

EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

EFFECTS OF THE USE OF PROBIOTICS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

Suelyne Rodrigues de Morais*  ; Moema de Souza Santana¹ 

¹ Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), R. Pastor Samuel Munguba, 1290 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-372. Fortaleza, CE, Brasil

*Endereço para correspondência:

Suelyne Rodrigues de Morais
Rua Castanhal, 59
Fortaleza, CE, Brasil
suelyne_rodrigues@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 19 de março de 2023
Aceite a 30 de dezembro de 2023

RESUMO

OBJETIVOS: Demonstrar os efeitos do uso de probióticos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

METODOLOGIA: Revisão integrativa em que os artigos foram selecionados utilizando as bases de dados U.S. *National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e Biblioteca Virtual em saúde (Bireme), por meio das seguintes palavras-chave: probiótico (*probiotic*); doença inflamatória intestinal (*inflammatory bowel disease*) ou doença de Crohn (*Crohn's disease*) ou Colite ulcerosa (*ulcerative colitis*). Foram selecionados estudos publicados entre 2012 e 2022, tendo sido encontrados 258 estudos inicialmente. Foram excluídos: 219 estudos que não eram adequados de acordo com a temática, após leitura dos resumos, foram excluídos mais 24 estudos. Ao final, foram excluídos mais 4 estudos que não estavam disponíveis na íntegra, resultando em onze estudos.

RESULTADOS: Dentre os estudos analisados, foi encontrado que a suplementação com probióticos em pacientes com doença inflamatória intestinal pode reduzir os níveis de citocinas inflamatórias, melhorar a composição da microbiota intestinal, além de poder proporcionar menores taxas de recaída da doença. Apesar disso, salienta-se que alguns estudos apresentam amostras pequenas e baixo tempo de intervenção, sendo necessário maior período para se observar o efeito do uso a longo prazo.

CONCLUSÕES: Apesar de vários estudos terem demonstrado que a suplementação com probióticos apresenta benefícios para pacientes com doenças inflamatórias intestinais, mais estudos a longo prazo são necessários para verificar a eficácia e a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais com diferentes estirpes e dosagens de suplementação.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Crohn, Probiótico, Retocolite ulcerativa

ABSTRACT

OBJECTIVES: To demonstrate the effects of using probiotics in patients with inflammatory bowel diseases.

METHODOLOGY: A integrative review in which articles were selected using the US National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Virtual Health Library (Bireme) databases, using the following keywords: probiotic; inflammatory bowel disease or Crohn's disease or ulcerative colitis. Works between the years 2012 to 2022 were selected. Initially, 258 studies were found. We excluded: 219 studies that deviated from the theme, after reading the abstracts, 24 more studies were excluded. In the end, 4 more studies that were not available in full were excluded, resulting in eleven studies.

RESULTS: Among the studies analyzed, it was found that probiotic supplementation in patients with inflammatory bowel disease can reduce the levels of inflammatory cytokines, improve the composition of the intestinal microbiota, in addition to being able to provide lower rates of disease relapse. Despite this, it should be noted that some studies present small samples and low intervention time, requiring a longer period to observe the effect of long-term use.

CONCLUSIONS: Although several studies have shown that probiotic supplementation has benefits for patients with inflammatory bowel diseases, more long-term studies are needed to verify the effectiveness and the possibility of side effects with different strains and supplementation dosages.

KEYWORDS

Crohn's disease, Probiotic, Ulcerative colitis

INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são doenças inflamatórias crônicas, e as causas para o seu desenvolvimento são desconhecidas. Acredita-se que as DII surjam da interação de diversos fatores, podendo ser citados os ambientais, genéticos, microbianos e imunológicos. As DII são divididas em dois tipos principais

de enfermidades, a Doença de Crohn (DC) e a Colite ulcerosa (CU) (1, 2).

A DC é caracterizada por um processo inflamatório subagudo ou crônico, com formação de granulomas. A DC pode evoluir de forma crônica, progressiva e contínua, ou com crises intermitentes, alternadas com fases de remissão com duração variável e pode acometer qualquer parte do

trato gastrointestinal. As lesões são transmuralis e, frequentemente, não contíguas, intercalando áreas doentes com outras saudáveis (3). Já a CU é caracterizada por um processo inflamatório crônico, limitado à camada mucosa do cólon, podendo iniciar-se a partir do reto distal e atingir todo o cólon. Geralmente, acomete a região de forma contínua, sem áreas livres do processo inflamatório, com clara diferenciação das áreas acometidas em relação às áreas saudáveis adjacentes (4).

