeptide
NOD2 - *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*
PRR - *Cytosolic Pattern Recognition Receptor*
RCU - Retocolite Ulcerativa
TGI - Trato Gastro Intestinal
TJ - *Tight Junctions*
TNF - Fator de Necrose Tumoral
TLR - *Toll-like Receptor*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
	1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	12
	1.2 OBJETIVOS	14
	1.2.1 Objetivo Geral	14
	1.2.2 Objetivos	14
	Específicos	
	1.3 METODOLOGIA	14
	1.4 ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
	2.1 A DOENÇA DE CROHN	16
	2.2 EPIDEMIOLOGIA	17
	2.3 ETIOLOGIA	19
	2.4 PATOGENIA	20
3	PROBIÓTICOS	22
	3.1 BARREIRA INTESTINAL E	22
	MICROBIOTA	
	3.2 PROBIÓTICOS	25
4	PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE CROHN	28
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é caracterizada por uma inflamação severa do intestino delgado e/ou intestino grosso levando a um quadro recorrente de diarreia e dor abdominal, sendo Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) os dois subtipos de doenças que caracterizam as DII. Apesar de ambas serem doenças crônicas, elas se diferenciam pela localização da inflamação, manifestações clínicas e pelas alterações que causam à parede intestinal. A Colite Ulcerativa é restrita ao intestino grosso (ceco, cólon e reto) afetando a mucosa de maneira contínua, não atingindo outras camadas do epitélio. Já a Doença de Crohn pode atingir qualquer parte do Trato Gastro Intestinal (TGI), desde a boca até o ânus, além de ser transmural (atingindo todas as camadas do epitélio) e segmentar, ou seja, de maneira descontínua, em que partes do TGI estão saudáveis e outras inflamadas (BAUMGART, 2007).

Em 1612, o patologista e cirurgião alemão Wilhelm Fabry realizou uma autópsia em um adolescente, que morreu depois de apresentar febre e dor abdominal, e identificou que o ceco havia invaginado o íleo terminal e, ao extrair o ceco, este apresentava úlceras. Em 1769, o médico italiano Giovanni Battista Morgagni, anatomista e patologista, descreveu a presença de úlceras e perfurações no íleo distal, inflamado, de um rapaz de 20 anos que foi a óbito depois de apresentar febre e episódios de diarreia por 14 dias. Os achados anatômicos nos dois casos citados são consistentes com a descrição que mais tarde ficou conhecida como Doença de Crohn, que leva este nome em homenagem ao gastroenterologista Burril Bernard Crohn que, em 1932, em conjunto com Leon Ginzburg e Gordon David Oppenheimer apresentaram à Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) o manuscrito intitulado: Ileíte Terminal, que continha casos de 14 pacientes. Como a expressão “terminal” causava confusão com termos como “morte”, o manuscrito foi publicado no Jornal da Associação Médica Americana (JAMA) com o título de Ileíte Regional. Porém a doença ficou conhecida como Doença de Crohn pelo fato de que Crohn foi o responsável pela apresentação do trabalho e por seu nome ser o primeiro na ordem alfabética da publicação (CAMPOS, 2013; KIRSNER, 1995).

A DC atinge tanto homens quanto mulheres e pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete principalmente indivíduos entre os 20 e 39 anos, tendo um segundo pico entre

idosos de 60 a 70 anos. As manifestações clínicas se dão pela presença de diarreia (definida como diminuição da consistência das fezes por mais de 4 semanas) com presença de sangue, muco ou ambos, dor abdominal e perda de peso (HA, 2015). Além disso, vários estudos mostram que a Doença de Crohn atinge indivíduos em todo o mundo com uma prevalência maior em países industrializados, principalmente na Europa e América do Norte (MOLODECKY *et al*, 2012; PONDER, 2013; OOI *et al*, 2016).

O TGI é composto de um complexo ecossistema com mais de 1 trilhão de bactérias estimadas em 1000 espécies por indivíduo que compõem a maior parte da microbiota intestinal, em conjunto com vírus e fungos. Os humanos atuam como hospedeiros nesse ambiente de simbiose com os micro-organismos, na qual o indivíduo fornece os nutrientes, como fibras, via alimentação, e a microbiota atua na fermentação dessas fibras produzindo ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, que servem de fonte de energia para as células do cólon (colonócitos), ajudando assim na integridade do epitélio. Em pessoas saudáveis há a predominância de bactérias como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, já na mucosa de pacientes com DII há um quadro de disbiose, em que esses tipos se apresentam em minoria, e um excesso de bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* e *Mycobacterium avium paratuberculosis* se mostram mais presentes (TAMBOLI, 2004; MATRICON, 2010).

Para tratamento da disbiose pode-se fazer uso de probióticos, cujo termo foi definido pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, junto com a Organização Mundial da Saúde, como sendo “microrganismos vivos que quando administrados em quantidade adequada conferem efeitos benéficos à saúde do hospedeiro”. Os probióticos atuam excluindo as bactérias patogênicas através de secreção de substâncias antimicrobianas, além de aumentarem a produção intestinal de citocinas anti-inflamatórias como Interleucina 10 (IL-10) enquanto diminuem as pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e Interleucina 8 (IL-8) (FAO/WHO, 2001; GANESH, 2012).

Considerando que o uso de probióticos pode apresentar efeitos benéficos aos indivíduos, atuando na disbiose que ocorre em portadores de DII e que diversos autores já tem realizado estudos nesta área; o objetivo geral deste trabalho foi avaliar a eficácia da utilização de probióticos no prolongamento do período de remissão na Doença de Crohn, bem como, como objetivos secundários, identificar as cepas de probiótico que apresentam resultados favoráveis, quantidade, tempo e a forma de administração destes.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da utilização de probióticos no prolongamento do período de remissão na Doença de Crohn.

Objetivos Específicos

Conhecer o tipo de probiótico que apresenta resultados.

Identificar a quantidade, tempo e a forma de administração dos probióticos.

METODOLOGIA

Para obter o objetivo proposto foi realizada uma revisão narrativa utilizando apenas artigos originais, dando-se preferência para estudos randomizados. Na ausência destes, foram utilizados estudos de coorte e observacionais. A busca dos artigos foi feita nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo*, com os idiomas em inglês e português. Foram utilizados artigos em que constava que os indivíduos eram adultos maiores de 18 anos, estudos com ratos e *in vitro*. Como palavras-chave foram usados os termos: Doença de Crohn, microbiota e probióticos e seus respectivos em inglês.

ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) é composto por três partes. A primeira é formada pela **Introdução** que expõe a contextualização do estudo, sua justificativa, objetivos e o método de busca utilizado. A segunda apresenta uma **Revisão da Literatura** abordando dados atuais sobre a Doença de Crohn, sua epidemiologia, etiologia e patogenia; o conceito Probióticos e seus efeitos no organismo e ainda uma discussão de estudos publicados sobre o uso de Probióticos na Doença de Crohn. A terceira parte apresenta as **Considerações Finais** sobre esta revisão.

