

A microbiota intestinal e o papel dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais

Versão final após defesa

Filipa Maria Martins Rocha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

março de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Filipa Maria Martins Rocha, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43331 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 30/03/2025

Filipa Maria Martins Rocha

(assinatura conforme Cartão de Cidadão)

Dedicatória e Agradecimentos

À minha família, nomeadamente os meus pais, a minha irmã, a minha madrinha e a minha avó, por serem o alicerce da minha vida e por acreditarem sempre no meu potencial.

Aos meus amigos de infância, por me terem visto crescer e me continuarem a acompanhar nas novas etapas da vida.

Às pessoas que a faculdade me deu, por serem as melhores parceiras nesta desafiante jornada.

Ao meu orientador, Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos, pelo apoio e pela disponibilidade para me guiar neste bonito projeto.

A todas as pessoas especiais que nunca me deixaram desistir, apesar das lamúrias e dos momentos menos bons. Só tenho a agradecer pelo carinho e pela motivação.

Para a minha avó Lurdes, que sempre soube que ia ter uma neta médica.

Resumo

As doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, são patologias inflamatórias crônicas que afetam o trato gastrointestinal, caracterizadas por períodos alternados de exacerbação e remissão. Clinicamente, comprometem a qualidade de vida dos doentes e podem levar a complicações graves, exigindo, por isso, terapêutica imunossupressora a longo prazo. A sua fisiopatologia parece resultar de uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbianos. A recente exploração do papel da microbiota intestinal como fator etiológico da doença inflamatória intestinal tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas promissoras, focadas na modulação da microbiota. Entre estas, destacam-se os probióticos, microrganismos vivos que podem restaurar o equilíbrio da microbiota e, assim, oferecer benefícios à saúde.

Através de uma revisão bibliográfica, o principal objetivo desta dissertação é analisar os estudos desenvolvidos nos últimos anos, clarificando o papel da microbiota intestinal e avaliando as recentes evidências associadas à utilização de probióticos.

Nesta revisão destacam-se alguns resultados promissores sobre a utilização dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais.

Relativamente à indução da remissão da doença, os diversos *randomized controlled trials* que incluíram a administração de *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* apresentaram benefícios a nível da modulação da microbiota intestinal, com subsequentes benefícios nos índices de atividade de doença, nos parâmetros bioquímicos e inflamatórios e ainda na qualidade de vida. Especificamente na colite ulcerativa, a vasta evidência sugere que o VSL#3 é eficaz na indução da remissão clínica em pacientes com doença ativa leve a moderada. Outros *randomized controlled trials* com intervenções à base de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Escherichia coli Nissle 1917* demonstraram também eficácia na indução da remissão, possuindo ainda efeitos imunológicos significativos. Já na doença de Crohn, apesar da existência de significância estatística na redução do índice de atividade de doença e de alguma melhoria nos marcadores inflamatórios (como a proteína C reativa), os resultados são pouco consistentes, em comparação a outros estudos e a literatura anterior.

No que diz respeito à manutenção da remissão da doença, a eficácia dos probióticos é menos clara, mas parece ser mais promissora na colite ulcerativa do que na doença de Crohn, através da utilização de, por exemplo, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Contudo, é necessária investigação adicional, especialmente através de estudos multicêntricos de fase 3, para validar a sua eficácia e estabelecer um perfil de segurança para a sua utilização, possibilitando a sua futura inclusão em *guidelines* clínicas.

Palavras-chave

Microbiota intestinal; Probióticos; Doença inflamatória intestinal; Colite ulcerativa; Doença de Crohn

Abstract

Inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic inflammatory conditions affecting the gastrointestinal tract, characterised by alternating periods of exacerbation and remission. Clinically, they impair patients' quality of life and can lead to severe complications, thus requiring long-term immunosuppressive treatment. Their pathophysiology seems to arise from a complex interaction between genetic, immunological, environmental and microbial factors. The recent exploration of the intestinal microbiota's role as an etiological factor in inflammatory bowel disease has driven the development of promising new therapeutic strategies focused on microbiota modulation. These include probiotics, live microorganisms that can restore microbiota balance and thus benefit health.

Through a literature review, the main aim of this dissertation is to analyse the studies conducted in recent years, clarifying the role of the intestinal microbiota and evaluating recent evidence associated with the use of probiotics.

This review highlights some promising results regarding the use of probiotics in inflammatory bowel diseases.

Concerning the induction of disease remission, various randomized controlled trials that included the administration of *Lactobacillus*, *Enterococcus*, and *Bifidobacterium* have shown benefits in modulating the intestinal microbiota, with subsequent improvements in disease activity indexes, biochemical and inflammatory parameters, as well as quality of life. Specifically, in ulcerative colitis, extensive evidence suggests that VSL#3 is effective in inducing clinical remission in patients with mild to moderate active disease. Other randomized controlled trials with interventions based on *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Escherichia coli Nissle 1917* have also demonstrated efficacy in inducing remission, with significant immunological effects. In Crohn's disease, despite the existence of statistical significance in the reduction of the disease activity index and some improvement in inflammatory markers (such as C-reactive protein), the results are less consistent compared to other studies and previous literature.

Regarding the maintenance of disease remission, the efficacy of probiotics is less clear, but appears to be more promising in ulcerative colitis than in Crohn's disease, particularly with the use of, for example, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*.

However, further research is needed, especially through multicenter phase 3 studies, to validate their efficacy and establish a safety profile for their use, enabling their future inclusion in clinical guidelines.

Keywords

Intestinal microbiota; Probiotics; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease

Índice

Declaração de Integridade	iii
Dedicatória e Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução.....	1
1.1. Breves considerações sobre anatomia, fisiologia e histologia do sistema gastrointestinal.....	1
1.1.1. Intestino delgado	1
1.1.2. Intestino grosso	2
1.2. Breves considerações sobre a microbiota intestinal e as suas aplicações terapêuticas	3
1.3. Doenças inflamatórias intestinais.....	5
1.3.1. Conceito	5
1.3.2. Epidemiologia	6
1.3.3. Etiologia e fisiopatologia	6
1.3.4. Diagnóstico e classificação	8
1.3.5. Tratamento.....	11
2. Objetivos	13
3. Métodos	15
4. A microbiota intestinal	17
4.1. Caracterização	17
4.2. Funções.....	17
4.3. Metabólitos produzidos	18
4.3.1. Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	18

4.3.2. Ácidos Biliares	19
4.3.3. Triptofano e outros metabólitos	20
4.4. Fatores que influenciam a microbiota intestinal	20
5. A disbiose intestinal	23
5.1. Conceito e fisiopatologia	23
5.2. Alterações específicas na DII.....	26
5.3. Modulação da microbiota intestinal.....	28
6. Probióticos.....	29
6.1. Características.....	29
6.2. Mecanismos de ação	29
6.3. Segurança	31
6.4. Aplicação dos probióticos nas DII.....	31
6.4.1. Efeitos dos probióticos na indução da remissão da DII	33
6.4.2. Efeitos dos probióticos na manutenção da remissão da DII.....	37
6.4.3. Resumo das intervenções probióticas nas DII	39
6.5 Limitações e Desafios	45
6.6 Perspetivas futuras	46
7. Conclusões	49
8. Referências Bibliográficas	51

Lista de Figuras

Figura 1. Inflamação na colite ulcerativa e na doença de Crohn

Figura 2. Fatores envolvidos na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal

Figura 3. Esquematização das interações entre a microbiota intestinal e os fatores patogênicos que predispõem à doença inflamatória intestinal

Figura 4. Alterações fisiopatológicas provocadas pela disbiose

Lista de Tabelas

Tabela 1. Achados clínicos e endoscópicos que permitem distinguir colite ulcerativa e doença de Crohn

Tabela 2. Mudanças na composição da microbiota intestinal associadas à doença inflamatória intestinal

Tabela 3. Tabela-resumo com os principais RCTs que estudam os probióticos nas doenças inflamatórias intestinais

Tabela 4. Sumarização dos resultados, efeitos adversos e conclusões dos RCTs que estudam as intervenções probióticas nas doenças inflamatórias intestinais

Lista de Acrónimos

AHR	Recetor aril de hidrocarbonetos
AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
AIEC	Escherichia coli aderente-invasiva
ASCA	Anticorpos anti- <i>saccharomyces cerevisiae</i>
BSH	Hidrolases de sais biliares
CDAI	Índice de Atividade na Doença de Crohn
CEP	Colangite esclerosante primária
CFU	<i>Colony-forming unit</i>
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EcN	<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral
FCAL	Calprotectina fecal
GALT	Tecido linfoide associado ao intestino
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IFN- γ	Interferão-gamma
IgA	Imunoglobulina A
IL	Inter-leucina
LBT	<i>Live biotherapeutic products</i>
MAMPS	Padrões moleculares associados a micróbios
MUC-2	Mucina-2
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NK	<i>Natural killer</i>
P-ANCA	Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares
PCR	Proteína C Reativa
PRRs	Recetores de reconhecimento de padrão
QV	Qualidade de vida
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
ROS	Espécies reativas de oxigénio
TGF- β	Fator de transformação do crescimento β

TGI	Trato gastrointestinal
Th	Linfócitos T efetores
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TMF	Transplante de microbiota fecal
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
Treg	Células T reguladoras
UCDAI	Índice de Atividade de Doença na Colite Ulcerativa
VS	Velocidade de sedimentação eritrocitária

1. Introdução

1.1. Breves considerações sobre anatomia, fisiologia e histologia do sistema gastrointestinal

De forma a melhor compreender o papel da microbiota intestinal e o uso terapêutico dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais é importante, em primeiro lugar, conhecer os princípios básicos da caracterização anatômica, fisiológica e histológica das zonas mais afetadas pela doença inflamatória intestinal (DII).

1.1.1. Intestino delgado

O intestino delgado é a porção mais longa do trato gastrointestinal (TGI); estende-se desde a abertura pilórica até à junção ileocecal e é dividido em duodeno, jejuno e íleo (1,2).

O duodeno é a porção inicial e a mais curta do intestino delgado. É maioritariamente retroperitoneal e curva-se em forma de “C” ao redor da cabeça do pâncreas. O jejuno apresenta um maior diâmetro, é o segmento médio do intestino e inicia-se na junção duodenojejunal, onde o TGI continua o seu trajeto intraperitonealmente. O íleo é o segmento mais distal e termina na junção ileocecal, na transição para o intestino grosso. Caracteriza-se pela presença de placas de *Peyer* (nódulos linfoides), algumas pregas circulares e uma maior quantidade de gordura mesentérica (2,3).

A principal função do intestino delgado é a digestão e absorção da maioria dos produtos da digestão, de água, eletrólitos e até minerais (1,2). Porém este órgão também participa nas funções imunitárias, e possui ainda um papel endocrinológico, ao produzir hormonas digestivas, reguladoras do metabolismo (3).

Histologicamente, distinguem-se quatro camadas, comuns ao TGI: mucosa, submucosa, muscular externa e adventícia/serosa (4).

A mucosa do intestino delgado é revestida por epitélio colunar simples, e a área de superfície absorptiva é aumentada pela presença de pregas circulares e vilosidades. Entre o epitélio de revestimento estão presentes vários tipos celulares essenciais para o normal funcionamento do intestino: enterócitos (responsáveis pelo transporte intestinal de substâncias); células caliciformes (secretoras de muco, fundamental na proteção e lubrificação do intestino); células de *Paneth* (secretam substâncias antimicrobianas

como lisozima e α -defensinas); células enteroendócrinas (secreção de hormonas e péptidos que regulam os processos digestivos), e células M (especializadas no transporte e apresentação de antígenos). Estas células epiteliais encontram-se ligadas através de complexos proteicos que regulam a permeabilidade paracelular, como as junções estreitas, as junções aderentes e os desmossomas. As criptas intestinais da mucosa (criptas de *Lieberkühn*) são áreas de renovação e proliferação celular, a partir das quais as células estaminais sofrem diferenciação. Profundamente à mucosa localiza-se a lâmina própria, que facilita a vigilância imunitária e a defesa contra os agentes patogénicos; e a muscular da mucosa, que contém lâminas de músculo liso para ancorar e dar suporte às vilosidades e às criptas (3,4).