O tratamento convencional das DII é feito com o uso de corticoides, derivados salicílicos, imunossuppressores e com fármacos imunobiológicos (5). Outra estratégia para o tratamento das DII que vem sendo estudada refere-se ao uso de probióticos, que são microrganismos vivos que promovem o equilíbrio da microbiota intestinal, quando administrado em quantidades adequadas, conferindo benefícios à saúde (6).

O uso de probióticos na DII tem sido discutido como uma estratégia plausível na tentativa de equilibrar a microbiota intestinal, o que pode contribuir para a terapia medicamentosa, pois estudos demonstram haver um efeito sinérgico entre medicamentos anti-inflamatórios utilizados para o tratamento e os probióticos (7-9). Sabe-se que o uso dos probióticos auxilia a manter a remissão da doença, sugerindo-se que a suplementação adequada de probióticos causa uma melhora do sistema imunológico em indivíduos portadores dessas doenças, o que pode promover melhora na qualidade de vida desses pacientes (7, 10). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi demonstrar através de uma revisão os efeitos do uso de probióticos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica, que se baseia em estudos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas consideradas relevantes, contribuindo também como suporte teórico e prático para a análise da pesquisa bibliográfica classificatória (9). Primeiro, identificou-se o tema e a seleção da hipótese ou questão de pesquisa; em seguida, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão de estudos/amostragem; a partir disso, foram definidas as informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; logo após, os estudos incluídos foram avaliados e os resultados interpretados; e, por fim, organizou-se a apresentação dos dados da revisão/síntese do conhecimento.

Os artigos foram selecionados utilizando as bases de dados *U.S. National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Biblioteca Virtual em saúde (Bireme), por meio das seguintes palavras-chave: probiótico (*probiotic*); doença inflamatória intestinal (*inflammatory bowel disease*) ou doença de Crohn (*Crohn's disease*) ou colite ulcerosa (*ulcerative colitis*). Para orientar este estudo, elaborou-se a seguinte questão: "O uso de probióticos apresenta benefícios em indivíduos com doença inflamatória intestinal?", de acordo com os seguintes critérios de inclusão: que mencionassem o uso de probiótico em indivíduos com doença inflamatória intestinal, que foram indexados nas bases de dados, que foram publicadas em português, inglês ou espanhol entre 2012 e 2022 e estavam disponíveis na íntegra. Todos os artigos com acesso restrito e revisão da literatura foram excluídos. Também foram excluídos estudos que não descreviam o protocolo utilizado, aqueles que utilizavam probióticos em conjunto com outras substâncias isoladas. Após a utilização das bases de dados para pesquisa, inicialmente, foram encontrados 258 estudos com os termos de busca. Utilizou-se o instrumento de exclusão do estudo, não apresentando aqueles que não atendiam aos critérios estabelecidos. Em seguida, para dar continuidade à seleção, os títulos foram lidos e excluídos 219 artigos, restando 39 estudos.

Posteriormente, procedeu-se à leitura dos respectivos resumos, a fim de verificar a adequação do estudo à principal questão levantada para investigação. Nesta fase, foram excluídos 24 estudos, resultando em 15 estudos. Depois disso, 4 estudos foram excluídos por não disponibilizarem gratuitamente a obra na íntegra. Ao final da pesquisa, foram avaliados 11 estudos. Assim, apenas 11 estudos preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Para a extração dos dados dos artigos incluídos, foram investigadas sua identificação, características do método abordado nos estudos, avaliação do rigor metodológico, intervenções estudadas e resultados encontrados. A apresentação dos dados e a discussão foram feitas de forma descritiva, permitindo a aplicabilidade desta revisão na prática da suplementação probiótica em doenças inflamatórias intestinais. Os artigos incluídos neste estudo são apresentados na Tabela 1.

RESULTADOS

No presente trabalho, foram observados onze estudos que fizeram o uso de probióticos em pacientes com DC ou CU. Em relação à idade dos participantes, dos estudos apresentados, observou-se que o estudo de Fedorak (2015) avaliou pacientes maiores de 16 anos; os estudos 1, 3, 4, 6, 10 e 11 fizeram suplementação probiótica em adultos (12, 14, 15, 17, 21 e 22) e quatro estudos avaliaram adultos e idosos (16, 18-20). Em relação ao tamanho da amostra, seis estudos analisaram uma amostra inferior a 100 participantes (15-17, 20-22), enquanto os outros cinco estudos apresentavam amostra superior a 100 indivíduos (12-14, 18, 19).