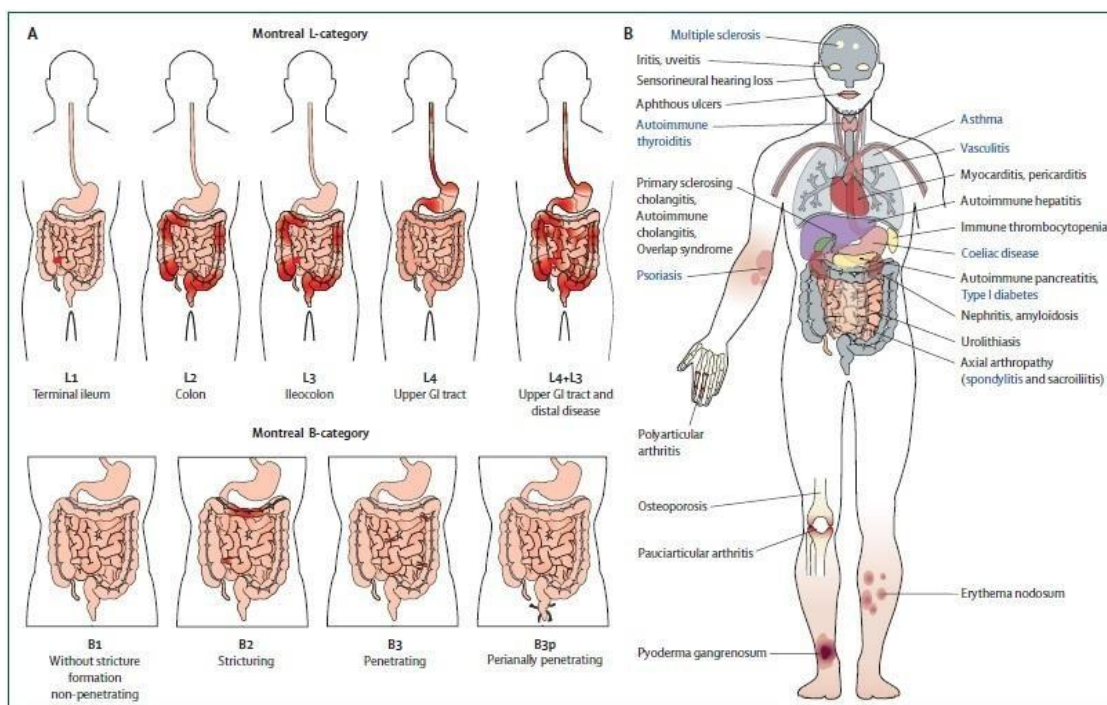
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII), de caráter crônico, transmural e recidivante. Sua manifestação é mais comum no intestino, sobretudo na região ileal, mas pode afetar o sistema gastrointestinal como um todo, da boca ao ânus. Pode acometer uma área delimitada ou regiões diferentes, de forma alternada (BAUMGART, 2012).

A figura 1 apresenta os locais atingidos pela doença de forma segmentar, como também as manifestações extraintestinais mais comuns.

Figura 1 - Fenótipo da Doença de Crohn e manifestações extraintestinais



Fonte: Baumgart (2012, p. 1595)

O quadro clínico da DC é caracterizado por dores abdominais, perda de peso, diarreia crônica, presença de sangue, muco ou ambos nas fezes, além da formação de fístulas. Podem ocorrer ainda manifestações extraintestinais como febre, artralgia, artrite, lesões cutâneas e hepatopatia (BURGOS, 2008).

É uma doença de característica recidivante em que o indivíduo intercala períodos de agudização e remissão. Em 2010, Langholz mostrou que, entre 225 portadores de DC, acompanhados durante os anos de 1940 a 1993, 73% apresentaram períodos intermitentes entre fase ativa e remissão da doença, enquanto que apenas 13% apresentaram remissão por vários anos seguidos. O período de tempo que a pessoa permanece em remissão depende do seu estilo de vida. Liverani *et al* (2016), mostrou que as questões ambientais influenciam nessa periodização. O hábito de fumar, dieta pobre em fibras e estresse estão relacionados com aumento da recidiva.

Embora a exata etiologia da DC permaneça desconhecida, sabe-se que há uma complexa interação entre predisposição genética, fatores ambientais e mudanças na microbiota intestinal. A doença se manifesta, principalmente, em adultos entre 20 a 39 anos de idade (HA, 2015).

EPIDEMIOLOGIA

Dados de uma revisão sistemática, envolvendo a análise de 262 estudos (187 de prevalência e 96 de incidência, especificamente, da DC) cujo objetivo era avaliar incidência e prevalência de DC e RCU na Europa, Ásia, Oriente e América do Norte, apontou uma incidência da doença de 0,3 a 12,7 casos novos a cada 100.000 indivíduos na Europa (entre 1930 e 2008); 0,04 a 5,0, na Ásia e no Oriente (1950 e 2008); e 0 a 20,2, na América do Norte (1920 e 2004). Quanto à prevalência, os dados mostraram 0,6 a 322 a cada 100.000 indivíduos na Europa; 0,88 a 67,9, na Ásia e no Oriente; e 16,7 a 318,5, na América do Norte. Essa revisão não evidenciou prevalência entre os gêneros, mas mostrou que a doença manifesta-se, prevalentemente em indivíduos brancos e judeus, entre a segunda e a terceira décadas de vida, habitantes de zonas urbanas, de países industrializados (MOLODECKY *et al.*, 2012)

Apesar da incidência e prevalência da DC serem menores na Ásia, em relação à Europa e América do Norte, o *Asia Pacific Crohn's Disease Consensus* alertou que a incidência da doença vem aumentando nas últimas três décadas. Austrália e Nova Zelândia já apresentam uma incidência de 17,4 a 23,7, e 16,5 casos novos a cada 100 000 habitantes, respectivamente. Esse aumento tem sido atribuído à urbanização.

No Japão, estudos tem evidenciado aumento na prevalência da DC nos últimos 20 anos, após alterações dos hábitos alimentares, como aumento do consumo de carne e gordura animal, produtos lácteos e redução no consumo de arroz (OOI *et al.*, 2016)

De uma forma geral a literatura evidencia que a incidência anual da DC é maior na América do Norte (20,2 casos novos a cada 100.000 habitantes), e a prevalência é maior na Europa (322: 100.000). A industrialização e a ocidentalização são os principais responsáveis pelo crescimento da doença em regiões de baixa prevalência, além disso a prevalência pode estar aumentando em função de diagnóstico precoce e o longo tempo de duração da doença (PONDER, 2013).

Com relação ao Brasil, os dados são escassos. Souza *et al.* (2002) em um estudo realizado em um hospital universitário de referência do interior do estado de São Paulo, observaram que os atendimentos a portadores de DC subiu de 17 para 46, entre 1980 e 1999, evidenciando um aumento nítido da ocorrência da doença: 17 para 31 casos a cada 10.000 atendimentos. Em outro estudo com uma população do Mato Grosso, Souza *et al.* (2008) encontraram, entre 220 indivíduos portadores de doença inflamatória intestinal, cadastrados para retirar medicamentos na secretaria da saúde, 86 casos de DC (39%). Já Victoria *et al.* (2009), na região centro-oeste do estado de São Paulo, encontraram uma incidência da DC de 3,5 casos novos para cada 100.000 habitantes da região e uma prevalência de 5,65 para 100.000.

Mudanças contínuas nos fatores ambientais, incluindo infecções, dieta, estilo de vida e medicações têm contribuído para mudanças na prevalência global da doença. Curiosamente, a localização geográfica desempenha um papel importante no desenvolvimento de DII. Por exemplo, estudos com emigrantes têm mostrado que as migrações de uma área com baixa prevalência para uma com alta prevalência, aumentam o risco, sugerindo um efeito potencial entre migrações, meio ambiente e mudanças no estilo de vida com o desenvolvimento de DII e curso da doença. Tsironi *et al.*(2004) mostraram que emigrantes de Bangladesh, na Ásia, que passaram a viver em Londres, na Inglaterra, tiveram aumento significativo no desenvolvimento de DC em relação aos indivíduos que permaneceram em Bangladesh. Um aumento de novos casos de DC também foi visto por imigrantes vindos da Índia para o Canadá (PONDER, 2013; FREEMAN, 2001).