A submucosa contém glândulas, vasos sanguíneos e linfáticos, e o plexo submucoso (de *Meissner*). Dois dos três segmentos do intestino delgado contêm características submucosas únicas: a submucosa duodenal contém glândulas de *Brunner*, enquanto a submucosa ileal distal possui a coleção mais densa de placas de *Peyer* (3).

A muscular externa é constituída por uma fina camada longitudinal externa e por uma espessa camada circular interna, entre as quais se localizam os nervos do plexo mioentérico (plexo de *Auerbach*), que contribuem para os movimentos de propulsão e propagação do conteúdo intestinal (3,4).

A serosa, a camada mais externa, constitui uma estrutura protetora contra a fricção na cavidade abdominal (4).

1.1.2. Intestino grosso

O intestino grosso estende-se da junção ileocecal até ao ânus. Está dividido no cego, apêndice, cólon, reto e canal anal (1,2).

O primeiro segmento do intestino é o cego, localizado na fossa ilíaca direita, e deste projeta-se o apêndice cecal ou vermiforme. De seguida dá origem ao cólon, que se divide nas várias porções, iniciando-se pelo colón ascendente, que se prolonga até à face inferior do fígado, onde se inflete para dentro, no ângulo direito ou hepático do cólon, originando-se aí o colón transversal. Este, por sua vez, atravessa transversalmente a cavidade abdominal até ao baço, onde ocorre uma nova inflexão inferior, ao nível do ângulo esquerdo ou esplénico do cólon, originando o colón descendente. Esta porção do cólon segue um trajeto praticamente vertical até à zona da terceira vértebra lombar, onde continua como cólon sigmoide até ao reto, uma porção relativamente fixa do TGI, que

continua inferiormente como o canal anal, que se abre na superfície corporal através do orifício do ânus (1,5).

O intestino grosso é responsável por uma variedade de funções: relativa absorção de água, sais, vitaminas e eletrólitos; secreção de iões, como potássio e cloreto; e conversão do conteúdo líquido proveniente do íleo em fezes semissólidas, bem como armazenamento e movimentação das mesmas em direção ao reto e canal anal (1,2,5).

Histologicamente, há diversas semelhanças com o intestino delgado, e evidenciam-se as quatro camadas histológicas típicas (4).

A mucosa do intestino grosso também é revestida por um epitélio colunar simples, mas, em oposição ao intestino delgado, apresenta uma superfície lisa, desprovida de pregas circulares, com microvilosidades mais curtas e um aumento do número de células caliciformes, produtoras de muco (4,6). Na lâmina própria, o tecido linfoide associado ao intestino (GALT) é contínuo com o do íleo terminal (placas de *Peyer*) e está mais desenvolvido nesta região, com grandes nódulos linfáticos que se interpõem entre as glândulas intestinais e se estendem até à submucosa. O amplo desenvolvimento do sistema imune no cólon reflete a presença de um grande número e variedade de microrganismos, que constituem a microbiota intestinal comensal (4).

As restantes camadas são semelhantes às camadas do intestino delgado, mas exibem-se características macroscópicas distintas no cólon: a camada longitudinal da muscular externa apresenta faixas longitudinais proeminentes de músculo, denominadas *teniae coli*, que promovem uma certa descontinuidade na parede intestinal, possibilitando a contração independente dos segmentos do cólon e promovendo assim a formação de saculações ou haustras; e a presença de apêndices epiploicos, que consistem em pequenas projeções adiposas da serosa, observadas na superfície externa do cólon (1,4).

1.2. Breves considerações sobre a microbiota intestinal e as suas aplicações terapêuticas

A microbiota intestinal constitui um diversificado sistema de equilíbrio ecológico, sendo constituída por bactérias, fungos, vírus e outros microrganismos do TGI humano (7). Estima-se que existam triliões destes organismos, alguns benéficos e alguns potencialmente patogénicos, que coexistem e mantêm uma relação simbiótica com o hospedeiro ao desempenharem uma variedade de funções fisiológicas essenciais (7–9).

Um outro conceito intimamente ligado à microbiota é o microbioma intestinal, que, por definição, incluiu a própria microbiota intestinal, os genes que a codificam e os metabólitos por ela produzidos (10).

As recentes inovações em tecnologias de análise microbiológica, tais como a genômica, metabolômica e metagenômica, permitiram a exploração detalhada dos perfis genéticos e metabólicos das populações microbianas, levando à concepção da microbiota intestinal como um novo sistema funcional do corpo humano (11).

Porém, quando o equilíbrio microbiano é afetado, estamos perante um estado de disbiose, frequentemente associado a alterações nas funções e na composição da microbiota, como a diminuição de espécies benéficas, outrora dominantes, e o aumento de espécies potencialmente prejudiciais, que incluem agentes patogénicos oportunistas. A disbiose tem sido associada a uma variedade de doenças inflamatórias, autoimunes, metabólicas e neoplásicas, bem como a alguns distúrbios comportamentais (12).

Dada a sua elevada importância, a comunidade científica tem unido esforços para desvendar as complexas interações microbiota-hospedeiro, de modo a desenvolver novas abordagens terapêuticas que visem a modulação da microbiota intestinal, de que são exemplo os probióticos, os prebióticos, os simbióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF) (13).

Atualmente, os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício para a saúde do hospedeiro” e os prebióticos como “um ingrediente fermentado seletivamente que permite alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota, conferindo assim benefícios para a saúde do hospedeiro”. Os simbióticos, por outro lado, são definidos como “uma mistura de microrganismos vivos que conferem um benefício à saúde do hospedeiro” e integram associações de probióticos e prebióticos que atuam de forma sinérgica (14–16). O TMF é outra opção terapêutica que consiste na transferência de material fecal de um dador saudável para um doente recetor, de modo a restaurar o equilíbrio intestinal (13).

A caracterização da microbiota intestinal e dos seus metabólitos, bem como a elucidação dos mecanismos que originam a disbiose serão explorados com mais detalhe ao longo da dissertação. A evidência da eficácia dos probióticos será ainda explorada no contexto específico da sua aplicabilidade na DII.

1.3. Doenças inflamatórias intestinais

1.3.1. Conceito

A DII é caracterizada por episódios repetidos de inflamação do TGI, com fases alternadas de exacerbação e remissão, que afetam a qualidade de vida (QV) dos doentes (17,18).

Engloba dois tipos principais de fenótipos que se diferenciam pela localização e profundidade de envolvimento da parede intestinal: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU) (17). A DC envolve toda a espessura da parede do intestino e pode envolver qualquer parte do TGI, resultando em ulceração transmural, afetando de forma mais frequente o íleo terminal e o cólon (6,17). Em oposição, a CU manifesta-se com uma inflamação difusa da camada da mucosa do cólon e afeta frequentemente o reto (17).

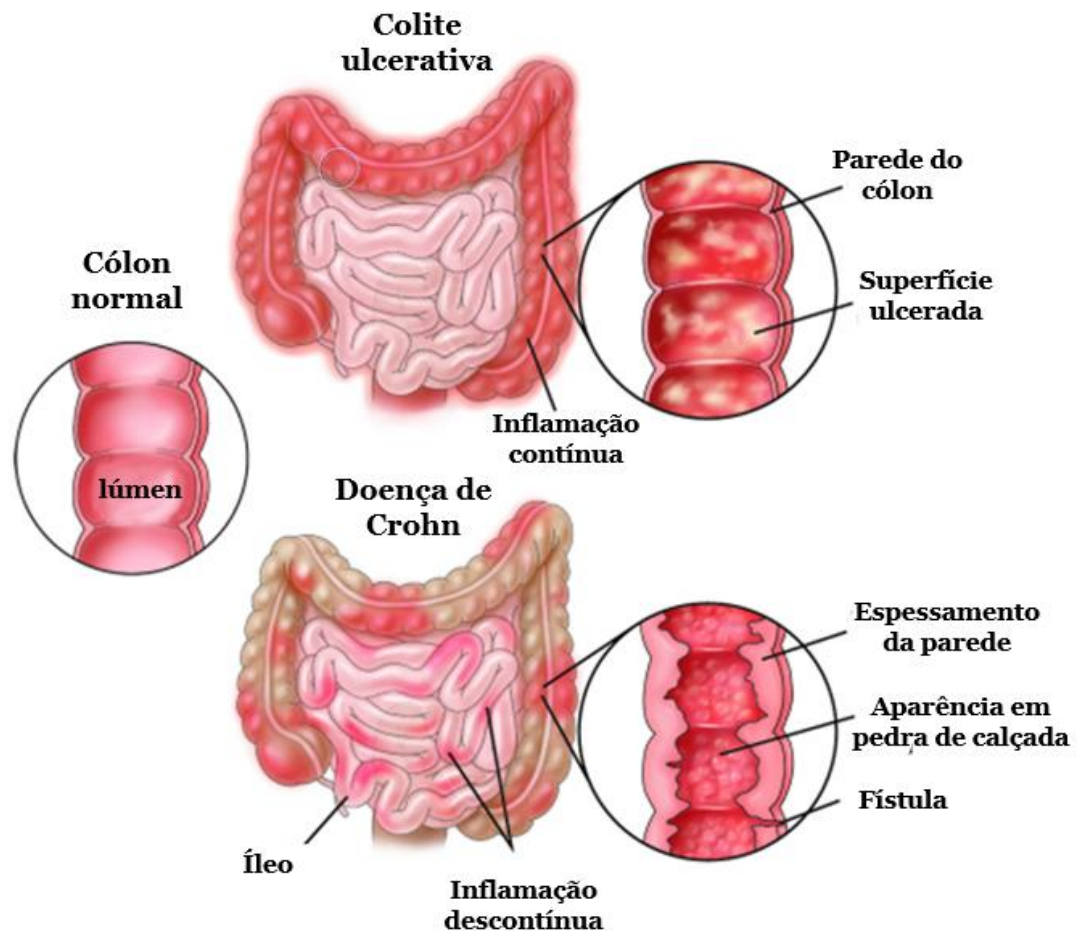


Figura 1. Inflamação na colite ulcerativa e na doença de Crohn. Adaptado de: (19)

1.3.2. Epidemiologia

As DII têm assumido uma relevância crescente nos últimos anos, fruto do aumento da sua incidência a nível mundial (20).

À semelhança da América do Norte, a prevalência continua a aumentar na Europa, estimando-se que 0,3% da população europeia tenha sido diagnosticada com DII, o que corresponde a um total de 2,5-3 milhões de doentes. Não obstante, a prevalência nos países com um recente desenvolvimento industrial está a aproximar-se rapidamente da prevalência ocidental, demonstrando a associação epidemiológica entre a DII e o fenómeno da industrialização (20,21).

A DII revela-se então como um importante encargo para a saúde pública, com implicações significativas para os sistemas de saúde devido à sua natureza crónica e ao seu potencial para complicações graves (21). Especificamente, na Europa, o custo direto médio por doente/ano foi de 3542 euros para os doentes com DC e de 2088 euros para os doentes com CU. Tendo em conta os elevados custos do tratamento e o crescimento contínuo da incidência da DII, é provável que o gasto com a DII aumente na Europa (22).

1.3.3. Etiologia e fisiopatologia

Atualmente, a etiologia exata da DII continua a ser um enigma, mas são reconhecidos alguns fatores causais envolvidos na sua fisiopatologia (17). Postula-se que a doença seja de causa multifatorial e se desenvolva como resultado da interação entre diversos fatores ambientais, microbianos e imunomediados, num indivíduo geneticamente suscetível (9).

A influência da componente hereditária da DII está estabelecida há algum tempo e parece ser mais evidente na DC do que na CU. Através de estudos genómicos em larga escala foram identificados 201 *loci* associados à DII, que determinam processos biológicos específicos da regulação imunitária. É de notar que praticamente metade destes *loci* estão ainda associados a outras doenças imunomediadas. Algumas das mutações da DII melhor estudadas incluem as mutações NOD2, bem como os polimorfismos no gene ATG16L1 (23), genes estes envolvidos tanto na via da autofagia (importante para a deteção e eliminação de agentes patogénicos), como em outras vias de defesa cruciais do hospedeiro (8).