Dos estudos analisados, os estudos 1 e 2 avaliaram somente pacientes com DC (12, 13); enquanto os estudos 4, 5, 6, 7 e 11 avaliaram somente pacientes com CU (15-18, 22) e os estudos 3, 8, 9 e 10 analisaram tanto pacientes com DC como pacientes com CU (14, 19-21).

Para uma melhor comparação entre os estudos avaliados, os resultados dos estudos que investigaram os efeitos do uso de probióticos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais estão descritos na Tabela 1.

Probióticos e a Relação com as DII

Os probióticos são microrganismos vivos que, suplementados em quantidades adequadas, podem gerar benefícios na saúde do hospedeiro. Deve-se notar que, a fim de proporcionar esses efeitos benéficos, o número de microrganismos adicionados ao alimento deve ser viável, ativo e abundante até o final do prazo de validade. O consumo de probióticos baseia-se, para muitos autores, na profilaxia de doenças, de modo que a terapia medicamentosa não é necessária, podendo também ser utilizada para melhorar o quadro de doenças já instaladas. No entanto, o seu consumo deve estar associado à prática de atividade física e hábitos de vida saudáveis, visando agregar saúde, longevidade e qualidade de vida ao paciente (23).

Pacientes com DII têm demonstrado um interesse particular no uso de medicamentos complementares e/ou alternativos, incluindo o tratamento com probióticos. Isto é devido ao medo de possíveis efeitos colaterais ou a falta de eficácia do tratamento com terapia medicamentosa convencional. A pesquisa tem sido documentada desde 1997 sobre o uso de probióticos no tratamento da DII (24).

Atualizações do Benefício do Uso de Probióticos

Nos últimos anos, um aumento na existência simultânea de sintomas de distúrbios funcionais do trato gastrointestinal tem sido observado em pacientes com DII mesmo com baixa atividade clínica, medida por indicadores objetivos (por exemplo, a concentração de calprotectina nas fezes). Existem muitos relatos da eficácia dos probióticos no

Tabela 1

Características dos estudos incluídos na revisão sobre os efeitos do uso de probióticos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais

ESTUDO/REFERÊNCIA	OBJETIVOS	SUJEITOS	METODOLOGIA APLICADA	RESULTADO	CONCLUSÃO DO ESTUDO
Estudo 1 (12) (2013)	Avaliar os efeitos de <i>Saccharomyces boulardii</i> em pacientes com doença de Crohn que foram submetidos à remissão durante a terapia com esteroides ou aminosalicilatos	165 pacientes adultos com doença de Crohn	Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em grupos, recebendo <i>S. boulardii</i> (1 g/dia) ou placebo por 52 semanas. O resultado inicial ou ponto final primário foi o percentual de pacientes em remissão na semana 52. Tempo de recaída, os escores do índice de atividade da doença de Crohn e mudanças nos parâmetros de inflamação foram pontos finais secundários ou resultado final.	Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de recaída na doença, ao tempo médio de recaída, nos escores médios do índice de atividade da doença de Crohn ou taxas de sedimentação eritrócito ou em níveis medianos de proteína C reativa.	Apesar de a levedura probiótica <i>S. boulardii</i> apresentar-se segura e bem tolerada, não parece ter efeitos benéficos para pacientes com doença de Crohn em remissão após terapias com esteroides ou salicilatos.
Estudo 2 (13) (2015)	Investigar a capacidade do VSL#3®, uma mistura de 8 espécies probióticas bacterianas diferentes, para prevenir a recorrência da doença de Crohn após a cirurgia em um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	119 pacientes com doença de Crohn e idade superior a 16 anos	Os participantes foram aleatoriamente atribuídos a grupos, dado 1 sachê de VSL#3® (900 mil milhões de bactérias viáveis, compreendendo 4 estirpes de <i>Lactobacillus</i> , 3 estirpes de <i>Bifidobacterium</i> , e 1 estirpe de subespécies de <i>Streptococcus salivarius</i>) (n = 59) ou placebo correspondente (n = 60). A colonoscopia foi realizada nos 90° e 365° dias para avaliar o íleo neoterminal para recaída da doença e obter biópsias mucosas para análise de citocinas. Pacientes de ambos os grupos com recaída endoscópica leve no 90° dia receberam VSL#3® até o 365° dia. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com recaída endoscópica grave no 90° dia.	As proporções de pacientes com lesões não graves no dia 90 que tiveram recaída endoscópica grave no dia 365 foram de 10,0% no grupo VSL#3® inicial (dado VSL#3® para os 365 dias inteiros) e 26,7% no grupo VSL#3® tardio (dado VSL#3® dos dias 90 a 365). Os pacientes que receberam VSL#3® reduziram os níveis de citocina inflamatória mucosa em comparação com o placebo no dia 90. O índice de atividade da doença de Crohn e os escores de qualidade de vida da doença inflamatória intestinal foram semelhantes nos dois grupos.	Não houve diferenças estatísticas nas taxas de recaída endoscópica no dia 90 entre pacientes que receberam VSL#3® e pacientes que receberam placebo. Níveis mucosos mais baixos de citocinas inflamatórias e menor taxa de recaída entre pacientes que receberam VSL#3® precoce indicam que este probiótico deve ser mais investigado para a prevenção da recaída da doença de Crohn.
Estudo 3 (14) (2015)	Investigar melhor os efeitos do consumo de iogurte probiótico na microbiota intestinal em pacientes com doença inflamatória intestinal	305 participantes adultos, sendo 95 adultos saudáveis para o grupo controle e 210 participantes com doença inflamatória intestinal	Os participantes foram divididos em três grupos: grupo A (pacientes que recebem iogurte probiótico; n=105), grupo B (pacientes com recebendo placebo; n=105) e grupo controle (indivíduos saudáveis que recebem iogurte probiótico; n=95). Foram coletadas amostras de fezes antes e depois de 8 semanas de intervenção; e a população de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> e <i>Bacteroides</i> das fezes foi medida pelo método PCR em tempo real de Taqman.	Ao final da intervenção, não foram observadas variações significativas no peso médio e no índice de massa corporal entre três grupos. No entanto, os números médios de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> e <i>Bacteroides</i> no grupo A foram significativamente aumentados em relação ao grupo B. Também houve diferenças significativas no número médio de uma das três bactérias entre o grupo A e o grupo de controle saudável; no entanto, essas diferenças entre dois grupos foram observadas tanto no início quanto no final da intervenção.	O consumo de iogurte probiótico por pacientes com doença inflamatória intestinal pode ajudar a melhorar a função intestinal aumentando o número de bactérias probióticas no intestino e cólon. No entanto, muitos outros estudos são necessários para provar o conceito.