ETIOLOGIA

Os artigos mostram que quase 30% dos pacientes com Doença de Crohn têm história familiar da doença. A chance de desenvolvê-la aumenta em trinta vezes quando se tem um irmão (a) já com o diagnóstico, além disso, o risco aumenta quando um ou ambos os pais têm a doença (MATRICON, 2010; COTTONE *et al*, 1997).

O desenvolvimento da DC é multifatorial com interação entre genética e ambiente. No que se refere à genética, além da história familiar, foram identificados 71 locos susceptíveis para DC em 17 cromossomos até o momento. Mutações na proteína *nucleotide-binding oligomerization domain 2* (NOD2) que codifica o gene *caspase recruitment domain 15* (CARD15) estão associadas a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 e interleucina 6 (IL-1, IL-6), que alteram a sensibilidade microbiana. O NOD2/CARD15 é muito estudado por ser um receptor de reconhecimento expresso em várias células (monócitos, macrófagos e células de Paneth) e quando alterado, por mutações, sua habilidade de detectar bactérias, pela parede celular, fica prejudicada. Embora a predisposição genética tenha importante papel, a maior influência para o desenvolvimento da doença parece estar nas questões ambientais, pois as mutações no NOD2/CARD15 aparecem em menos de 50% de indivíduos com diagnóstico de DC e atinge 20% de indivíduos saudáveis, mostrando que apenas a mutação genética tem pouco poder em prever o curso da doença (BYOPATI, 2015; FAKHOURY, 2014; ADLER *et al*, 2011).

As questões ambientais envolvem fatores como parto por cesárea, medicamentos (antibióticos e anticoncepcionais), fumo e dieta. O primeiro contato do bebê com micro-organismos deve ocorrer naturalmente, através do parto normal; neste momento bactérias situadas ao longo do canal vaginal são passadas para o bebê e contribuem na formação do sistema imune. Quando o parto se dá por cesárea, o recém-nascido deixa de receber tais bactérias, que lhe são benéficas, e fica susceptível aos micro-organismos presentes no ambiente (LEY, 2006).

Alguns medicamentos parecem estar envolvidos na etiologia da DC, como os antibióticos por agirem diretamente na composição da microbiota, muitas vezes culminando no aumento de bactérias patogênicas em detrimento das benéficas, o que leva a um quadro de disbiose (definido como redução da biodiversidade bacteriana resultando em um número menor de bactérias com propriedades anti-inflamatórias em relação a indivíduos saudáveis).

Outro medicamento que parece estar envolvido na etiologia da doença é o contraceptivo oral; o mecanismo, ainda não muito claro, envolve o efeito do estrogênio no aumento da proliferação de macrófagos ou na promoção de isquemia microvascular no intestino (PONDER, 2013; LIVERANI, 2016; CORNISH, 2008).

O fumo é bastante estudado como fator de risco para o desenvolvimento de DC, embora os efeitos do hábito de fumar não sejam bem entendidos, há uma hipótese da influência da nicotina no aumento do estresse oxidativo. No que se refere a uma recidiva da doença, tornou-se significativa quando o consumo de cigarros superava 15 ao dia (HIGUCHI, 2012).

A ideia de que a dieta pode influenciar na microbiota é mostrada por vários autores (PONDER, 2013; ANANTHAKRISHNAN, 2013; DONNELLAN, 1013) e tal afirmativa foi reforçada por um estudo que examinou amostras de fezes, para comparar a microbiota de crianças europeias (CE), cuja dieta é tipicamente ocidental (rica em gordura e açúcar e pobre em fibras) com a de crianças pertencentes a uma vila rural na África (CA), cuja alimentação é baseada em cereais, vegetais e pobre em gordura. Mais de 94% dos micro-organismos encontrados nas fezes de ambos os grupos pertenciam aos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*; a diferença estava na proporção, CA continham maiores concentrações de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* em comparação com CE, mostrando que o tipo de alimentação pode moldar o microbioma (DE FILIPPO *et al*, 2010). Com relação à típica dieta ocidental, um estudo realizado no Japão, durante os anos de 1966 a 1985, sugeriu que a ocidentalização da dieta oriental asiática, composta por cereais, peixes e legumes, está associada com o aumento da incidência de DC, mostrando que o alto consumo de proteína animal, gordura e açúcar são fortes fatores de risco (SHODA, 1996).

PATOGENIA

As etapas do processo inflamatório na DC não estão bem descritas na literatura. No intestino humano coexistem, em equilíbrio, uma acentuada flora bacteriana separada, por uma única camada de células epiteliais, do tecido linfático, conhecido como GALT (*gut associated lymphoid tissue*). Este equilíbrio é mantido, em grande parte pela imunidade inata, cujas células, presentes na mucosa intestinal detectam moléculas associadas a microorganismos,

através de receptores, de 2 famílias: TLR (*toll-like receptor*) e NOD (*Nucleotide-binding oligomerization domain*) (PINHO, 2008)

O gene CARD15, codifica a proteína NOD 2. A proteína de NOD2 é um receptor de reconhecimento intracelular citosólico (*Cytosolic Pattern Recognition Receptor – PRR*) para peptidoglicanos (Muramyl Dipeptide – MDP), componentes da parede celular bacteriana e possui um papel importante na ativação das células do sistema imune. Esse gene funciona como sensor intracelular para infecção bacteriana por meio de peptidoglicanos de reconhecimento, desempenhando, desse modo, um papel importante na imunidade natural às bactérias patogênicas por meio de respostas pró-inflamatórias (liberação de citocinas IL-1beta e IL-6) e liberação de substâncias antimicrobianas que induzem autofagia bacteriana. Alterações genótípicas no NOD2 levam a uma resposta antibacteriana inadequada, como baixa produção de peptídeos antimicrobianos (AMP) pelas células de Paneth e alteração na cascata autofágica (BAMIAS, 2005; BOYAPATI, 2015).

Defeitos na autofagia levam à degradação de claudinas, proteínas constituintes das *Tight Junctions* (TJ), que fazem parte da barreira intestinal, facilitando a entrada de bactérias do lúmen para dentro do epitélio. Processo semelhante ocorre com uma alimentação pobre em fibras, levando a uma baixa produção de butirato, culminando em uma diminuição da expressão das TJ, facilitando assim também a entrada de patógenos. Em indivíduos saudáveis, o epitélio impede a passagem de agentes nocivos de maneira a proteger o intestino. As *Tight Junctions* estão na parte mais apical dos enterócitos e são estruturas dinâmicas que interagem a estímulos internos e externos como citocinas, resíduos alimentares além de bactérias comensais e patogênicas. Substâncias alimentares como: gordura saturada, etanol e gliadina (presente no glúten) podem atuar aumentando a permeabilidade das TJ. Por outro lado, fibras, aminoácidos (glutamina e triptofano) e vitaminas A e D diminuem a permeabilidade das TJ (SHIMIZU, 2010; XU, 2016; SANTIS, 2015).