A DII parece ser influenciada com uma maior intensidade pelos fatores ambientais, em oposição aos fatores genéticos, especialmente no que diz respeito à microbiota intestinal, que tem adquirido uma importância crescente no estudo etiológico da DII (24). A sua composição não é apenas determinada geneticamente, mas é profundamente afetada por

múltiplos fatores, incluindo a epigenética e medidas de estilo de vida no geral (25). Alguns dos fatores de risco ambientais incluem uma dieta desequilibrada, má nutrição, higiene desadequada, infecções intestinais e uso precoce de antibioterapia. Existe ainda alguma evidência de que o aleitamento materno protege contra o desenvolvimento da DII (9).

O sistema imunitário intestinal assume um papel central na fisiopatologia da DII (17). A imunidade inata inclui péptidos antibacterianos, lisozimas, macrófagos e células dendríticas, enquanto a imunidade adaptativa inclui células T e B, que estão concentradas nos folículos linfóides altamente organizados (26).

A integridade da barreira intestinal é fundamental para a manutenção da homeostase intestinal. Com a disfunção da barreira há um aumento da sua permeabilidade, permitindo a translocação de antígenos e microrganismos para a lâmina própria, onde são reconhecidos pelas células dendríticas e pelos macrófagos, que detetam os componentes microbianos através dos recetores de reconhecimento de padrão (PRRs), como os *Toll-like receptors* (TLRs), desencadeando o início de uma série de respostas inflamatórias descontroladas. Pode ainda suceder uma reação desproporcionalmente exacerbada contra os microrganismos comensais que, em condições saudáveis, seriam tolerados pelo sistema imune, devido a esta desregulação da resposta imune inata. Além da função de barreira, outros mecanismos de proteção da mucosa intestinal estão também comprometidos na DII, como é o caso da produção de muco pelas células caliciformes e a secreção de substâncias com atividade antimicrobiana intrínseca pelas células de *Paneth* (17,23).

As células dendríticas desempenham um papel central na comunicação entre a imunidade inata e adaptativa, pois são umas das células responsáveis pela apresentação antigénica aos linfócitos T presentes nos folículos linfóides. O ambiente inflamatório induzido pela resposta inflamatória inata e a ativação das células dendríticas influenciam diretamente a ativação e a polarização dos linfócitos T, promovendo uma desregulação do equilíbrio entre os subtipos específicos, com uma expansão e ativação dos linfócitos T efetores (Th1 e Th17) e uma diminuição das células T reguladoras (Treg), o que irá resultar numa ativação imune desadequada, com a produção exacerbada de diversas citocinas pró-inflamatórias (como IL-17, IFN- γ e TNF- α) (17,23).

A subsequente reação inflamatória excessiva conduz a um ciclo de *feedback* positivo com uma deterioração contínua do epitélio e uma maior exposição aos microrganismos patogénicos intestinais que, aliada a uma resposta adaptativa desregulada, agrava e perpetua a inflamação, contribuindo para a sua cronicidade e para a presença de

manifestações clínicas mais graves, através da formação de lesões nos tecidos, associadas a uma cicatrização deficiente, originando complicações como fibrose, estenoses, fístulas e abscessos (8,17).

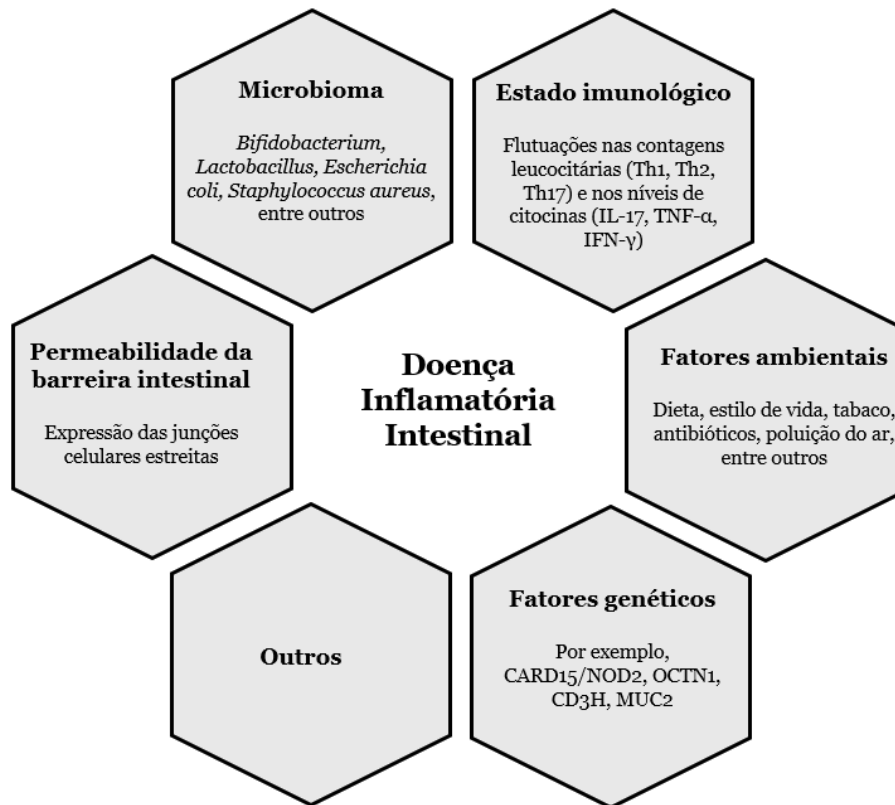


Figura 2. Fatores envolvidos na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal. Abreviações: IFN- γ - Interferão-gamma; IL – inter-leucina; Th – linfócito T efetor; TNF- α - Fator de necrose tumoral α . Adaptado de: (27)

1.3.4. Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da DII requer uma combinação de achados clínicos, parâmetros laboratoriais e exames imagiológicos e histopatológicos concordantes (17,28).

A investigação e o diagnóstico da DII começam com a história clínica detalhada e o exame físico (29). Os sintomas provocados pela inflamação da mucosa intestinal na DII variam diretamente de acordo com as regiões do TGI afetadas. A DC manifesta-se de forma variável, com sintomatologia que inclui: dor abdominal, diarreia, flatulência, entre outros (6), podendo também complicar com a formação de fístulas e abscessos, pelo envolvimento de todas as camadas da parede intestinal (17). A CU apresenta-se mais frequentemente como diarreia sanguinolenta, com ou sem muco, associada a tenesmo e dor abdominal, dependendo da extensão e gravidade da doença (17,30). Para além do TGI, tanto a DC como a CU podem ter manifestações extraintestinais, que aumentam a morbidade da doença (17,31). Estas manifestações podem afetar diversos sistemas do

corpo humano, e incluem artrite, espondilite, uveíte, episclerite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária (CEP) (31). Com menção especial à CEP, uma doença colestática crônica de etiologia ainda não totalmente esclarecida, e que apresenta uma forte associação com a CU. Estudos recentes apontam que, tal como na DII, a microbiota intestinal desempenha um papel central na patogênese da CEP, ao influenciar o metabolismo de ácidos biliares, a resposta imunitária e o grau de inflamação. Várias intervenções têm sido exploradas, constando que o TMF mostrou potencial terapêutico ao aumentar a diversidade microbiana nestes doentes. Porém, a caracterização da sua eficácia e segurança carece de estudos mais amplos (32,33).

Os parâmetros laboratoriais são úteis para avaliar a gravidade da inflamação bem como a presença de possíveis complicações. O estudo analítico poderá ser normal, mas alguns achados possíveis e inespecíficos incluem anemia, leucocitose e trombocitose (17). Inclui-se ainda uma pesquisa de marcadores inflamatórios, como a velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e a proteína C reativa (PCR), que poderão estar elevados (6,17). Para além disso, a presença de hipoalbuminemia e de deficiências vitamínicas pode ainda sugerir desnutrição, como complicação associada à DII. Os níveis de calprotectina fecal (FCAL) podem ser utilizados como um marcador de inflamação intestinal, principalmente para inferir sobre a evolução da doença e a sua resposta ao tratamento. Porém é de notar que é um marcador inespecífico, já que pode estar aumentado no contexto de várias outras patologias do TGI (29). Para distinção de subtipos de DII, os níveis de anticorpos P-ANCA (anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares) e ASCA (anticorpos anti-*saccharomyces cerevisiae*) têm alguma utilidade, já que os níveis de P-ANCA estão habitualmente elevados em doentes com CU e os níveis de ASCA em doentes com DC (17,30). Na avaliação inicial devem ainda ser realizados estudos microbiológicos para exclusão de causas infecciosas (17,29,30).

Em relação aos exames imagiológicos, o estudo endoscópico continua a ser a principal modalidade de diagnóstico na DII, já que evidencia a presença de achados microscópicos e macroscópicos resultantes da inflamação intestinal. Como tal, deve ser realizada uma colonoscopia com observação do íleo terminal e, idealmente, obtém-se biópsia e histologia. Frequentemente, o padrão da doença observado, em conjunto com a correlação clínica da sintomatologia, ajuda na classificação fenotípica da DII em DC ou CU, fornecendo ainda dados que permitem classificar com base na gravidade (29).

Várias *guidelines* concordam que a determinação da gravidade da doença deve ser baseada em *scores* padronizados, existindo vários, de que são exemplos o índice de atividade na doença de Crohn (CAI) (34) e o índice de atividade de doença na colite

ulcerativa (UCDAI)(35). Estas pontuações combinam os resultados da endoscopia, da sintomatologia e do grau de inflamação (34).

O restante estudo de investigação e o recurso a outros exames imagiológicos deve ser personalizado de acordo com a anamnese do paciente e com a informação fornecida pelos exames de base. Como tal, a enteroscopia por cápsula, a ecografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm sido também utilizadas tanto para o diagnóstico da DII como para avaliar as complicações (6,17).

Tabela 1. Achados clínicos e endoscópicos que permitem distinguir colite ulcerativa e doença de Crohn. Adaptado de: (36)

	Colite ulcerativa	Doença de Crohn
Características clínicas		
Sangue nas fezes	Sim	Ocasional
Muco	Sim	Ocasional
Sintomas sistémicos	Ocasional	Frequente
Dor	Ocasional	Frequente
Presença de massa abdominal	Raro	Sim
Doença perineal significativa	Não	Frequente
Fístulas	Não	Sim
Obstrução do intestino delgado	Não	Frequente
Obstrução do cólon	Raro	Frequente
Resposta aos antibióticos	Não	Sim
Recorrência após cirurgia	Não	Sim
Características endoscópicas		
Reto poupado	Raro	Frequente
Doença contínua	Sim	Ocasional
Aparência em pedra de calçada	Não	Sim
Granuloma em biópsia	Não	Ocasional

1.3.5. Tratamento

O objetivo do tratamento da DII compreende minimizar a progressão da doença com o intuito de obter a sua remissão, caracterizada tanto pela remissão clínica da sintomatologia como pela remissão endoscópica com a cicatrização da mucosa. Preza-se ainda pela melhoria da QV, com a prevenção de potenciais complicações e prevenção da incapacidade (37).

O tratamento da DII divide-se consoante a localização e a extensão da doença, bem como a sua gravidade, considerando-se a sua classificação como doença ligeira, moderada e grave. No que diz respeito ao arsenal terapêutico disponível, existem diversos fármacos com mecanismos de ação diferentes tais como: aminossalicilatos (classe que engloba a mesalazina), corticosteroides, antibióticos, imunossuppressores e fármacos biológicos (17).

O tratamento da DII segue, assim, um algoritmo terapêutico por etapas: a primeira linha de tratamento inclui os aminossalicilatos para a CU ligeira e para os casos iniciais de DC ileocecal; a segunda linha utiliza os corticosteroides para induzir a remissão em casos moderados a graves; a terceira linha recorre a imunossuppressores (de exemplo a azatioprina e 6-mercaptopurina) e/ou a agentes biológicos (como os agentes anti-TNF α); e, em última instância, para casos ainda refratários ou complexos, consideram-se alternativas como agentes anti-IL-12/23 ou inibidores da JAK (6,17,30). No que concerne ao tratamento cirúrgico da DII, este mantém-se como uma estratégia de fim de linha, perante complicações graves ou refratariedade ao tratamento farmacológico (17).