Estudo 4 (15), (2016)	Avaliar a eficácia da terapia probiótica para suprimir a recaída em pacientes com colite ulcerativa inativa	60 pacientes adultos com colite ulcerativa em remissão	Foi utilizado como terapia probiótica o Bio-Três – composto por 2 mg de lactomina (<i>Streptococcus faecalis</i>), 10 mg de <i>Clostridium butyricum</i> , e 10 mg de <i>Bacillus mesentericus</i> . Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 9 comprimidos Bio-Três/dia (grupo Bio-Três) ou 9 comprimidos de placebo/dia (grupo placebo) por 12 meses, além de seus fármacos contínuos. Os sintomas clínicos foram avaliados mensalmente ou sobre a exacerbação dos sintomas ou a necessidade de medicação adicional. Foram coletadas amostras fecais para análise do DNA bacteriano nos intervalos de base e de 3 meses.	As taxas de recaída nos grupos Bio-Três e placebo foram, respectivamente, 0,0% vs. 17,4% em 3 meses, 8,7% vs. 26,1% em 6 meses e 21,7% vs. 34,8% em 9 meses. Em 12 meses, a taxa de remissão foi de 69,5% no grupo Bio-Três e de 56,6% no grupo placebo. Diferença estatisticamente significante foi encontrada somente intervalo dos 3 primeiros meses, com menor taxa de recaída no grupo suplementado.	Os probióticos podem ser eficazes para manter a remissão clínica em pacientes com colite ulcerativa inativa.
Estudo 5 (16) (2016)	Avaliar os efeitos a longo prazo (2 anos) de terapia combinada (mesalazina mais uma mistura probiótica de <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidus</i> estirpe BGN4) na atividade da colite ulcerativa.	60 pacientes adultos e idosos com colite ulcerativa moderada a grave	Dos 60 participantes, 30 deles foram tratados com uma única administração oral diária de mesalazina 1200 mg; 30 pacientes receberam uma única administração oral diária de mesalazina 1200 mg e uma administração dupla diária de uma mistura probiótica de <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidus</i> estirpe BGN4. O tratamento foi realizado por dois anos e a resposta clínica avaliada de acordo com o <i>Modified Mayo Disease Activity Index</i> .	Todos os pacientes tratados com terapia combinada apresentaram melhora significativa em comparação com os controles. Os efeitos benéficos dos probióticos foram evidentes mesmo após dois anos de tratamento.	Conclui-se que uma modalidade de tratamento a longo prazo de anti-inflamatórios e probióticos é viável e pode ser uma alternativa aos corticosteróides na colite ulcerativa leve a moderada.
Estudo 6 (17) (2016)	Investigar a eficácia da suplementação de <i>Bifidobacterium longum</i> 536 (BB536) para indução de remissão em pacientes japoneses com colite ulcerativa ativa.	56 pacientes adultos com colite ulcerativa leve a moderada	Três pacientes tiveram pancolite, 36 tiveram colite do lado esquerdo e 17 tiveram proctite. Os pacientes foram tratados aleatoriamente com 2-3 x 10 ¹¹ BB536 liofilizado (28 pacientes) ou placebo (28 pacientes) por 8 semanas.	No total, 63% dos pacientes que receberam BB536 apresentaram remissão clínica na semana 8 em comparação com 52% daqueles que receberam placebo. Observamos uma diminuição significativa na atividade da doença no grupo suplementado, enquanto não houve diminuição significativa no grupo placebo. Houve também uma diminuição significativa no índice endoscópico de <i>Rachmilewitz</i> e no subescore de <i>Mayo</i> na semana 8 no grupo suplementado, enquanto não houve diminuição significativa no grupo placebo. Um único paciente do grupo suplementado queixou-se de um efeito colateral leve, mas nenhum outro efeito adverso foi observado.	A suplementação com probióticos foi bem tolerada e reduziu os escores de atividade da doença e melhorou o estado da mucosa após 8 semanas em pacientes japoneses com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa.