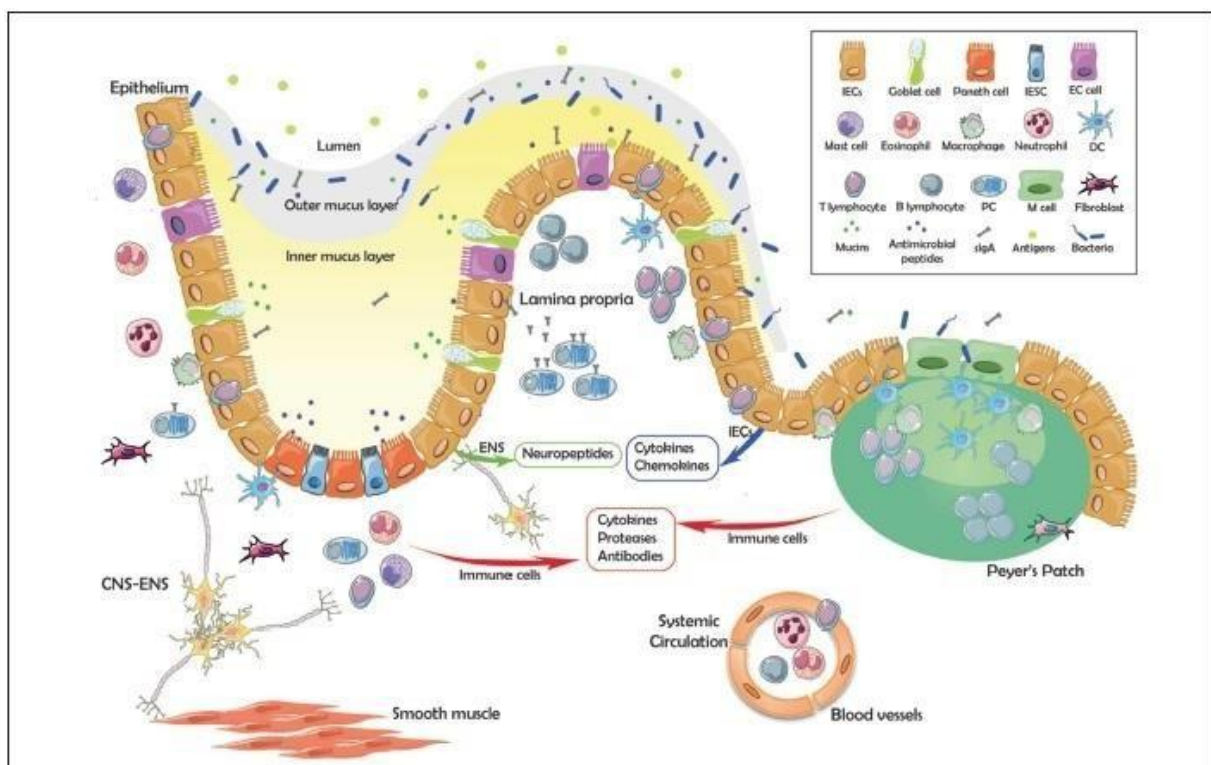
Com a entrada de bactérias na lâmina própria há a liberação de citocinas pelos macrófagos e linfócitos além da produção de radicais livres, gerando um quadro de inflamação intestinal. Na mucosa inflamada da DC há maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α). O desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias condicionará a intensidade e duração da resposta inflamatória (FERREIRA, 2010).

3 PROBIÓTICOS

BARREIRA INTESTINAL E MICROBIOTA

O intestino tem papel importante na digestão e absorção de nutrientes, assim como na manutenção do equilíbrio de funções metabólicas e imunes. A mucosa gastrointestinal é constantemente exposta a antígenos derivados da dieta e micro-organismos patogênicos, que podem causar danos ao tecido. Tanto no intestino delgado quanto no grosso, a mucosa consiste em duas camadas de muco, uma monocamada de células epiteliais capazes de absorver nutrientes e ao mesmo tempo evitar a entrada agentes nocivos e a lâmina própria. Esse epitélio intestinal faz uma interface entre o lúmen e a lâmina própria (ABRAHAM, 2011).

Figura 2 – Epitélio Intestinal

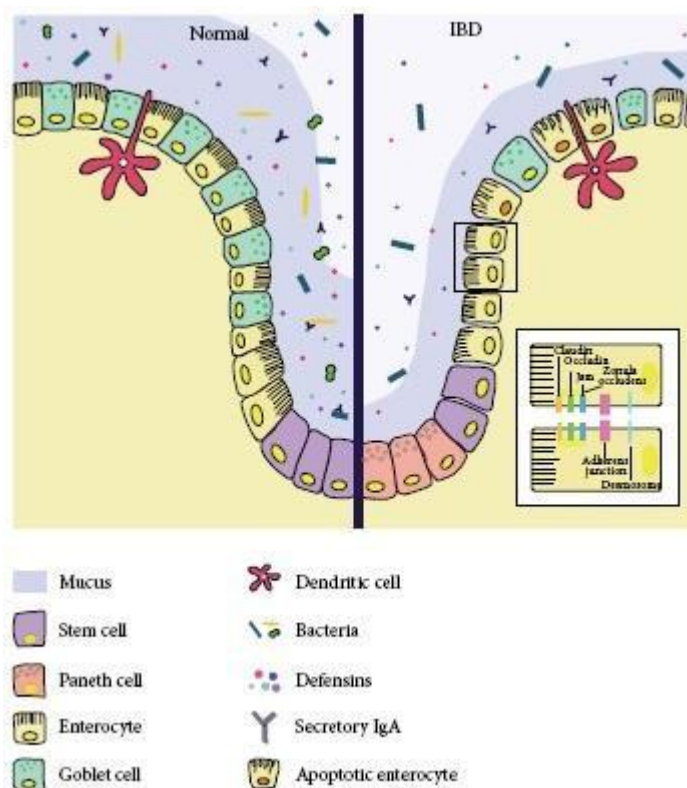


Fonte: Romero (2015, p. 687)

Coberto por camada de muco, o epitélio constitui a primeira barreira física e é composto por uma série de subtipos celulares: enterócitos (cerca de 80%), células calciformes (secretam mucina) e células de Paneth (secretam defensinas que são produtos antimicrobianos). Já na lâmina própria estão presentes as células do sistema imune como: macrófagos e linfócitos. (SANTIS, 2015)

A camada de muco, tecido epitelial, células da lâmina própria e microbiota compõem a chamada barreira intestinal. O muco é essencial para facilitar a passagem do quimo, proteger as células epiteliais da ação de enzimas digestivas presentes no lúmen e evitar a aderência de bactérias às células, evitando assim sua entrada na lâmina própria. No muco estão presentes imunoglobulina A, sintetizadas e secretadas por células da lâmina própria, e produtos antimicrobianos (que causam a lise de bactérias) secretados pelas células de Paneth. (ROMERO, 2015)

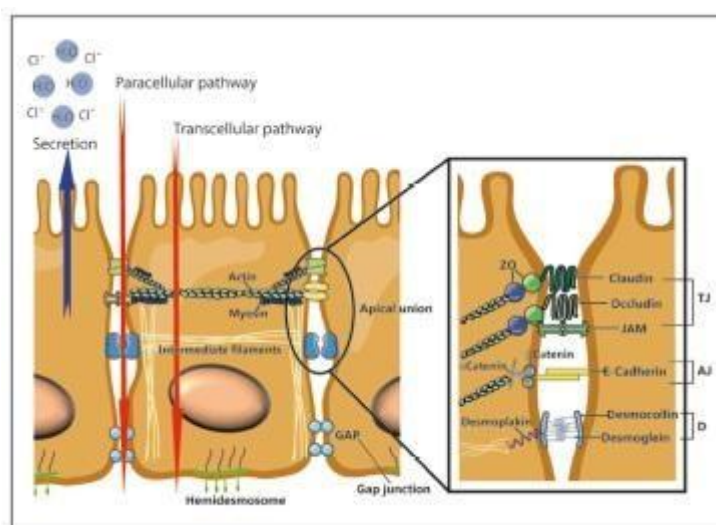
Figura 3 - Mucosa de indivíduo saudável e indivíduo com DII



Fonte: Michielan (2015, p. 2)

Na parte apical dos enterócitos há as *Tight Junctions* (TJ) formadas por proteínas transmembranas (claudinas, ocludinas) que fazem ligação entre os enterócitos e mantêm a barreira, limitando a difusão de íons e antígenos presentes no lúmen (micro-organismos e toxinas). Já na parte inferior dos enterócitos, há as junções GAP que fazem um canal de comunicação entre os citoplasmas das células vizinhas (BALDA, 2008).