Apesar da inovação e progresso científico com o aparecimento de novas ferramentas terapêuticas, que têm vindo a proporcionar um melhor controlo da doença e remissões mais prolongadas, muitos pacientes com DII continuam a enfrentar sintomatologia persistente e as complicações associadas, tanto à própria doença, como aos fármacos utilizados para o seu tratamento (17,38).

Como tal, dada a natureza crónica e progressiva da DII e o seu impacto socioeconómico, evidencia-se a necessidade de terapêuticas alternativas, que envolvam outras vias metabólicas ou sejam dirigidas a outros fatores de risco e, desse modo, complementem ou potencializem os tratamentos convencionais (38,39).

Neste contexto, percebe-se que a caracterização da microbiota intestinal e a sua modulação através do uso de probióticos surge como uma área de crescente interesse pela comunidade científica, para a gestão dos doentes com DII.

2. Objetivos

A presente dissertação visa caracterizar e compreender a influência da microbiota intestinal na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal, refletindo e escrutinando sobre o papel terapêutico dos probióticos nesta complexa patologia.

3. Métodos

Na elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa na base de dados da plataforma PubMed, finalizada em dezembro de 2023. A pesquisa efetuada foi limitada aos últimos 5 anos, e selecionada através das seguintes palavras-chave: (*Microbiome, human OR microbiota*) AND (*Gastroenteritis OR colitis, ulcerative OR Crohn disease OR inflammatory bowel disease*) AND (*Nutritional physiological phenomena OR pathophysiology OR diagnosis OR treatment*) AND (*Probiotics OR synbiotics OR dietary supplements*), conduzindo a um total de 286 artigos. Para seleção dos artigos foram utilizados critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos artigos de revisão bibliográfica, artigos de revisão sistemática e/ou meta-análise, estudos clínicos em humanos de tipologia observacional, retrospectiva, *coorte* e caso-controle, e artigos publicados em inglês, espanhol ou português. Foram ainda excluídas as referências bibliográficas que se cingiam a estudos de descrição de casos isolados e estudos experimentais em animais, bem como todas as que não estavam em concordância com os critérios de inclusão.

Após a criteriosa seriação, e de acordo com a relevância e enquadramento do tema, foram selecionadas 79 referências bibliográficas, posteriormente lidas e avaliadas na íntegra, com uma seleção cuidadosa final de 46 referências. Ademais, foram também incluídos livros e outros artigos adequados ao tema, que se mostraram relevantes para a elaboração desta dissertação.

4. A microbiota intestinal

4.1. Caracterização

A microbiota intestinal constitui o microecossistema mais importante do corpo humano (7). O seu maior e mais preponderante componente são as bactérias. Em indivíduos saudáveis, 99% da flora intestinal é composta pelos quatro filos: *Firmicutes* (50-75%), *Bacteroidetes* (10-50%), *Actinobacteria* (1-10%), e *Proteobacteria* (frequentemente <1%) (7,24,40). O número de bactérias varia ao longo do TGI, existindo em maior número no cólon (9), que é colonizado por 160 a 500 espécies bacterianas diferentes, caracterizadas por uma gama considerável de características microbiológicas (41).

Caracterizando os principais filos, entende-se que o filo *Firmicutes* é composto principalmente por bactérias *Gram +*, aeróbias e anaeróbias. Os seus membros mais proeminentes são as estirpes de *Clostridia*, mas as *Gram+* potencialmente patogénicas (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*) também fazem parte deste filo. Os *Bacteroidetes* são bactérias *Gram -* que estão extremamente bem-adaptadas ao ambiente intestinal. As *Actinobacterias* são bactérias *Gram +* geralmente consideradas benéficas, como o género *Bifidobacterium*, e o filo *Proteobacteria* contém bactérias *Gram -*, nomeadamente a família *Enterobacteriaceae* (41).

4.2. Funções

Em condições de homeostase, a microbiota intestinal desempenha um papel importante na manutenção da saúde (42).

Em indivíduos saudáveis desempenha uma variedade de funções vitais, como a regulação da função de barreira, através da preservação da integridade do epitélio intestinal, da regulação da renovação das células epiteliais intestinais e da sua apoptose, e modulando a expressão das junções estreitas e a permeabilidade paracelular (7,41,42).

Apresenta também um papel preponderante na produção de metabólitos essenciais, tal como é o caso da produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e de vitaminas (como a vitamina K, B12, niacina, biotina, ácido fólico) e outros metabólitos, cumprindo também um papel fundamental no ciclo entero-hepático dos ácidos biliares (AB) (26,41).

Através dos seus efeitos imunomediados, a microbiota intestinal contribui para a regulação neuro-endócrina (42) e para a imunomodulação intestinal, interagindo com os sistemas imunitários inato e adaptativo, através da produção de padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs), que são reconhecidos por receptores específicos das células imunitárias intestinais, desenvolvendo-se uma adequada regulação imune aos vários estímulos (41). Apresenta ainda interações com as várias vias de sinalização do sistema imunitário, na qual promove a diferenciação das células imunitárias e regula a produção de mediadores inflamatórios (7,10,43).

Além disso, impede o crescimento de bactérias potencialmente patogênicas, antagonizando-as, ao competir com os seus nutrientes e receptores, através da produção de fatores antimicrobianos que exercem resistência à colonização patogénica (10,41).

Está também envolvida no metabolismo de fármacos e medicamentos (43).

4.3. Metabólitos produzidos

A diversidade genética dos micróbios intestinais fornece uma variedade de enzimas e vias bioquímicas diferentes das atividades metabólicas do hospedeiro, permitindo-lhes desempenhar certas funções através de metabólitos específicos (7).

4.3.1. Ácidos Gordos de Cadeia Curta

Os AGCC são subprodutos microbianos importantes produzidos pela fermentação anaeróbia dos hidratos de carbono complexos das fibras alimentares, no intestino (42,44,45). A concentração e a proporção relativa de cada AGCC no intestino dependem da composição da microbiota e do tipo de substrato (46).

Os três principais compostos incluem o acetato, o propionato e o butirato, e constituem fontes de energia para as células epiteliais do cólon, ajudando a manter a homeostasia intestinal (8,9,24,42). Devido ao consumo de oxigénio epitelial para o metabolismo energético, promove-se um ambiente intestinal anaeróbio hostil para os agentes patogénicos aeróbios oportunistas, como a *Salmonella* e a *Escherichia coli*, realçando a utilidade destes metabólitos nos mecanismos de proteção do hospedeiro (8,47).

Os AGCC desempenham ainda um papel importante na regulação metabólica do hospedeiro (24). Exercem efeitos anti-inflamatórios através de vários mecanismos diretos e indiretos: regulação da homeostase dos linfócitos T, através da promoção da expansão da linhagem Treg e redução da linhagem Th17; promoção da expressão de

citocinas anti-inflamatórias (como a IL-10) através da ligação aos recetores acoplados à proteína G; regulação negativa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias devido à inibição da atividade da via do factor nuclear *kappa B* (NF- κ B); regulação do sistema imunitário inato, através da inibição da sinalização excessiva dos TLRs; regulação génica da proliferação celular, com supressão de células cancerígenas e indução da morte celular apoptótica (8,42,44,46–49).

Os inúmeros benefícios conferidos ao organismo pela produção de AGCC advém, por isso, das comunidades microbianas essenciais para a manutenção de um ambiente intestinal saudável (47).

4.3.2. Ácidos Biliares

Os AB são compostos anfipáticos que facilitam a emulsificação de gorduras. Consideram-se produtos finais do catabolismo do colesterol e desempenham um papel na absorção gastrointestinal de nutrientes e no transporte de metabólitos tóxicos, xenobióticos e lípidos através do sistema biliar (48).

São produzidos no fígado a partir da oxidação do colesterol em duas vias biossintéticas com várias etapas, que conduzem à produção de AB primários, com a sua posterior conjugação (25). De seguida, estes AB são libertados no intestino, após as refeições, e aproximadamente 95% recirculam através da circulação entero-hepática no íleo distal. Os restantes 5% são transportados para o cólon e posteriormente metabolizados pela microbiota intestinal (50). As bactérias pertencentes a *Firmicutes*, *Clostridia*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Lactobacillus*, *Actinobacteria* e *Bifidobacterium* são responsáveis pela produção de certas enzimas, nomeadamente as hidrolases de sais biliares (BSH), que são essenciais para a metabolização e produção dos AB secundários (50,51), através de várias etapas de transformação que incluem a desconjugação, oxidação, epimerização e também esterificação e dessulfatação dos AB primários (25). Tanto os AB primários como os secundários podem interagir com vários recetores, e, em conjunto, levam a efeitos imunitários benéficos, como a supressão da via NF- κ B e da produção de IL-1, IL-6 e TNF- α (42).

A conversão de AB primários em AB secundários pelas bactérias intestinais é importante para os tornar ligandos bioativos para recetores de cascatas de sinalização anti-inflamatória, como as vias TGR5 e FXR. Por exemplo, a ativação do FXR, um recetor nuclear que regula a transcrição dos genes envolvidos na síntese, transporte e metabolismo lipídico tanto no fígado como no intestino (52), contribui para a manutenção da integridade da barreira intestinal, oferecendo proteção contra lesões na

mucosa, por atividade antimicrobiana direta (25,52), já que as células da imunidade inata e as células epiteliais intestinais são imunorreguladas pelos AB (48).

A biotransformação dos AB é, por isso, um esforço colaborativo entre a microbiota intestinal e o hospedeiro (50) e, como tal, os AB interferem na sua estrutura e função, modulando indiretamente a composição do microbioma intestinal e desempenhando um papel crítico na homeostasia intestinal (8,25).

4.3.3. Triptofano e outros metabólitos

O metabolismo do triptofano é outra via importante para a relação simbiótica entre o hospedeiro e a sua microbiota (53). Algumas bactérias comensais são capazes de produzir compostos indólicos a partir do catabolismo do triptofano, de modo a ativar o recetor aril de hidrocarbonetos (AHR) do hospedeiro, que modula a diferenciação e a atividade dos linfócitos T, promovendo a diferenciação em Treg e participando nas vias da IL-10 e da IL-22 (8,54).

Há diversas outras substâncias provenientes de bactérias comensais com importantes efeitos imunomoduladores, tais como a fragelina, o lipopolissacárido e os esfingolípidos, que modulam a transformação das células B em células plasmáticas produtoras de IgA, induzem a diferenciação dos linfócitos T em Th17 e promovem a proliferação e diferenciação das Tregs (41).

4.4. Fatores que influenciam a microbiota intestinal

A diversidade da microbiota intestinal aumenta durante o primeiro ano de vida, mas a sua composição definitiva não é alcançada antes do final do terceiro ano de idade (41,55). A abundância relativa dos diferentes constituintes nesta faixa etária pode ainda diferir marcadamente entre indivíduos, devido à influência de vários fatores, alguns inerentes à mãe (como desnutrição, obesidade, diabetes, eczema, entre outros), bem como inerentes ao recém-nascido (tais como prematuridade, características do parto, alimentação e administração de antibióticos). Todos estes fatores alteram significativamente a composição da microbiota intestinal (55).

Já durante a idade adulta, a composição da microbiota é relativamente estável; no entanto, podem ocorrer várias alterações ao longo do tempo, provocadas pela dieta, localização geográfica, genética, medicamentos e outros fatores do estilo de vida (25,41,42).

Muitos destes fatores estão também subjacentes à etiologia da DII (*vide* figura 3) e, apesar do mecanismo subjacente à disfunção da microbiota intestinal na DII permanecer pouco esclarecido, pensa-se que estes fatores se relacionam com alterações na interação microbiota-hospedeiro e, conseqüentemente, integram uma componente fisiopatológica de várias doenças inflamatórias e autoimunes, devido à disbiose provocada (24).