Tabela 1

Características dos estudos incluídos na revisão sobre os efeitos do uso de probióticos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (continuação)

ESTUDO/REFERÊNCIA	OBJETIVOS	SUJEITOS	METODOLOGIA APLICADA	RESULTADO	CONCLUSÃO DO ESTUDO
Estudo 7 (18) (2018)	Avaliar a eficácia de produtos lácteos fermentados contendo <i>Bifidobacterium breve</i> estirpe <i>Yakult</i> na manutenção da remissão em pacientes japoneses com colite ulcerativa.	195 pacientes adultos e idosos com colite ulcerativa em remissão	Os pacientes participaram de um estudo duplo-cego randomizados para receber um pacote de leite fermentado por dia [(<i>Bifidobacterium breve</i> estirpe <i>Yakult</i> (10 mil milhões de bactérias) e <i>Lactobacillus acidophilus</i> (mil milhões de bactérias)] (n=98) ou placebo correspondente (n=97) por 48 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de recidiva.	A sobrevida livre de recaída não foi significativamente diferente entre os grupos: suplementado e placebo, nem a incidência de recaída. Portanto, o estudo foi descontinuado por falta de eficácia.	A suplementação com probióticos não teve efeito sobre o tempo de recaída em pacientes com colite ulcerativa em comparação com placebo.
Estudo 8 (19) (2019)	Avaliar a eficácia de um probiótico multi-estirpe em problemas de qualidade de vida e inflamação intestinal em pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn assintomáticos.	142 pacientes adultos e idosos, sendo 81 pacientes com colite ulcerativa e 61 pacientes com doença de Crohn	Os pacientes participaram de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de pacientes adultos. Os pacientes receberam 4 semanas de tratamento com probiótico (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Enterococcus faecium</i> com cada 50 ml/dose contendo cerca de 10 mil milhões de bactérias vivas) ou placebo – ambos receberam 1 ml/kg/dia. A medida de eficácia primária foi a diferença na mudança nos resultados do Questionário de Qualidade de Vida entre probiótico versus placebo na semana 4. As medidas de resultado secundário incluíram análises da mudança nos achados laboratoriais, incluindo calprotectina fecal.	Não houve diferenças significativas nos escores do questionário de qualidade de vida entre os grupos placebo e probiótico. Da mesma forma, não foram observadas alterações significativas nos dados laboratoriais. Os níveis de calprotectina fecal foram significativamente reduzidos nos pacientes com colite ulcerativa que receberam o probiótico em oposição ao placebo. Não foram observadas alterações significativas na doença de Crohn.	A suplementação com probiótico está associado à diminuição da inflamação intestinal em pacientes com colite ulcerativa, mas não em doença de Crohn e é bem tolerado. Mais pesquisas são necessárias para ver se o probiótico reduz a incidência de recaídas clínicas em pacientes com doença inflamatória intestinal assintomáticos
Estudo 9 (20) (2019)	Investigar os efeitos do consumo de kefir na microbiota fecal e sintomas de pacientes com doença inflamatória intestinal	45 pacientes adultos e idosos com doença inflamatória intestinal	Os pacientes participaram de um estudo controlado randomizado, prospectivo, de centro único, aberto. Eles foram classificados em dois grupos: 25 para tratamento e 20 para controle. Um kefir - contendo 5×10^7 UFC/mL de bactérias do ácido láctico - de 400 mL/dia foi administrado aos pacientes por 4 semanas dia e noite. Seu conteúdo de <i>Lactobacillus</i> nas fezes, foi quantificado por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real antes e depois do consumo. Dor abdominal, distensão abdominal, frequência das fezes, consistência das fezes e escores de sensação de bem-estar foram registrados em diários pelos pacientes.	A carga bacteriana de <i>Lactobacillus</i> nas fezes de todos os indivíduos do grupo de tratamento estava entre 104 e 109 UFC/g, e a primeira e a última medida foram estatisticamente significativas na colite ulcerativa e na doença de Crohn. A carga bacteriana de <i>L. kefir</i> nas fezes de 17 indivíduos foi medida entre 104 e 106 UFC/g. Para pacientes com doença de Crohn, houve uma diminuição significativa na velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, enquanto a hemoglobina aumentou, e nas últimas 2 semanas, os escores de inchaço foram significativamente reduzidos, e os escores de sensação de bem-estar aumentaram.	O consumo de kefir pode modular a microbiota intestinal, e o consumo regular de kefir pode melhorar a qualidade de vida do paciente em curto prazo.
Estudo 10 (21) (2019)	Investigar os efeitos do tratamento combinado de pentasa e probióticos na composição da microbiota e prognóstico em pacientes com doença inflamatória intestinal.	40 pacientes adultos com doença inflamatória intestinal	Um total de 40 pacientes com DII (19 grupos controle e 21 grupos observação) foram randomizados. Os pacientes do grupo controle receberam pentasa e os pacientes do grupo de observação receberam probióticos junto com pentasa. A composição da microbiota, índices bioquímicos, marcadores inflamatórios e escores de atividade dos dois grupos foram analisados.	Após o tratamento, o número de enterobactérias, <i>Enterococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> e bacteroides; os níveis de lactoferrina fecal, 1-antitripsina, β 2-microglobulina, proteína C reativa de alta sensibilidade e interleucina (IL) -6; pontuações de atividade; e a taxa de recorrência no grupo de observação foi significativamente menor do que no grupo controle. As contagens de bifidobactérias e lactobacilos e os níveis de IL-4 foram significativamente maiores no grupo de observação do que no grupo controle.	A combinação de probióticos e pentasa pode melhorar a composição da microbiota em pacientes com doença inflamatória intestinal e reduzir o nível de citocinas inflamatórias; portanto, é digno de validação clínica adicional.
Estudo 11 (22) (2019)	Avaliar o efeito da terapia simbiótica sobre as atividades clínicas e endoscópicas da doença em pacientes com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa.	40 pacientes adultos com colite ulcerativa com atividade leve a moderada	Os pacientes foram randomizados para os grupos simbiótico (n=20) e controle (n=20). A terapia simbiótica foi administrada no grupo simbiótico e placebo foi administrado no grupo controle por 8 semanas. Ambos os grupos foram avaliados e comparados quanto aos reagentes de fase aguda e atividades clínicas e endoscópicas da doença no início e no final da terapia de 8 semanas.	Ao final da duração do estudo, a diminuição dos valores séricos de proteína C reativa e de sedimentação no grupo simbiótico foi estatisticamente significante. Em ambos os grupos, observou-se melhora estatisticamente significativa nos níveis de atividade clínica e endoscópica ao final do tratamento. Quando os grupos foram comparados entre si, a melhora da atividade clínica foi significativamente maior no grupo simbiótico.	O uso de terapia simbiótica em pacientes com colite ulcerativa tem efeito significativo na melhora da atividade clínica. Além disso, embora pareça afetar positivamente os reagentes de fase aguda e os níveis de atividade endoscópica, a diferença não foi significativa quando comparada com os pacientes que não receberam terapia simbiótica.

tratamento da dor abdominal funcional, de modo que o uso de probióticos no tratamento de pacientes com distúrbios funcionais sobrepostos e DII pode trazer benefícios significativos (25). De todos os estudos avaliados, quatro não obtiveram resultados positivos com o uso de probióticos, não mostrando melhora significativa nos biomarcadores avaliados. No entanto, seis estudos avaliados nesta revisão mostraram efeitos positivos na suplementação de probiótico, o que significa que a maioria dos estudos encontrou benefícios. Vale ressaltar que um dos estudos aqui apresentados não resultou em melhora dos parâmetros avaliados, mas encontrou maior contagem de *Lactobacillus* nos pacientes suplementados.