Figura 4 - *Tight Junctions* e junções GAP



Fonte: Romero (2015, p. 688)

Quando há mudanças na estrutura da barreira, com aumento da permeabilidade intestinal, bactérias acabam entrando no tecido e uma resposta pró inflamatória é gerada pelas células do sistema imune. Em pacientes com Doença de Crohn são observadas alterações estruturais nas TJ culminando em aumento da permeabilidade (PRASAD, 2005).

Os nutrientes atuam aumentando ou diminuindo a permeabilidade das TJ. Glutamina, triptofano, vitamina D atuam aumentando a expressão das TJ e assim reduzindo a permeabilidade intestinal. Efeito similar é encontrado em dietas enriquecidas com probióticos que além de atuarem nas TJ, também influenciam o sistema imune a aumentar os níveis de produção e secreção de imunoglobulina A, pela lâmina própria, para camada de muco evitando a colonização bacteriana no epitélio (RINGEL, 2012).

A microbiota é um dos componentes da barreira intestinal que vai sendo formada através dos anos. Antes do parto o trato gastro intestinal (TGI) do bebê é completamente estéril; é durante a passagem pelo canal vaginal e pela amamentação que o bebê começa a formação da sua microbiota intestinal com os *bifidobacterium* (filo Actinobactéria) e *lactobacillus* (filo Firmicutes). Com o passar do tempo, a microbiota sofre mudanças na sua composição por influências como idade, sexo, estado de maturação da imunidade e fatores ambientais (HAAG, 2015).

Na fase adulta o indivíduo apresenta uma microbiota composta por bactérias, fungos e vírus que agem em cooperação com o hospedeiro em uma relação de simbiose. No que se refere às bactérias, o TGI é composto por mais de 1 trilhão, estimando 1000 espécies diferentes, sendo que os filos Firmicutes e Bacteroidetes representam cerca de 90% da composição (SCALDAFERRI, 2013).

Microbiota e hospedeiro possuem uma relação de simbiose, onde o indivíduo fornece nutrientes para as bactérias intestinais, que retribuem produzindo algumas vitaminas, modulando o sistema imune através da produção de imunoglobulina A (IgA) e mucina, participando da barreira intestinal e fermentando as fibras da dieta, com consequente produção de ácidos graxos de cadeia curta (butirato, acetato e propionato) que são fontes de energia para as células do colón (colonócitos). Desses ácidos graxos, o butirato tem sido o mais estudado, devido ao seu efeito na redução da expressão de citocinas pró inflamatórias (HAMER, 2008; WOUTERS, 2012).

PROBIÓTICOS

Louis Pasteur identificou que bactérias e leveduras são responsáveis pelo processo de fermentação, mas não relacionou esses micro-organismos com efeitos benéficos à saúde. Em 1905, Elie Metchnikoff, que trabalhou com Pasteur, ganhou o prêmio Nobel de Medicina por ter associado a longevidade da população da Bulgária à ingestão de *Lactobacillus* usados na fermentação de iogurtes que esse povo consumia e pela presença de tais bactérias no cólon. Metchnikoff concluiu que tais micro-organismos faziam bem à saúde e eram capazes de digerir compostos não usuais, como acontece com animais ruminantes que se alimentam com gramíneas (BARNETT, 2000).

Em 1930, na Faculdade de Medicina da Universidade de Kyoto, no Japão, o microbiologista Minoru Shirota, isolou cepas de *Lactobacillus* presentes no intestino de indivíduos saudáveis e observou através da administração oral, de leite fermentado, que tais cepas eram resistentes à ação do ácido clorídrico e de sais biliares, conseguindo chegar até o cólon. Tais cepas receberam o nome de *Lactobacillus casei Shirota*. Ele as utilizou no desenvolvimento de fermentação do leite e testou os efeitos desse leite fermentado em pacientes. Posteriormente, em 1935, introduziu seus produtos no mercado, pela companhia Yakult Honsha, com o nome de Yakult (FARNWORTH, 2003).

Em 2001, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação junto com a Organização Mundial da Saúde definiram o termo “probiótico” como “microrganismos vivos que quando administrados em quantidade adequada conferem efeitos benéficos à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2001)

Os micro-organismos usados como probióticos são de diferentes tipos como bactérias e leveduras. No grupo das bactérias há as cepas da espécie *Lactobacillus: acidophilus, sporogenes, plantarum, rhamnosum, delbrueck, reuteri, fermentum, lactus, cellobiosus, brevis, casei, farciminis, paracasei, gasseri, crispatus*; espécie *Bifidobacterium: bifidum, infantis, adolescentis, longum, thermophilum, breve, lactis, animalis*; espécie *Streptococcus: lactis, cremoris, alivarius, intermedius, thermophilis, diacetyllactis*; espécie *Leuconostoc mesenteroides*; espécie *Pediococcus*; espécie *Propionibacterium*; espécie *Bacillus*; espécie *Enterococcus*; espécie *Enterococcus faecium*. No grupo das leveduras há *Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Candida pintolopesii* e *Saccharomyces boulardii*. (REID, 2003; EWASCHUK, 2006)

A palavra probiótico significa “pró-vida” e é o oposto de antibiótico “contra a vida”. Uma microbiota intestinal desbalanceada, com predomínio de micro-organismos patogênicos, leva a alterações como diarreia associada a infecções ou ao uso de antibióticos. Dessa forma, a administração de probióticos torna-se uma terapia para reverter esse quadro de disbiose. Os *lactobacillus* e *bifidobacterium* acabam sendo as bactérias mais frequentemente administradas em suplementos para essa finalidade (SAAD, 2006).

Um probiótico eficiente possui resistência ao ácido clorídrico, à bile e às enzimas pancreáticas e digestivas; tem capacidade de aderir às células da mucosa intestinal; velocidade

de crescimento elevada; produção de substâncias antimicrobianas contra as bactérias patogênicas e ausência de translocação (BROWN, 2004).

O modo de ação dos probióticos se dá pela exclusão competitiva com microorganismos patogênicos por nutrientes, impedindo assim, a ação destes. Quando há uma alteração da microbiota com um aumento de organismos patogênicos os problemas começam a aparecer e há o quadro de disbiose. Ao se administrar probióticos, estes ficarão em maior número podendo competir com os patógenos, para assim melhorar a saúde do intestino. As bactérias benéficas atuam na acidificação do lúmen intestinal, secretando substâncias (ácido láctico e acético) que inibem o crescimento de tais agentes nocivos (GANESH, 2012).