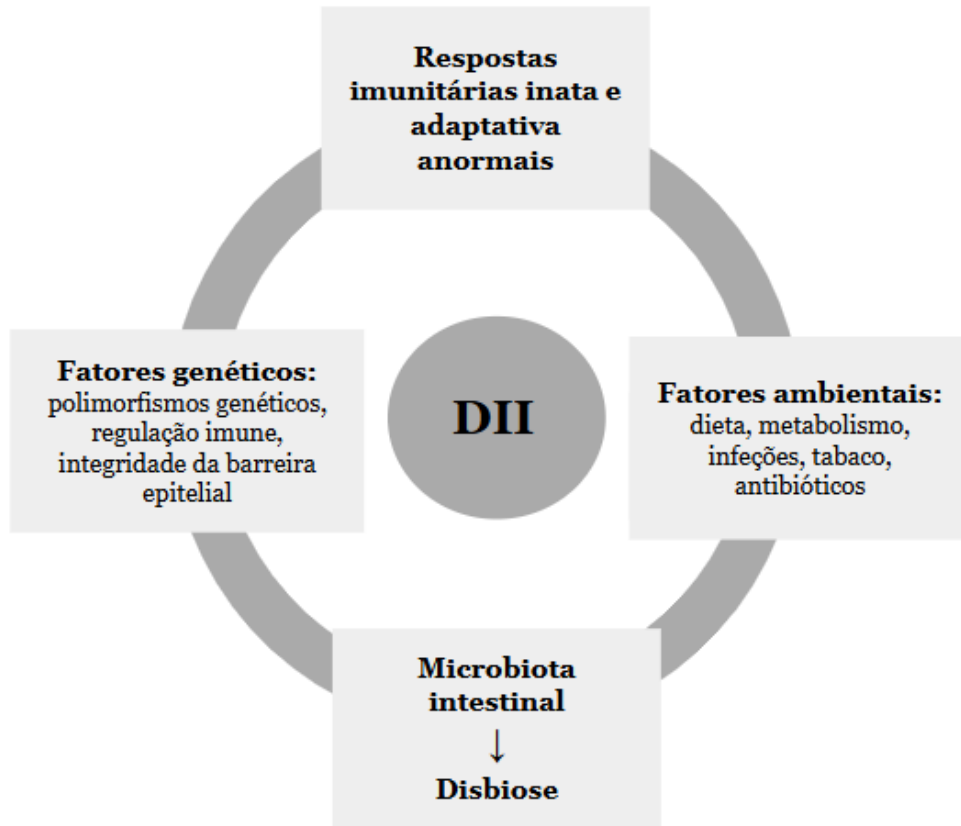


Figura 3. Esquematização das interações entre a microbiota intestinal e os fatores patogênicos que predispõem à doença inflamatória intestinal. Adaptado de: (41)

5. A disbiose intestinal

5.1. Conceito e fisiopatologia

A inflamação do TGI em doentes com DII é uma característica comum proveniente de um desequilíbrio da microbiota, que se traduz na disbiose (24).

A disbiose intestinal ocorre quando a diversidade, a composição e/ou as funções da microbiota intestinal são perturbadas, tendo um impacto negativo no hospedeiro (8), e contribuindo assim para o aparecimento e a progressão de várias patologias, nomeadamente doenças do eixo intestino-fígado, doenças inflamatórias, metabólicas/autoimunes e até mesmo doenças neurodegenerativas (25). Está ainda relacionada com o aparecimento de várias neoplasias (56).

Explicitando com algum detalhe o processo fisiopatológico temos que, em condições disbióticas, que proporcionam um ambiente intestinal pró-inflamatório, há um aumento dos níveis de oxigénio e de radicais livres de oxigénio (ROS), o que cria um ambiente tóxico para os anaeróbios obrigatórios, colonizadores habituais do intestino (9). O stress oxidativo gerado promove uma resposta inflamatória inicial e, através de um mecanismo de *feedback* positivo, culmina com uma maior produção de ROS, o que exacerba a inflamação (41).

Neste ambiente pró-inflamatório hostil são selecionadas para sobreviver as espécies com vantagem competitiva, como é o caso dos micróbios tolerantes ao oxigénio, e dos utilizadores de radicais livres, de que é exemplo a *Escherichia coli* aderente-invasiva (AIEC) (8). Há, por isso, uma elevada acumulação de bactérias capazes de gerir o stress oxidativo, resultando, por exemplo, num aumento considerável de bactérias da família *Enterobacteriaceae* (56). Outro exemplo é o *Bacteroides fragilis*, um potencial agente patogénico da DII, capaz de florescer e persistir em condições inflamatórias, devido à sua capacidade de se adaptar e responder a este ambiente, estando presente em mais de 60% da massa de biofilme dos doentes com DII, apesar de ser um membro pouco abundante da microbiota comensal (8).

A redução destes microrganismos anaeróbios benéficos perturba as suas funções imunomoduladoras, nomeadamente, o equilíbrio na produção e regulação dos linfócitos T (26), permitindo que os doentes com DII apresentem uma infiltração de células T CD4+ no tecido intestinal, com um aumento da resposta das células T inflamatórias (Th1, Th2, Th9, Th17), associado a uma redução da resposta das Treg, com a respetiva

alteração nos padrões de produção de citocinas (13), resultando numa perda de tolerância à microbiota e início de processos pró-inflamatórios (27).

Por outro lado, a alteração da composição bacteriana intestinal leva também à diminuição da resistência à colonização por agentes patogênicos (41). Isto deve-se à função de barreira afetada, juntamente com a interferência: nos mecanismos de regulação da apoptose, na síntese de componentes específicos para as junções intercelulares e na regulação da própria camada de muco, com uma perda das suas células secretoras e conseqüente perda da integridade da mucosa (57,58). Estas alterações tornam o epitélio intestinal mais permeável, facilitando a penetração dos microrganismos (8,41). Isto facilita a entrada de substâncias pró-inflamatórias na lâmina própria e o aumento da translocação bacteriana, que provoca uma estimulação persistente do sistema imunitário inato e uma estimulação prolongada do sistema imunitário adaptativo, com uma regulação positiva dos TLRs nas células dendríticas e alteração do perfil das células T, com uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam a inflamação crônica intestinal, provocando danos nos tecidos (7,26,58).

A maior parte destas bactérias patogênicas atuam por mecanismos indiretos: aderem ao epitélio intestinal, afetam a permeabilidade intestinal e induzem a produção de proteínas imunossupressoras, resultando numa função imunitária anormal e, por fim, na inflamação intestinal (7). Porém, existem ainda certas bactérias que exacerbam diretamente a disfunção da barreira epitelial, como as AIEC e a *Enterococcus faecalis*, já que possuem uma capacidade acrescida de aderir às células epiteliais e estão presentes em maior abundância nos doentes com DII (8,40).

Destaca-se ainda que, em disbiose, o efeito antagônico das bactérias benéficas sobre as bactérias nocivas fica em desvantagem, aumentando a incidência da DII (7).

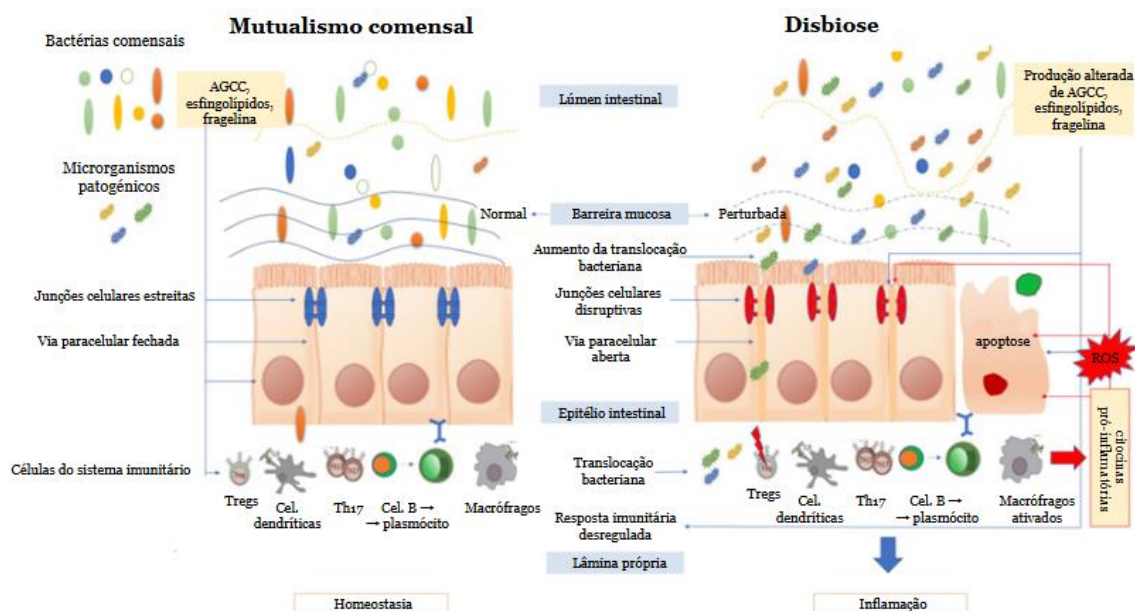


Figura 4. Alterações fisiopatológicas provocadas pela disbiose. Abreviações: AGCC – Ácidos gordos cadeia curta; Cél – Célula; ROS – Espécies reativas de oxigênio; Th – Linfócitos T efetores; Tregs – Células T reguladoras. Adaptado de: (41)

Todos estes efeitos fisiopatológicos culminam numa diversidade bacteriana reduzida e num aumento da instabilidade, consequentes da diminuição de espécies bacterianas com efeitos anti-inflamatórios e do aumento das espécies promotoras de inflamação (7). Devido à variedade fenotípica das manifestações da DII, é improvável que exista um único perfil de comunidade microbiana que seja responsável por todos os tipos de doença. Porém, existem padrões microbianos partilhados entre os doentes com DII (8).

É também de salientar que a atividade da doença é mais evidente no íleo terminal e na zona colorretal, as zonas do intestino que albergam o maior número e diversidade de bactérias (7,9).

É fundamental considerar que as alterações na composição da microbiota intestinal em doentes com DII podem ser uma consequência da inflamação e não propriamente a sua causa (8,9). É também debatido se o aumento da presença de microrganismos patogênicos terá um maior impacto na fisiopatologia da DII do que a perda dos micróbios comensais e das suas funções de homeostasia, pelo que vários investigadores têm unido esforços para compreender melhor as complexas interações hospedeiro-micróbio e micróbio-micróbio (8).

5.2. Alterações específicas na DII

Quando comparadas com a microbiota de indivíduos saudáveis, as amostras de doentes com DII demonstram uma diminuição da diversidade global e uma redução das propriedades anti-inflamatórias (7,8,24,42).

De acordo com vários estudos publicados, os micróbios que existem normalmente no intestino saudável, tais como os membros dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, estão drasticamente diminuídos na DII, com um aumento concomitante de populações nocivas, pertencentes aos filos *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (41,43,57). Por exemplo, bactérias residenciais do filo *Firmicutes* como *Eubacterium rectale* e *Faecalibacterium prausnitzii* e a espécie *Bacteroides* do filo *Bacteroidetes* estão presentes em indivíduos saudáveis, contribuindo com até 40% da microbiota fecal total. No entanto, na doença de Crohn, a presença destas bactérias é visivelmente inexistente ou muito reduzida (9,38).

Há ainda evidências que, em doentes com DII, as *Proteobacteria* (particularmente AIEC, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae*, *Fusobacterium*, e *Ruminococcus gnavus*) estão aumentadas, e *Clostridium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* estão diminuídos (9).

Dong et al. (2019) salientam ainda que o risco de desenvolver DII é superior após uma infeção por *Salmonella* ou *Campylobacter*, possivelmente pela função de barreira prejudicada (57).

A maior parte dos estudos sobre a disbiose intestinal tem-se centrado nas bactérias, sem ter em conta o papel potencial de outros membros do microbioma intestinal. Porém, cada vez mais se infere sobre a importância da composição de fungos no desenvolvimento da doença. Está relatado que os doentes com DII apresentam um aumento da abundância de *Candida albicans*, mas uma diminuição da abundância de *Saccharomyces cerevisiae* (8). Há também diversas outras espécies aumentadas, como *Candida tropicalis*, *Clavispora lusitaniae*, *Cyberlindnera jadinii*, e *Kluyveromyces marxianus* (9).

A Tabela 2 sintetiza as várias alterações passíveis de encontrar em indivíduos com DII (9).