Estudos têm sido observados onde diferentes cepas de probióticos têm sido usados, enquanto outros estudos têm usado uma única cepa para suplementação. Entre os microrganismos probióticos mais utilizados, destacam-se várias estirpes de lactobacilos e bifidobactérias. Sabe-se que os lactobacilos podem auxiliar na digestão da lactose em indivíduos intolerantes a esse dissacarídeo, além de favorecer uma melhor resistência à salmonelose e aliviar a síndrome do intestino irritável. As bifidobactérias são conhecidas por estimular o sistema imunológico, agir na produção de vitamina B e proporcionar um aumento na absorção de minerais e na produção de vitaminas; produzir ácidos láctico e acético, bem como bacteriocinas e outros

compostos antimicrobianos e, através destes, inibir a multiplicação de agentes patogénicos; reduzir a concentração de amoníaco e colesterol no sangue e ajudar a restaurar a microbiota normal após o tratamento com antibióticos. Portanto, como já observado na literatura, existem vários benefícios no uso do probiótico para a saúde humana (26).

As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são mais comumente usadas como probióticos, mas a estirpe *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) e algumas *E. coli* e espécies de bacilos também são usadas (25). Num dos estudos da presente revisão foi observado o uso da mistura comercial contendo probióticos chamada de VSL#3®. O estudo indicou que os níveis de citocinas inflamatórias na mucosa foram mais baixos nos pacientes suplementados e uma menor taxa de recidiva foi observada, entretanto, os autores concluíram que a utilização do VSL#3® deve ser mais investigada para a prevenção da recidiva em DII, especialmente na DC. A mistura comercial VSL#3® destaca-se nos estudos, contendo uma alta concentração (450 mil milhões de células viáveis) de 8 estirpes de bactérias vivas (4 *Lactobacillus*, 3 *Bifidobactérias*, e 1 *Streptococcus*) pertencentes à microbiota do trato gastrointestinal humano normal (28, 29).

A respeito do kefir, utilizado num dos estudos avaliados, é uma bebida probiótica fermentada, derivada do leite, e seu uso em estudos experimentais têm demonstrado que os *Lactobacillus* isolados do kefir suprimem a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias (30). Na presente revisão, um dos estudos observou que o consumo de kefir pode modular a microbiota intestinal e a qualidade de vida do paciente em curto prazo. Diante de todo o conteúdo explanado, é importante salientar que para ser possível obter resultados positivos com a suplementação de probiótico em pacientes com DII, deve-se contar com a prescrição do suplemento feita por um profissional da saúde capacitado para tal, a exemplo do nutricionista (31).

Com base nos estudos avaliados na presente revisão, foi encontrado que a suplementação com probióticos em pacientes com doença inflamatória intestinal pode reduzir os níveis de citocinas inflamatórias, melhorar a composição da microbiota intestinal, além de poder proporcionar menores taxas de recaída da doença.

ANÁLISE CRÍTICA

Existem evidências relativas à aplicação de probióticos no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Observou-se que, de forma geral, os estudos apresentam amostras pequenas e baixo tempo de intervenção, sendo necessário maior período para se observar o efeito do uso a longo prazo. Salienta-se a necessidade de estudos adicionais com maior tempo de intervenção, considerando o desconhecimento da adequabilidade da dose, tipo da mistura e/ou estirpe probiótica elegida. Espera-se que novos estudos sejam realizados, levando em consideração também outros possíveis vieses na pesquisa, sendo um deles o uso de antibióticos. Sabe-se que os antibióticos podem dificultar a colonização dos probióticos, pois não possuem seleção de ação entre bactérias benéficas e deletérias, esgotando a microflora existente. Além disso, estudos com uma amostra maior podem proporcionar maior confiabilidade das análises estatísticas, devendo ser probabilisticamente representativos da população estudada. Ressalta-se que entre os possíveis mecanismos de ação dos probióticos para a saúde estão: redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias; atuam na produção de vitamina B, aumentam a absorção de minerais e a produção de vitaminas; produzem ácidos láctico e acético, bem como bacteriocinas e outros compostos antimicrobianos.

CONCLUSÕES

A suplementação de probióticos mostrou-se promissora quanto aos seus benefícios em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, sendo observada uma redução no tempo de atividade da doença e da inflamação intestinal, além da redução de citocinas pró-inflamatórias. Necessita-se dizer que os probióticos devem ser individualmente adaptados, atendendo às diferentes fases da doença antes da sua recomendação na prática clínica.