Como estão sendo uma opção de terapia nas DII é preciso determinar quais cepas têm melhor eficácia e se são mais efetivas sozinhas ou em conjunto com outros probióticos (STOIDS, 2011).

4. PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE CROHN

De acordo com os estudos já citados, há evidências de que bactérias patogênicas estão envolvidas na indução da inflamação na Doença de Crohn. Sendo assim, a eliminação desses micro-organismos pode ser considerado manejo terapêutico nesta doença.

Um ensaio clínico, desenhado com o objetivo de avaliar a eficácia da levedura *Saccharomyces boulardii* no tratamento de remissão da DC, randomizou, em 2 grupos, 32 indivíduos adultos, em remissão da DC há, no mínimo, três meses: grupo intervenção (mesalásina 1g 2x/dia + *Saccharomyces boulardii* 1g, 1x/dia); grupo placebo (mesalásina 1g, 3x/dia). Ao final de seis meses foi observado recidiva da doença em 37,5% dos indivíduos do grupo placebo (n=6) e em 6,25% do grupo intervenção (n=1). Os autores concluíram que *Saccharomyces boulardii* foi eficaz no tratamento de manutenção da remissão da DC (GUSLANDI, 2000).

Resultado diferente foi observado em um estudo que randomizou 165 indivíduos, maiores de 18 anos, que estavam em remissão da DC há, no mínimo, quatro semanas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da *Saccharomyces boulardii* na remissão da doença. O estudo durou 52 semanas e todos os participantes suspenderam o tratamento medicamentoso 12 semanas antes da intervenção. O grupo intervenção (n=84) recebeu cápsulas de *Saccharomyces boulardii* 1g, uma vez ao dia, enquanto que o grupo placebo (n=79) recebeu um preparado de 1g, uma vez ao dia. Os participantes eram acompanhados a cada 12 semanas para avaliar a percentagem de recidiva. Ao final do período de acompanhamento, 47,5% indivíduos do grupo intervenção apresentaram recidiva da DC versus 53,2% do grupo placebo. O tempo médio de recidiva não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos: 40,7 semanas no grupo intervenção e 39 semanas no grupo placebo. Os autores concluíram que a administração da levedura falhou em mostrar eficácia na remissão no período de um ano de estudo (BOURREILLE, 2013).

Estudos têm mostrado que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Porphyromonas* e *Bacteroidetes* são as bactérias mais comuns no cólon de indivíduos saudáveis. (IANNITTI, 2010; MARCHESI, 2015) Em contrapartida, pacientes com doença inflamatória intestinal têm uma redução nessa biodiversidade, especialmente nos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (FRANK, 2011; SPOR, 2011).

Em 2015, um estudo randomizado, duplo cego analisou o efeito de probióticos, na microbiota de pacientes com DII. Foram estudados 210 indivíduos em período de remissão da doença, sendo 198 com RCU e 22 com DC. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, intervenção, (n=105) e Grupo B, placebo, (n=105). Além disso, 95 voluntários saudáveis, sem histórico de DII, foram convidados a participar sendo então designados como Grupo Controle. Ambos os grupos, A e B, receberam iogurtes de 250g com 1,5% de gordura. O iogurte do grupo A (intervenção) continha 10^6 CFU (500mg) de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* em cada grama de iogurte. Cada participante do estudo deveria ingerir um pote de 250g de iogurte/dia, durante oito semanas. Para avaliar a composição da microbiota antes e depois da intervenção, foram coletadas amostras de fezes de todos os participantes. Ao analisar os resultados, os autores encontraram aumento significativo no número de *Lactobacillus*, *bifidobacterium* e *bacteriodetes* nas fezes do grupo A em relação ao grupo B e uma semelhança na quantidade ao comparar as fezes do grupo A com as do grupo controle (indivíduos saudáveis). Isso ocorreu, provavelmente, pela ingestão de iogurte probiótico pelo grupo A. Os autores sugerem ser esta uma alternativa terapêutica, para pacientes com DII (SHADNOUSH, 2015).

Um estudo randomizado com 45 indivíduos (com DC) adultos, utilizou a cepa *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) para avaliar o efeito desse probiótico na terapia de manutenção da remissão em pacientes com ressecção de intestino. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo intervenção (n=23) recebeu envelopes de 600mg de LGG para consumir dois envelopes/dia; o grupo placebo (n= 22) recebeu envelopes que continham 2,060mg de maltodextrina e 400mg de sorbitol, os participantes consumiam, também, dois envelopes por dia. O estudo durou 52 semanas (13 meses). Chegaram ao final do estudo 18 participantes no grupo intervenção, e 19 no grupo placebo com permanência de remissão em 6 *versus* 11 respectivamente. Os autores consideram que, devido ao pequeno número de participantes, mais estudos randomizados devem ser realizados para avaliar a real eficácia do LGG na remissão pós-operatória de pacientes com DC (PRANTERA, 2002).

Seguindo essa linha de estudos, no período pós-cirurgia de ressecção intestinal, Marteau *et al.*(2006) estudaram *Lactobacillus johnsonii*(LA1) na prevenção de recidiva em pacientes com DC com 21 dias de pós-ressecção intestinal. Foi realizado um estudo randomizado, duplo cego em que os pacientes receberiam *Lactobacillus johnsonii* 400mg/dia (n = 48) ou placebo (n = 50) por seis meses. Nenhuma medicação foi administrada no período do estudo. Terminaram o estudo 43 indivíduos no grupo intervenção e 47 no grupo placebo.

Após seis meses de acompanhamento, foi realizado exame de colonoscopia que mostrou a recidiva da doença em 49% (n=21) no grupo intervenção e 64% (n=30) no grupo placebo. Os autores concluíram que o probiótico LA1 não é eficaz na manutenção da remissão.

Um estudo similar foi realizado por Van Gossum *et al.* (2007) que randomizaram 70 pacientes que realizaram ressecção ileocecal. O grupo intervenção (n=34) recebeu *Lactobacillus johnsonii* LA1 (um sachê de 2g/dia). O grupo placebo (n=36) recebeu maltodextrina (um sachê de 2g/dia), por 12 semanas. O objetivo do estudo era analisar o efeito do probiótico na remissão após os três meses. Foi observada uma recidiva em 15% dos indivíduos no grupo intervenção e 13,5% no grupo placebo. Há estudos mostrando a grande probabilidade de recidiva da doença no local da ressecção, como o estudo de Rutgeerts *et al.* (1990), que observaram a recidiva da doença em 73% dos pacientes estudados após um ano de cirurgia de ressecção, indicando que a recidiva nesses pacientes é alta e que não tem relação com a utilização de probióticos.

Ao analisar os estudos de Guslandi, Prantera, Marteau dentre outros, Fujimori *et al* (2006) sugerem que a dosagem utilizada de probióticos por esses pesquisadores, em seus estudos, é relativamente pequena, e que talvez por isso não tenham conseguido o resultado positivo que esperavam. A partir desta linha de raciocínio, Fujimori *et al* realizaram um estudo utilizando altas dosagens da combinação de cepas diferentes de probióticos, em conjunto com prebióticos; para isso foram selecionados 10 indivíduos com DC em fase ativa que receberam, por via oral, 1x/dia, um combinado de 3 probióticos (3g de *Bififobacterium breve*, 1,5g de *Bifidobacterium logum* e 3g de *Lactobacillus casei shirota*). Junto com os probióticos, os indivíduos receberam 3,3g de prebiótico *psyllium* para ser dissolvido em 100ml de água e consumido três vezes ao dia (9,9g/dia). A intervenção durou 13 meses e seis pacientes entraram em remissão. Os demais pacientes não obtiveram remissão, todavia foi observado diminuição dos sintomas como diarreia e dores abdominais com a utilização do simbiótico. Os autores concluíram que altas doses do simbiótico é seguro e eficiente para o tratamento e indução da remissão da DC.