Tabela 2. Mudanças na composição da microbiota intestinal associadas à doença inflamatória intestinal. Adaptado de: (9)

Microrganismo	Aumento	Diminuição
Bactérias	<i>Fusobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>
	<i>Pasteurellaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i>
	<i>Proteobacteria (Escherichia coli aderente-invasiva)</i>	<i>Clostridium XIVa, IV</i>
	<i>Ruminococcus gnavus</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	<i>Veillonellaceae</i>	<i>Roseburia</i>
Fungos	<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	<i>Candida tropicalis</i>	
	<i>Clavispora lusitaniae</i>	
	<i>Cyberlindnera jadinii</i>	
	<i>Kluyveromyces marxianus</i>	
Vírus	<i>Caudivirales</i>	

Curiosamente, as especificidades microbianas podem diferir entre a CU e a DC, apesar dos seus perfis clínicos e epidemiológicos semelhantes (24,58).

Os doentes com DC podem apresentar uma colonização elevada de *Bacteroidetes*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* e uma diminuição de *Firmicutes*, incluindo *Roseburia* e *Ruminococcus*, existindo também uma diminuição de *Akkermansia* (39,55).

Em pacientes com CU, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* e *Roseburia hominis* estão frequentemente diminuídos, enquanto *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Proteobacteria* e *Ruminococcus gnavus* estão aumentados (40).

Alguns autores também referem que a composição da microbiota intestinal está intimamente relacionada com o risco de recidiva da doença. Por exemplo, a diminuição da espécie *Faecalibacterium prausnitzii* está correlacionada com o risco de recidiva da DC ileal após a cirurgia, e a recuperação dos seus adequados níveis está associada à manutenção da remissão clínica (13).

Para além das alterações das comunidades bacterianas, há uma subsequente alteração nas vias metabólicas e nos metabólitos produzidos, nomeadamente nos AGCC, nos AB e no triptofano (53).

Na DII, alguns estudos demonstraram uma diminuição da abundância de espécies produtoras de AGCC, como os membros dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (44,46), o que se traduziu na diminuição dos níveis de AGCC nas amostras fecais de doentes com DII, em comparação com indivíduos saudáveis (24,42,48). Alguns estudos também corroboram uma associação entre a atividade da doença e os níveis de AGCC, verificando-se, por exemplo, níveis mais elevados nos doentes com CU em remissão (24,44).

A disbiose intestinal afeta também o metabolismo dos AB em pacientes com DII, já que estes apresentam níveis baixos de atividade BSH na microbiota intestinal (25), com o subsequente aumento dos AB primários e conjugados e uma diminuição dos AB secundários (50), como provado por Sinha et al. (2020) (59). Este desequilíbrio pode causar disrupção do equilíbrio da microbiota, fomentando um ambiente inflamatório e perpetuando a proliferação de bactérias potencialmente nocivas (8,24).

Em relação ao triptofano, na DII, a capacidade da microbiota para produzir os agonistas do AHR é prejudicada, e a sua expressão está diminuída, o que, mais uma vez, promove a inflamação intestinal (53).

Assim sendo, compreende-se a importância da disbiose, tanto ao nível da microbiota intestinal, como ao nível dos seus metabólitos, como parte integrante da fisiopatologia da DII, pelo que constitui um potencial alvo terapêutico.

5.3. Modulação da microbiota intestinal

Dada a ausência de tratamentos curativos para as DII, algumas intervenções com enfoque na microbiota intestinal têm sido propostas como uma das abordagens mais promissoras para o tratamento de doenças imunomediadas, aparentando possuir resultados positivos na gestão da DII (24,48).

Estas intervenções incluem os prebióticos, probióticos, simbióticos e o TMF. O seu potencial terapêutico é um tópico de investigação contínuo na comunidade científica, e são necessários mais estudos para elucidar sobre a sua eficácia e o seu possível papel nos atuais algoritmos de tratamento da DII (41,47).

6. Probióticos

6.1. Características

Relembrando a definição, os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (8,27).

São tradicionalmente compostos por uma ou mais estirpes bacterianas (58), com mecanismos de ação dependentes da estirpe e das substâncias por ela produzidas (27,60).

Em geral, para determinado probiótico ser considerado eficaz, pressupõem-se certas características: deve ser capaz de sobreviver e manter uma boa viabilidade à passagem pelo sistema digestivo; deve ser capaz de se fixar ao epitélio intestinal e colonizá-lo; deve ser capaz de utilizar os nutrientes e substratos de uma dieta normal e não deve conter quaisquer agentes patogênicos ou outros produtos tóxicos, microbianos ou não microbianos (38).

Os dois principais gêneros de probióticos incluem o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium* (38). Estes têm sido extensivamente testados pelos seus possíveis efeitos anti-inflamatórios na DII, bem como pelos seus efeitos benéficos na motilidade intestinal (45).

Outros microrganismos probióticos popularmente utilizados são a *Escherichia coli* Nissle 1917 (*EcN*), *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Saccharomyces boulardii* (8,38,61).

O probiótico combinado mais frequentemente investigado, independentemente das especificidades da DC e CU, é o VSL#3, que inclui quatro estirpes de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), três estirpes de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus* (27,43). Entre todos os probióticos atualmente disponíveis, é o que reúne o maior consenso na comunidade científica (13,60).

6.2. Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação das bactérias probióticas estão intimamente relacionados com a manutenção da saúde intestinal. Postulam-se quatro mecanismos de ação gerais:

1. Inibição de agentes patogênicos

Algumas bactérias probióticas inibem a flora potencialmente patogênica, como as *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium* e *Bacteroidaceae* (10).

Os probióticos podem inibir o crescimento dos agentes patogênicos essencialmente por 2 mecanismos: competição pelo nicho ecológico e lesão direta ou indireta dos microrganismos patogênicos (10). Ao competirem pelo mesmo nicho ecológico, competem também pelos nutrientes e pelos locais de ligação à mucosa intestinal, inibindo a proliferação e a adesão de patogênicos na mucosa, como é o caso das AIEC. Podem ainda exercer lesão indireta através da criação de um ambiente hostil, com recurso à diminuição do pH luminal pela produção de ácidos orgânicos como os AGCC. Os componentes antimicrobianos como os péptidos antibacterianos, de que são exemplo as bacteriocinas, defensinas, e os ácidos biliares conjugados, podem inibir os microrganismos patogênicos através de uma lesão direta (10,62).

2. Aumento das bactérias residentes benéficas

Os probióticos podem aumentar o crescimento de outras espécies de bactérias benéficas residentes e melhorar assim o ecossistema intestinal. Podem promover o aumento de *Lactobacillus*, de *Bifidobacterium* e da diversidade bacteriana no geral, reduzindo concomitantemente a diversidade fúngica prejudicial (10).

Além das estirpes bacterianas vivas, os metabólitos produzidos por estas, definidos como pós-bióticos, destacam-se pelas suas propriedades anti-inflamatórias, interferindo em várias vias de sinalização e modulando os níveis de IL (27). Recentemente, tem sido investigada uma variedade de candidatos a pós-bióticos, tais como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Roseburia* e esporos de *Firmicutes*, isolados da microbiota humana saudável (10).

3. Melhoria da função da barreira da mucosa

Os probióticos são importantes na manutenção da função da barreira epitelial intestinal, através das substâncias produzidas. Os AGCC, para além das suas funções-chave na sinalização celular, constituem a principal fonte de energia das células epiteliais do cólon, pelo que melhoram a função de barreira. A produção de imunoglobulina A; o aumento da expressão da mucina-2 (MUC-2) e a subsequente produção de muco; o aumento da regulação positiva da defensina e o aumento da autofagia contribuem também para a integridade da barreira intestinal (10,38).

4. Imunomodulação da mucosa intestinal e sistêmica

Os probióticos modificam a imunidade intestinal através da alteração da capacidade de resposta do epitélio intestinal e das células imunitárias aos micróbios presentes no lúmen (38).

Podem, por isso, induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β , entre outras) e aumentar a expressão de células reguladoras da mucosa e sistêmicas (Treg e células B reguladoras). Aumentam também a produção de anticorpos, a atividade fagocítica e das células NK. Podem ainda diminuir a produção de citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-8, TNF- α , entre outras), ao regular negativamente a expressão de TLRs e ao inibir a via de sinalização do fator de transcrição NF- κ B (10,38). Assim, conseguem manter o equilíbrio intestinal e evitar o ambiente de inflamação (10).

É de notar que diferentes probióticos podem atuar por um ou mais mecanismos de ação distintos, sendo as suas ações complementares e até sobreponíveis (38).

6.3. Segurança

Os probióticos são regulamentados como suplementos alimentares, o que tem impacto no controlo da qualidade e na avaliação da segurança destes produtos (63).

Porém, a sua administração pode apresentar alguns riscos para os doentes e não deve ser assumida como inócua, especialmente quando ingerida por doentes com uma barreira intestinal comprometida (60). Grupos de maior risco incluem grávidas, bebés prematuros, idosos, pessoas imunocomprometidas ou hospitalizadas, portadores de cateter venoso central ou válvula cardíaca (16,64). Os diversos riscos incluem infeções sistêmicas, atividades metabólicas deletérias, estimulação imunitária excessiva em indivíduos suscetíveis, complicações cutâneas e outros efeitos secundários gastrointestinais (38,64).

A evidência existente recomenda uma avaliação cuidadosa do relação risco-benefício dos probióticos antes da sua prescrição ou utilização (64).

6.4. Aplicação dos probióticos nas DII

Coqueiro et al. (2019) mencionam na sua revisão que um dos estudos pioneiros relativos à suplementação com probióticos decorreu em 1997, quando doentes com CU em remissão foram suplementados com *E. coli* estirpe Nissle 1917 (*EcN*) ou tratados com

mesalazina, durante 12 semanas. Observou-se que o período de remissão era semelhante em ambos os grupos e, a partir daí, a suplementação com probióticos começou a ser reconhecida como uma nova opção terapêutica para o tratamento da CU (18).

Desde então, os microrganismos probióticos e as suas propriedades têm sido alvo de uma extensa investigação pela comunidade científica, na procura de uma alternativa que combata a disbiose e modifique o curso de doença da DII.

Atendendo a *guidelines* recentes, como a publicada pela Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral (ESPEN) em 2023, a suplementação com probióticos, nomeadamente incluindo *Lactobacillus reuteri* ou VSL#3 é possível como tratamento adjuvante, para a indução da remissão da doença ativa ligeira a moderada em pacientes com CU. Em relação à DC, a suplementação com probióticos foi considerada ineficaz na indução e na manutenção da remissão (63).

No presente momento, apesar do papel limitado na CU e da ausência de evidência sólida na gestão da DC, o papel dos probióticos no tratamento das DII continua a ser explorado. Assim, revisitamos o estado da arte relativamente a estas ferramentas terapêuticas, que visam a modulação da microbiota intestinal na DII.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada por Zhang et al. (2021) abrangeu diversos estudos, publicados no período temporal de 1997-2019, relativos aos efeitos de várias terapêuticas de modulação da microbiota intestinal, como prebióticos, probióticos (incluindo 26 estudos) e simbióticos. A análise global evidenciou que as intervenções eram eficazes na indução e manutenção da remissão na CU, com diminuição do índice de atividade da doença. Em relação à DC e à prevenção da recorrência da DII em geral, as intervenções não se revelaram eficazes (61). Outras revisões literárias apresentam conclusões semelhantes (18,60).

Ainda considerando o estudo de Zhang et al. (2021), e apesar dos dados não serem suficientemente robustos para indicarem uma significância estatística no uso isolado dos probióticos, os autores constataram que os suplementos baseados em *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* ($p < 0,001$), especialmente em número de 2-3 ($p < 0,001$) ou combinados em múltiplas estirpes ($p < 0,05$) são superiores para o tratamento da DII (61). Estes achados estão de acordo com as convicções de outros autores, que defendem que a utilização de probióticos de várias estirpes traz mais benefícios do que a administração de uma estirpe probiótica única (18,60).

Ao longo dos anos, vários RCTs avaliaram a eficácia dos probióticos, tanto na indução como na manutenção da remissão da doença, na DC e na CU. Os RCTs selecionados para esta dissertação, publicados nos últimos 5 anos, à data de dezembro de 2023, encontram-

se sumarizados no apêndice, sob a forma de tabelas, e são aqui descritos e interpretados em consonância com revisões literárias, revisões sistemáticas e meta-análises do mesmo período temporal.