Cabe salientar que a utilização isolada de probióticos não será útil no contexto de hábitos de saúde inadequados, incluindo uma alimentação não saudável, tornando evidente a complementaridade entre estilo de vida e a suplementação de probióticos na abordagem terapêutica das doenças inflamatórias intestinais.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

SRM: Colaborou na concepção e design, análise e interpretação, redação do artigo, revisão crítica do artigo, aprovação final do artigo, responsabilidade geral; MSS: Colaborou na redação do artigo, revisão crítica do artigo e aprovação final do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernof G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012, 142(1), 46-54.
2. Baumgart DC. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach*. 2ed. Cham – Switzerland: Springer, 2017.
3. Steinwurz F. *Doença de Crohn na prática médica*. 1ed. São Paulo: Elsevier, 2011.
4. Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória Intestinal*. 2ed. Manole, 2014.
5. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia [online]*. 2010, 47 (3): 313-25, ISSN 1678-4219.
6. Guarner F, Khan AG, Garish J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A. *World Gastroenterology Organization (WGO). Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos*. 2011.
7. Palumbo V, Romeo M, Marino GA, Carini F, Damiani P et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: a clinical study. *Biomedical papers of the medical faculty of the university palacky, olomouc, czechoslovakia*. 2016, 3(160): 372-7.
8. Tan F, Deng Y, Guo J, Zhou Z, Luo H. Effect of mesalazine combined with probiotics on inflammation and immune function of patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Translational Research*. 2022, 14(11): 8234-42.
9. Tian C, Huang Y, Wu X, Xu C, Bu H, Wang H. The efficacy and safety of mesalazine and probiotics in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020.
10. Novo LMG, Macedo Tosta VM, Oliveira RCF, Simioni PU. Os efeitos dos probióticos nas infecções recorrentes por *Clostridium difficile*. *Revista Ciência & Inovação*. 2016, 3(1): 40-7.
11. Liberali R. *Metodologia Científica Prática: um saber-fazer competente da saúde à educação*. 2ed rev ampl, Florianópolis: Postmix, 2011, 206p.
12. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugier L, Dupas JL. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013, 11: 982-987.
13. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015, 13: 928-935.e2.
14. Shadnough M, Hosseini RS, Khalilnezhad A, Navai L, Goudarzi H, Vaezjalali M. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Korean J Gastroenterol*. 2015, 65: 215-21.

15. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015, 21: 5985-94.
16. Palumbo VD, Romeo M, Marino Gammazza A, Carini F, Damiani P, Damiano G, et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016, 160: 372-7. 36.
17. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc.* 2016, 28: 67-74.
18. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 1910-1919.
19. Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology.* 2019; 27: 465-473.
20. Yilmaz I, Dolar ME, Ozpinar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30: 242-253.
21. Fan H, Du J, Liu X, Zheng WW, Zhuang ZH, Wang CD, Gao R. Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30: 680-685.
22. Kamarli Altun H, Akal Yildiz E, Akin M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30: 313320.
23. Santos PS, Almeida EB, Lacerda LG, Nascimento LCG, Pereira MCS. Consumo de probióticos e os benefícios para a saúde. *Revista Cereus.* 2020, 12(1): 2-15.
24. Coqueiro A.Y., Raizel R., Bonvini A., Tirapegui J., Rogero M.M. Probiotics for inflammatory bowel diseases: A promising adjuvant treatment. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019, 70: 20-9. doi: 10.1080/09637486.2018.1477123.
25. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017, 46: 389-400.
26. Pereira AAR, Lusne API, Macfadem HHDLA. Probióticos e prebióticos na prevenção e tratamentos de doenças. *Revista Brasileira Multidisciplinar.* 2019, 22(3): 162-76.
27. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probiotics and Prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* 2017:1-36.
28. Wędrychowicz A, Zajac A, Tomasiak P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol.* 2016, 22(3):1045-66.
29. Chapman TM, Plosker GL, Figgitt DP. Spotlight on VSL#3 probiotic mixture in chronic inflammatory bowel diseases. *BioDrugs.* 2007, 21(1):61-3.
30. Sevcencan NO, Isler M, Kapucuoglu FN, Senol A, Kayhan B, Kiztanir S, et al. Dose-dependent effects of kefir on colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid in rats. *Food Science & Nutrition.* 2019, 7(9): 3110-18.
31. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition).* 2019, 84(3): 303-9.