Estudos como o de Louis & Flint (2009) têm mostrado que bactérias produtoras de butirato, como *Clostridium coccoides*, encontradas em fezes de indivíduos saudáveis, são majoritariamente anaeróbias e pertencentes ao filo *Firmicutes* e, que a queda no número desses microrganismos, tem sido reportada em pessoas com DII (TAKAISHI, 2008). Em 2008, Eeckhaut *et al.*(2008) realizaram um estudo no qual isolaram, de frangos grelhados, bactérias produtoras de butirato pertencentes do subgrupo *Clostridium coccoides* do filo firmicutes o qual deram o nome de *Butyricoccus pullicaecorum* (*Butyricoccus* = bactérias em forma de *coccus* que produzem butirato; *Pullicaecorum* = do ceco de frangos).

Em outro estudo Eeckhaut *et al* (2013) analisaram a presença de *Butyricoccus pullicaecorum* em fezes de pacientes com DC e de indivíduos saudáveis. No mesmo estudo, também avaliaram o efeito da administração oral dessa bactéria em suprimir a inflamação em modelos de ratos Wistar induzidos a ter colite. Foram coletadas fezes de indivíduos saudáveis (n = 88) e com DC (n = 51; sendo 24 em fase ativa e 27 em remissão). O número de bactérias pertencentes ao subgrupo *Butyricoccus* foi maior nos pacientes em remissão *versus* os de fase ativa da doença. Em contrapartida os indivíduos saudáveis apresentaram um número maior de *Butyricoccus* em relação aos indivíduos em remissão. Na parte do estudo, envolvendo os ratos Wistar, estes foram randomizados e divididos em grupos três grupos de dez animais. Grupo colite intervenção (n=10), grupo colite placebo (n=10) e grupo controle (n=10). Somente no grupo intervenção foram administrados 100mg de *Butyricoccus pullicaecorum* por sete dias. Ao realizar as análises, foi identificado efeito anti-inflamatório no grupo intervenção pela redução de peso do cólon comparado com o cólon inflamado do grupo colite placebo, além de recuperação da estrutura do epitélio intestinal. A inflamação induzida nos dois grupos colite foi caracterizada pelo aumento dos níveis de TNF alfa e IL-12. O grupo tratado com *Butyricoccus pullicaecorum* teve redução dessas citocinas inflamatórias a níveis comparáveis com o grupo controle. Com esses achados em ratos Wistar, os autores sugerem que o potencial benéfico do *Butyricoccus pullicaecorum* pode reduzir a severidade da inflamação em pacientes com DC.

Todavia, para um probiótico, que é ingerido via oral, ter efeito, ele precisa ser adaptável às mudanças de pH presentes em todo trato digestivo. Nesse sentido, um estudo realizado por Geirnaert (2014) avaliou se a cepa do *Butyricoccus pullicaecorum* seria tolerada em ambientes ácidos como o estômago e se seria capaz de exercer papel anti-inflamatório no intestino. Para isso, avaliaram atividade desta cepa *in vitro*, em pH 2 e 3,

(simulando o ambiente estomacal) e pH 6,5 (simulando o ambiente intestinal). O *Butyricoccus pullicaecorum* se manteve metabolicamente ativo nos dois ambientes, com produção de butirato ao atingir o intestino. Esse foi um dos primeiros estudos a analisar a tolerância metabólica dessa cepa que parece ter um grande potencial para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais como Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia de utilização dos probióticos gerou resultados conflitantes nos estudos devido ao tempo de intervenção, quantidade de pessoas estudadas, dosagem utilizada, micro-organismo administrado e atuação isolada ou em conjunto (através de medicação, prebióticos e/ou outro probiótico). Nas bases de dados utilizadas para pesquisa como *Pubmed* e *Scielo* existem muitas revisões falando da ineficácia dos probióticos na manutenção da remissão, todavia, ao ler tais artigos, inclusive revisões mais atuais, de 2014, todas citam os mesmos estudos presentes nesse trabalho, que de certa maneira estão ultrapassados por serem do início dos anos 2000. Além disso, muitos dos estudos utilizados nas revisões são feitos com pacientes que realizaram ressecção intestinal, e já foi visto que pessoas que são submetidas ao processo cirúrgico têm maiores chances de ter recidiva no local da ressecção. Sendo assim, há a necessidade de mais estudos serem realizados e em pacientes que não realizaram cirurgia, para não ocorrer esse viés na pesquisa.

O estudo que utilizou o anti-inflamatório mesalazina 1g 2x/dia + *Saccharomyces boulardii* 1g, 1x/dia no período de 6 meses de estudo mostrou resultados promissores na remissão. A cepa de *Butyricoccus pullicaecorum* mostra-se como sendo um forte candidato a probiótico, já que seu efeito foi benéfico no estudo com modelos de ratos Wistar, isso significa que há a necessidade de serem realizados estudos em humanos com a administração de tal probiótico. O artigo que fez utilização do simbiótico com altas doses de três cepas diferentes para indução da remissão obteve resultados positivos. Sendo assim, novos estudos de intervenção precisam ser realizados. De uma maneira geral os artigos mostram que probióticos “quando administrado em doses adequadas, trazem benefício ao hospedeiro” Essa definição de probióticos pela FAO/WHO deve ser aplicada também aos pacientes com DII, ou seja, se algum probiótico não se mostrou eficaz, talvez não tenha tido o resultado esperado porque a dose administrada e/ou o tempo de intervenção não tenha sido adequado. O mesmo micro-organismo precisa ser testado em doses diferentes, talvez concomitante com demais alternativas, ou então o período de tempo precise ser ajustado.

Uma falha encontrada em muitos artigos é que a grande maioria não esclarece a forma de administração do micro-organismo (cápsulas, liofilizado, inserido em leite fermentado), sendo assim fica difícil de descrever qual a melhor maneira de indicar para o paciente ingerir. Um artigo fez uma pesquisa com gastroenterologistas para saber se eles indicavam

probióticos para seus pacientes, qual forma e por quanto tempo. A grande maioria não respondeu qual forma, justificando que a própria literatura não mostra que meio de administração é o mais eficaz; e quanto ao tempo de utilização muitos responderam “Enquanto se sentir bem....”. A título de curiosidade esse artigo mostra a grande falha que há nas pesquisas com probióticos. O benefício existe, todavia é preciso ir atrás das respostas que farão a diferença nas futuras novas revisões sobre esse assunto.

REFERÊNCIA

ABRAHAM, C; MEDZHITOV, R. Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Disease . **Gastroenterology**. v. 140, p. 1729-1737, 2011.

ADLER, J. *et al.* The Prognostic Power of the NOD2 Genotype for Complicated Crohn ' s Disease: A Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 19, p. 1-14, 2011.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 367-374, 2013.

BALDA, M. S; MATTER, K. Tight junctions at a glance. **Journal of Cell Science**. v. 121, p. 3677-3682, 2008.

BAMIAS, G. *et al.* New Concepts in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. **American College of Physicians**, v. 143, p. 895-904, 2005.