6.4.1. Efeitos dos probióticos na indução da remissão da DII

No caso particular da CU, uma revisão sistemática com meta-análise de três RCT analisou os efeitos do probiótico *VSL#3* (cuja constituição já foi descrita previamente) na indução da remissão na doença ativa ligeira a moderada. Em termos de remissão e de resposta clínica, as comparações diretas com o *placebo* mostraram que a mistura probiótica *VSL#3* teve um melhor efeito, não se tendo registado nenhum aumento do risco de reações adversas (65). Esta evidência está em consonância com revisões literárias prévias, que identificavam o *VSL#3* como uma das intervenções probióticas mais benéficas, após ter demonstrando resultados positivos em vários ensaios clínicos, o que apoia o seu uso como complemento à terapia farmacológica convencional (60,66).

Em relação à DC, uma revisão de *Cochrane* de 2020 analisou 2 RCT, num total de 46 pessoas, e comparou o efeito da intervenção de probióticos à base de *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum* com o *placebo* ou outras intervenções não probióticas, para a indução da remissão. Concluiu-se que não existia diferença estatisticamente significativa entre os probióticos e o *placebo*. Não houve ainda diferenças nos eventos adversos relatados (67). Estes achados estão de acordo com estudos prévios, já que, apesar de já existir alguma evidência sobre o papel imunomodulador dos probióticos na DC, permanece a ausência de resultados coerentes sobre a intervenção probiótica na indução da remissão na DC (18,55).

Alguns RCT estudaram o efeito da intervenção probiótica na indução da remissão na DII, tanto na CU como na DC.

Yilmaz et al. (2019) conduziram um RCT em 45 pacientes diagnosticados com CU ou DC, com o objetivo de determinar os efeitos da suplementação com *kefir* na flora de *Lactobacillus*, nos sintomas e na QV. O grupo de intervenção (25 pacientes) recebeu 400mL de kefir diariamente durante 1 mês, enquanto ao grupo de controlo foi administrado *placebo*, e os resultados demonstraram que a carga bacteriana de *Lactobacillus* nas fezes dos pacientes variou entre 10^4 - 10^9 CFU/g; uma contagem significativamente mais elevada do que o grupo de controlo ($p = 0,001$ para CU e $p = 0,005$ para DC). Clinicamente, foram ainda observadas mudanças significativas na perceção da QV, nomeadamente em relação à diminuição da dor abdominal ($p = 0,049$) e ao aumento da sensação de bem-estar ($p = 0,019$), para os pacientes que consumiram

kefir. Especificamente no subgrupo com DC, salienta-se ainda que, a nível bioquímico, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da PCR ($p = 0,015$) (68), o que se pode correlacionar com os efeitos imunomoduladores já abordados (18). No que concerne a segurança da intervenção, não foi relatado nenhum efeito adverso significativo, nem nenhum agravamento dos sintomas da doença. Como tal, o consumo de kefir parece promover benefícios, ao modular a microbiota intestinal e melhorar a QV dos doentes a curto prazo (68).

Fan et al. (2019) compararam a associação do probiótico *Bifico* (composto por *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus*) à terapêutica farmacológica com mesalazina (*pentasa*) em oposição à terapêutica farmacológica isolada. O estudo incluiu 40 pacientes com DII, distribuídos de forma semelhante entre o grupo de intervenção (integrou 21 elementos) e o grupo de controlo (integrou 19 elementos), acompanhados ao longo de 40 dias de tratamento, com extensão do período de follow-up a 1 ano, de modo a avaliar a taxa de recorrência e os resultados clínicos a longo prazo. Após o período de intervenção, foram observadas reduções significativas de agentes patogénicos como, por exemplo, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, e *Bacteroides* nas amostras de fezes dos doentes de ambos os grupos (para um valor inferior no grupo de intervenção) e um aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (com maior significância estatística no grupo de intervenção), todos com $p < 0,05$, refletindo melhorias na composição da microbiota intestinal. Além disso, os investigadores também encontraram diferenças nos indicadores bioquímicos (redução da lactoferrina fecal, α 1-antitripsina sérica e β 2-microglobulina), nos marcadores inflamatórios (diminuição dos níveis da PCR e IL-6, com aumento concomitante da IL-4), nas pontuações do CDAI ($p = 0,023$) e do UCDAI ($p < 0,001$), bem como na taxa de recorrência, significativamente menor no grupo tratado com probióticos (7,8%) em comparação com o grupo de controlo (31,6%) ($p = 0,039$). Quanto aos efeitos adversos, apesar da ocorrência de náuseas e vômitos, bem tolerados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre grupos de controlo e de intervenção, reforçando a segurança e os possíveis benefícios a longo prazo desta abordagem combinada (69). Estes achados são particularmente relevantes na DC, já que a literatura prévia documenta extensamente que as intervenções probióticas neste fenótipo de doença raramente alcançam sucesso ao ponto de obter significância estatística, devido à complexidade e heterogeneidade da doença (18,55,67).

Noutro RCT com uma amostra de 108 doentes, foi administrado o probiótico *Bacillus clausii* UBBC-7 durante quatro semanas ao grupo de intervenção constituído por 54 doentes com DII, e *placebo* ao grupo de controlo. Esta estirpe probiótica apresentou boa

sobrevida no TGI dos pacientes com DII no grupo de intervenção, com uma detecção significativa nas amostras de fezes ($p < 0,01$), concordante com a sua capacidade intrínseca de elevada resistência ao ambiente gástrico. Não foram registados efeitos adversos, o que reafirma a segurança da intervenção. Relativamente ao padrão de citocinas, foi observado um aumento significativo da IL-10 ($p < 0,05$) e uma diminuição variável na secreção de IL-1b, TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23 no grupo tratado com o probiótico. Adicionalmente, verificou-se uma melhoria significativa ($p < 0,05$) nos diferentes sintomas físicos, comportamentais e psicológicos, demonstrando-se benefícios para além do controlo da inflamação intestinal. A análise metagenómica mostrou ainda que a estirpe probiótica foi capaz de modular a microbiota, conduzindo a um aumento significativo na abundância de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* ($p < 0,01$) e diminuição do filo *Bacteroidetes* (70), um achado semelhante a Fan et al. (2019)(69). Em discordância com os achados destes últimos autores (69), não se verificou significância estatística na melhoria da pontuação CDAI dos pacientes com DC. Mas, nos pacientes com CU, e considerando a escala de atividade clínica de doença usada, verificou-se que houve uma diminuição da sintomatologia em 42,5% no grupo com probiótico e 31,6% no grupo de controlo, após a intervenção, constituindo uma diferença significativa ($p < 0,05$) (70), sugerindo o efeito mais pronunciado do probiótico na CU em comparação com a DC.

Os próximos 3 RCTs descritos (71–73) enfocam apenas a CU ativa ligeira a moderada.

Ou et al. (2021) aplicaram uma intervenção em 142 pacientes, sendo que 69 integravam o grupo de observação, que implicava a suplementação de estirpes triplas de *Bifidobacterium*, combinadas com um acompanhamento pela plataforma WeChat (ferramenta para a gestão e a intervenção na saúde), para além da terapêutica médica com mesalazina. Em contraste, o grupo de controlo recebeu tratamento convencional com mesalazina e acompanhamento de rotina por telefone. Os resultados após as 12 semanas de intervenção indicaram uma melhoria estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no estado nutricional dos pacientes do grupo intervenção, com valores aumentados de albumina, proteínas totais e hemoglobina. Além disso, observou-se uma redução significativa nos níveis de fatores inflamatórios como IL-6, IL-8 e TNF- α , e uma melhoria substancial nas pontuações de QV, que englobam sintomas intestinais, sintomas sistémicos e a afecção social e emocional pela doença (todos com $p < 0,05$). Não houve menção explícita a efeitos adversos. Como tal, sugere-se que a intervenção combinada foi mais eficaz do que o tratamento convencional na gestão da CU leve a moderada, evidenciando o potencial uso das tecnologias digitais associadas à suplementação probiótica na promoção de melhoria do estado de saúde e da QV (71).

Park et al. (2022) pretenderam comparar o efeito da combinação do probiótico *Mutaflor*, que contém *EcN*, com o tratamento farmacológico padrão, neste caso, mesalazina, na CU ativa, durante oito semanas de intervenção. O grupo amostral incluía 24 pacientes, sendo que 12 integraram o grupo de intervenção (72). Em relação às propriedades da *EcN*, a literatura anterior já descrevia a possibilidade de ser tão eficaz quanto a mesalazina na manutenção da remissão em pacientes com CU (48). Em primeiro lugar, é de notar que a *EcN* é uma bactéria não patogénica, apesar de pertencer à família *Enterobacteriaceae*, e atua através da redução da inflamação no cólon mediada por TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-17, reforçando também as junções celulares estreitas (26). Os resultados da intervenção revelaram que, considerando os pacientes que completaram o estudo, a intervenção com *EcN* não foi superior ao *placebo* em aumentar significativamente a QV, medida através das pontuações do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). Porém, um número significativamente menor de pacientes tratados com *EcN* apresentou uma diminuição nas pontuações do IBDQ, em comparação com o grupo a quem foi administrado *placebo* ($p = 0,03$). Relativamente aos *scores* que avaliam a resposta clínica, um número significativamente mais elevado de doentes no grupo de intervenção apresentou uma resposta clínica na quarta semana, através da diminuição da pontuação do *score* parcial de *Mayo* (39,7% vs. 21,7%, $p = 0,04$), e remissão endoscópica na oitava semana (46,4% vs. 27,1%, $p = 0,03$). Por fim, na análise microbiana, observou-se a inexistência de diferenças estatisticamente significativas na diversidade entre as amostras de fezes dos dois grupos (72), em contraste com a mudança do padrão microbiano, induzida pelas intervenções probióticas, identificada em 2 RCTs descritos previamente (69,70). Em relação aos efeitos adversos observados, houve semelhanças entre os grupos, ocorrendo em 26,9% dos pacientes no grupo *EcN* e 21,2% no grupo *placebo* (não se verificando significância estatística para estes eventos), sendo que os efeitos mais frequentes foram atribuídos à sintomatologia da própria CU ativa, como fezes com sangue, diarreia e dor abdominal. Foram ainda observados outros efeitos adversos leves, como desconforto abdominal, cefaleias e náuseas, e não foram observados eventos adversos graves. Como tal, a combinação de mesalazina com *EcN* mostrou-se eficaz na indução de remissão clínica e endoscópica nos pacientes com CU ativa, apesar da ausência de diferenças significativas na melhoria da QV (72). Realça-se que, na interpretação deste tipo de RCT, que estuda uma suplementação probiótica complementar à terapêutica farmacológica de base (como a mesalazina), é importante proceder com cautela e considerar que esta última pode ter influência nos resultados obtidos, já que os efeitos benéficos podem resultar de uma sinergia, e não dos efeitos inerentes ao probiótico em si (27,51).

Agraib et. al (2022) conduziram um estudo numa amostra final de 24 pacientes, 12 deles tratados durante seis semanas com as estirpes probióticas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, enquanto aos restantes foi administrado *placebo*. Observou-se que o grupo de intervenção apresentava uma melhoria em comparação com o grupo a quem foi administrado *placebo*, refletida por uma melhoria global do *score* parcial de *Mayo*, com uma taxa de remissão clínica de 66,7% para o grupo de intervenção e 25% para o grupo de controlo ($p = 0,003$), e uma taxa de resposta clínica de 100% para o grupo probiótico e 41,7% para o grupo *placebo* ($p = 0,002$), verificando-se, assim, que a intervenção probiótica induziu significativamente a remissão clínica em doentes com CU. Estes resultados positivos são aparentemente suportados pelo facto da intervenção probiótica utilizada conter as oito estirpes presentes em *VSL#3* (73), previamente relatado como seguro e eficaz na obtenção de uma resposta clínica e na indução de remissão clínica na CU ligeira a moderada (60,66). Comparando agora diretamente os dois grupos, o de intervenção e o de controlo, houve uma redução na PCR e um aumento nos níveis de hemoglobina, hematócrito e hemácias (todos com $p < 0,05$). O grupo de intervenção apresentou ainda níveis significativamente mais elevados de IL-10, uma citocina anti-inflamatória ($p = 0,039$). Em contrapartida, não se verificou significância estatística entre os grupos na redução dos níveis de IgG, IgM e IgA e de IL-1, IL-6 e TNF- α após as 6 semanas de intervenção (73), tal como relatado por Bamola et al. (2022) (70), o que pode sugerir um efeito inconsistente de algumas intervenções probióticas ao nível das citocinas pró-inflamatórias.