BARNETT, J. A. A history of research on yeasts 2: Louis Pasteur and his contemporaries. **Yeast**. v,16, p.755-771, 2000.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **Lancet**, v. 380, p. 1590–1605. 2012.

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

BOURREILLE, A. *et al.* *Saccharomyces boulardii* Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**.v. 11, p. 982 – 987. 2013.

BOYAPATI, R; SATSANGI, J; HO, G. Pathogenesis of Crohn's disease. **Prime Reports**, v. 7, p. 1-18. 2015.

BROWN, A. C; VALIERE, A. Probiotics and Medical Nutrition Therapy. **Nutr Clin Care**. v, 7, p. 56-68, 2004.

BURGOS, M. G. P. de A. *et al.* Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional?. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 23, p. 184-9. 2008.

CAMPOS, F. G; KOTZE, P. G. Burrill Bernard Crohn (1884-1983): The Man Behind The Disease. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 26, p. 253 – 255, 2013.

CORNISH, JA. et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 103, p. 2394–2400, 2008.

COTTONE, M. et al. Relationship Between Site of Disease and Familial Occurrence in Crohn's Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 42, p. 129-132, 1997.

DE FILIPPO, C. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **PNAS**, v. 107, p. 14691–14696, 2010.

DONNELLAN, C. F; YANN, L. H; LAL, S. Nutritional management of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, p. 231-242, 2013.

EECKHAUT, V. et al. *Butyricoccus pullicaecorum* gen. nov., sp. nov., an anaerobic, butyrate-producing bacterium isolated from the caecal content of a broiler chicken. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 58, p. 2799-2802, 2008.

EECKHAUT, V. et al. *Butyricoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 62, p. 1745-1752, 2013.

EWASCHUK, J. B; DIELEMAN, L. A. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**. v. 12, p. 5941- 5950. 2006.

Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 2002. Available at: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>. (ACESSADO 05 de maio 2016.)

FAKHOURY, M. et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. **Journal of Inflammation Research**, v. 7, p. 113-120. 2014.

FARNWORTH, E. Handbook of fermented foods. Editora CRC, 2003.

FERREIRA, A. A. et al. Papel do sistema imune e atuação dos probióticos na Doença de Crohn. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v. 14, p. 171-177, 2010.

FRANK, D. N. et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, p. 1-12, 2011.

FREEMAN, H. J; HERSHFIELD, N. B. Anticipation in an Indo-Canadian family with Crohn's disease. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, p. 695-698, 2001.

FUJIMORI, S. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22. P, 1199–1204, 2006.

GANESH R. *et al.* Probiotics for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Curr Gastroenterol Rep**. v. 14, 2012.

GEIRNAERT, A. *et al.* *Butyricoccus pullicaecorum*, a butyrate producer with probiotic potential, is intrinsically tolerant to stomach and small intestine conditions. **Anaerobe**, v. 30, p. 70-74, 2014.

GOSSUM, V. et al. Multicenter Randomized-controlled Clinical Trial of Probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on Early Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease after Ileo-caecal Resection. **Gut**, v. 13, 2007.

GUSLANDI, M. et al. *Saccharomyces boulardii* in Maintenance Treatment of Crohn's Disease. **Digestive Diseases and Sciences**. v. 45, p. 1462 – 1464, 2000.

HA, F.; KHALIL, H. Crohn's disease: a clinical update. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 8, p. 352-359, 2015.

HAAG, L.M; SIEGMUND, B. Intestinal microbiota and the innate immune system – a crosstalk in Crohn's disease pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015.

HAMER, H. M. et al. The role of butyrate on colonic function. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, p. 104-119, 2008.

HIGUCHI, L. M. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, p. 1399–1406, 2012.

IANNITTI, T; PALMIERI, B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 29, p. 701 – 725, 2010.

KIRSNER, J. B. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 1, p. 1-9, 1995.

LANGHOLZ, E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 3, p. 77-86, 2010.

LEY, RE; PETERSON, DA; GORDON, JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell**, v. 124, p.837-848, 2006.

LIVERANI, E. *et al.* How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, p. 1017-1033, 2016.

LOUIS, P; FLINT, H. J. Diversity,metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. **FEMS Microbiology Letters**, v. 294, p. 1-8, 2009.

MARCHESI, J. R. *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**, v. 0, p. 1-10, 2015.

MARTEAU, P. *et al.* Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID Trial. **Gut**, v. 55, p. 842–847, 2006.

MATRICON, J; BARNICH, N; ARDID, D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Landes Bioscience**, v. 1, p. 299-309, 2010.

MICHIELAN, A.; D'INCA, R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. **Hindawy**, p. 1-11. 2015.

MOLODECKY N.A. *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 142, p. 46 –54, 2012.

OOI, C. J. *et al.* Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, p. 45–55, 2016.

PINHO, M. A Biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, p. 119- 123, 2008.

PONDER, A.; LONG, M. D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. **Clinical Epidemiology**, v. 5, p. 237-247, julho. 2013.

PRANTERA, C. et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. **Gut**. v. 51, p. 405-409, 2002.

PRASAD, S. et al. Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. **Laboratory Investigation**. v. 85, 2005.

REID, G. et al. 2003. New scientific paradigms for Probiotics and prebiotics. **J. Clin. Gastroenterol**. v. 37, 2003.

RINGEL, Y; QUIGLEY, E. M; LIN, H .C. Using probiotics in gastrointestinal disorders. **Am J Gastroenterol Suppl**, v.1, 2012

ROMERO, E. S. *et al.* The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 107, 2015.

RUTGEERTS, P. et al. Predictability of the of Crohn's Disease Postoperative Course. **American Gastroenterological Association**, 1990.

SAAD, S. M. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, 2006.

SANTIS, S. *et al.* Nutritional Keys for intestinal Barrier Modulation. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015.

SCALDAFERRI, F. *et al.* Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility. **Hindawi Publishing Corporation**, p. 1-9, 2013

SHADNOUSH, M. et al. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. **Korean Journal of Gastroenterology**, v. 65, p. 215 – 221, 2015.

SHIMIZU, M. Interaction between food substances and the intestinal epithelium. **Japan Society for Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry**, v. 74, 2010.

SHODA, R. et al. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: Increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, 1996.

SOUZA, M.; BELASCO, A. G.; NASCIMENTO, J. E. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, 2008.

SOUZA, M. *et al.* Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, p. 98-105, 2002.

SPOR, A.; KOREN, O.; LEY, R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, p. 279-290, 2011.

STOJIDIS, C. N. *et al.* Potential benefits of pro- and prebiotics on intestinal mucosal immunity and intestinal barrier in short bowel syndrome. **Nutrition Research Reviews**, v. 24, 2011.

TAKAISHI, H. et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 298, p. 463-472, 2008.

TAMBOLI, C. P. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 53, p. 1-4, 2004.

TSIRONI, E. et al. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. **American Journal of Gastroenterology**, v. 99, p. 1749 – 1755, 2004.

VICTORIA CR, SASSAK LY, NUNES HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 46, 2009.

XU, C. M . et al. Effect of tight junction protein of intestinal epithelium and permeability of colonic mucosa in pathogenesis of injured colonic barrier during chronic recovery stage of rats with inflammatory bowel disease. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9 , 2016.

WOUTERS, T; DORÉ, J; LEPAGE, P. Does Our Food (Environment) Change Our Gut Microbiome ('In-Vironment'):A Potential Role for Inflammatory Bowel Disease. **Digestive Diseases**, v. 30, 2012.