Não se integrou nenhum RCT que estude o efeito isolado de uma intervenção probiótica na indução da remissão na DC.

6.4.2. Efeitos dos probióticos na manutenção da remissão da DII

A evidência da eficácia dos probióticos na manutenção da remissão tem sido mais promissora na CU do que na DC (66).

Para pacientes com CU, várias estirpes de probióticos mostraram potencial em sustentar a fase de remissão, incluindo *EcN*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, e *Lactobacillus acidophilus* (27). Porém, apesar do carácter promissor da *EcN*, está relatado que a sua utilização também pode contribuir para uma menor taxa de remissão da CU, comparativamente com doentes a quem foi administrado *placebo* (38,74).

Na DC, várias meta-análises sugerem benefícios muito fracos das intervenções probióticas, limitados à manutenção da remissão após tratamento cirúrgico (10). *VSL#3* parece demonstrar alguns benefícios na DC, embora em menor grau comparativamente

à CU. Ao considerarmos o perfil de disbiose expectável destes pacientes, a suplementação com *Faecalibacterium prausnitzii* parece ser mais útil, em substituição do VSL#3 (10,27), já que os componentes de VSL#3, como as diferentes estirpes de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apresentam resultados contraditórios sobre a sua eficácia clínica na DC (10,66). Por outro lado, a administração do fungo *Saccharomyces boulardii* demonstrou também alguns benefícios em pacientes com DC, ajudando a manter a remissão (27).

Bjarnason et al. (2019) conduziram um RCT em 142 adultos com CU e DC assintomáticas e, por isso, em remissão, com um total de 73 doentes a integrar o grupo de intervenção, a receberem uma administração diária do probiótico *Symprove*, que contém múltiplas estirpes (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *Enterococcus faecium*). Após as quatro semanas, os resultados demonstraram uma ausência de alterações significativas nos dados laboratoriais como na hemoglobina, nos leucócitos e na PCR. As diferenças na FCAL, antes e após a intervenção, entre o grupo tratado com probiótico e o grupo controlo aproximaram-se da significância estatística, sem, contudo, a alcançar. Posteriormente, uma análise *post-hoc* demonstrou que os níveis de FCAL, novamente antes e após a intervenção, foram significativamente reduzidos ($p < 0,015$) nos doentes com CU que receberam o probiótico (75). Contudo, é de especial atenção notar que os resultados de análises *post-hoc* devem ser interpretados com cautela, pois podem estar sujeitos a um maior risco de erros do tipo I (falsos positivos), devido ao viés de distorção por superestimação de resultados favoráveis (76). Porém, curiosamente, considerando que os níveis de FCAL foram fortuitamente mais elevados no início do estudo nos pacientes do grupo de intervenção, o que, por si só, em teoria, implicaria um maior risco de recaída clínica, curiosamente, esse grupo não registou nenhuma recaída, ao contrário do grupo de controlo, no qual se registou recaída clínica em 4 elementos. Além disso, e apesar da aparente diminuição da inflamação intestinal, não se registaram diferenças significativas nas pontuações de QV. Salienta-se que não foram observadas quaisquer alterações estatisticamente significativas na DC, nem eventos adversos graves no geral (75). Assim, este RCT sugere que o uso de probióticos pode ter um efeito benéfico na redução da inflamação intestinal (associada à diminuição dos níveis de FCAL). No entanto, o facto do período de *follow-up* ter abrangido apenas a duração da intervenção não permite extrair dados sobre a sua capacidade de promover uma remissão sustentada no tempo.

6.4.3. Resumo das intervenções probióticas nas DII

Tabela 3. Tabela-resumo com os principais RCTs que estudam os probióticos nas doenças inflamatórias intestinais

RCT	Doença	Amostra que completou a intervenção	Intervenção e duração	Controlo	Follow-up	Medidas de outcome
(68)	CU e DC ativas	45 (25 receberam intervenção)	Suplementação com 400mL de <i>kefir</i> (um total de 2.0×10^{10} CFU de <i>Lactobacillus</i>), durante 4 semanas	Não aplicável	Não aplicável (só durante a intervenção)	Indicadores bioquímicos, análise microbiológica das fezes, sintomatologia da doença, impacto na QV
(69)	CU e DC ativas, ligeira a moderada	40 (21 receberam intervenção)	<i>Pentasa</i> (mesalazina) com 2 cápsulas <i>Bifico</i> (<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>) /1 ou 3 administrações diárias, durante 5 semanas	Apenas <i>pentasa</i>	1 ano após o fim da intervenção	Composição microflora, indicadores bioquímicos, parâmetros inflamatórios, sintomatologia e atividade da doença (UCDAI e CDAI), taxa de recorrência e eventos adversos

A microbiota intestinal e os probióticos nas doenças inflamatórias intestinais

(70)	CU e DC ativas, ligeira a moderada	108 (54 receberam intervenção)	<i>Bacillus clausii</i> UBBC-7 (2 bilhões CFU/cápsula), durante 4 semanas	Placebo	1 semana após o fim da intervenção	Deteção da presença do probiótico administrado; alterações induzidas na microbiota e no padrão de citocinas; impacto na sintomatologia e nos diversos parâmetros físicos, comportamentais e psicológicos
(71)	CU ativa ligeira a moderada	142 (69 receberam intervenção)	Estirpes triplas de <i>Bifidobacterium</i> (420 mg/dose, com 3 tomas diárias) + plataforma WeChat + tratamento convencional com mesalazina, durante 12 semanas	Tratamento convencional com mesalazina + acompanhamento de rotina	Não aplicável (só durante a intervenção)	Estado nutricional (albumina, proteínas totais e hemoglobina); níveis dos marcadores inflamatórios; avaliação da QV
(72)	CU ativa ligeira a moderada	118 (58 receberam intervenção)	<i>Mutaflor</i> (<i>EcN</i>) (2.5×10^9 CFU, 1-2 tomas diárias) + mesalazina, durante 8 semanas	Placebo + mesalazina	Não aplicável (só durante a intervenção)	Avaliação da QV, remissão clínica, remissão endoscópica (<i>score</i> de Mayo), análise microbiológica das fezes
(73)	CU ativa ligeira a moderada	24 (12 receberam intervenção)	Cápsulas probióticas, contendo 9 espécies de <i>Lactobacillus</i> e 5 de <i>Bifidobacterium</i> (3×10^{10} CFU), durante 6 semanas	Placebo	Não aplicável (só durante a intervenção)	Remissão clínica (<i>score</i> parcial de Mayo); níveis de PCR; IgA; IL-10; hemoglobina; hematócrito.

(75)	CU e DC assintomáticas, em remissão	142 (73 receberam intervenção)	Symprove (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> e <i>Enterococcus faecium</i>), na dose 1mL/kg/dia, durante 4 semanas	Placebo	Não aplicável (só durante a intervenção)	Avaliação da QV; índices de atividade clínica; parâmetros laboratoriais; calprotectina fecal
------	-------------------------------------	--------------------------------	--	---------	--	--

Legenda: CDAI - Índice de Atividade na Doença de Crohn; CFU – Colony-forming unit; CU – Colite ulcerativa; DC – Doença de Crohn; EcN - Escherichia coli Nissle 1917; Ig – Imunoglobulina; IL – Inter-leucina; PCR – Proteína C Reativa; QV – Qualidade de vida; RCT - Randomized Control Trial; UCDAI - Índice de Atividade de Doença na Colite Ulcerativa.

Tabela 4. Sumarização dos resultados, efeitos adversos e conclusões dos RCTs que estudam as intervenções probióticas nas doenças inflamatórias intestinais

RCT	Resultados	Efeitos adversos da intervenção	Conclusões
(68)	Foi encontrada uma contagem média total de 5×10^7 CFU/mL de bactérias de ácido láctico numa amostra de <i>kefir</i> . A carga bacteriana de <i>Lactobacillus</i> nas fezes de todos os indivíduos do grupo de intervenção variava entre 10^4 e 10^9 CFU/g, e a primeira e a última medições foram estatisticamente significativas ($p = 0,001$ na CU e $p = 0,005$ na DC). A carga bacteriana de <i>L. kefir</i> nas fezes de 17 indivíduos foi medida entre 10^4 e 10^6 CFU/g. Nos doentes com DC, verificou-se uma diminuição significativa da PCR ($p = 0,015$) e, nas últimas 2 semanas, melhoria do inchaço abdominal ($p = 0,012$) e aumento da sensação de bem-estar ($p = 0,032$), de forma superior aos doentes com CU.	Ausentes	O consumo de kefir pode ser uma intervenção segura e benéfica, ao modular a microbiota intestinal, e o seu consumo regular pode melhorar a QV dos doentes com DII a curto prazo.

<p>(69)</p>	<p>Após o tratamento, houve uma redução significativa do número de <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Enterococcus</i> e <i>Bacteroides</i>; dos níveis fecais de lactoferrina, α1-antitripsina sérica, β2-microglobulina, PCR, IL-6 (todos $p < 0,05$); das pontuações de atividade CDAI ($p = 0,023$) e UCDAI ($p < 0,001$); e da taxa de recorrência ($p = 0,039$) no grupo de observação, relativamente ao grupo de controlo. As contagens de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> e os níveis de IL-4 foram significativamente mais elevados no grupo de observação do que no grupo de controlo ($p < 0,05$).</p>	<p>Alguns efeitos adversos relatados incluíram náuseas, vômitos e outros sintomas inespecíficos, sem significância estatística.</p>	<p>A combinação de probióticos e mesalazina pode melhorar a composição da microbiota, reduzir o nível de citocinas inflamatórias, diminuir o impacto da doença, e parece apresentar um benefício adicional na taxa de recorrência.</p>
<p>(70)</p>	<p><i>Bacillus clausii</i> UBBC-07 mostrou uma boa sobrevivência no trato gastrointestinal do grupo de tratamento ($p < 0,01$). A análise metagenómica demonstrou um aumento dos constituintes do filo <i>Firmicutes</i> e uma diminuição dos constituintes de <i>Bacteroidetes</i>, no grupo tratado com probiótico, em comparação com o grupo <i>placebo</i>. Foi, também, observado um aumento significativo na abundância dos géneros de bactérias anaeróbias, tais como <i>Lactobacillus</i>, <i>Bifidobacterium</i> e <i>Faecalibacterium</i> ($p < 0,01$). Foi observado um aumento significativo na IL-10 ($p < 0,05$) e uma diminuição variável na secreção de IL-1b, TNF-α, IL-6, IL-17 e IL-23 no grupo tratado com probiótico. Registou-se também uma diminuição significativa dos sintomas clínicos da DII e uma melhoria dos parâmetros psicológicos.</p>	<p>Ausentes</p>	<p>A estirpe probiótica <i>Bacillus clausii</i> UBBC-07 foi capaz de modular a microbiota intestinal, influenciando também a secreção de citocinas e contribuindo para a melhoria dos aspetos clínicos e psicológicos associados à doença, demonstrando benefício.</p>
<p>(71)</p>	<p>Após as 12 semanas de intervenção, os indicadores relacionados com o estado nutricional (albumina, proteínas totais e hemoglobina) do grupo de intervenção foram significativamente mais elevados do que os do grupo de controlo ($p < 0,05$). Os fatores inflamatórios (IL-6, IL-8 e TNF-α) do grupo de intervenção foram significativamente inferiores aos do grupo de controlo ($p < 0,05$). As pontuações do SF-36, que mede a QV em oito dimensões, com especial atenção à função física, limitações devido aos problemas físicos e função social no grupo de intervenção foram significativamente superiores às do grupo de controlo ($p < 0,05$); as pontuações do IBDQ, que avaliam a QV com base nos sintomas</p>	<p>Sem menção</p>	<p>A suplementação probiótica combinada com a intervenção na plataforma WeChat acrescenta valor à gestão dos doentes com CU, tendo um efeito superior do</p>

	intestinais, sintomas sistêmicos e os impactos emocionais e sociais da doença, foram significativamente mais altas no grupo de intervenção do que no grupo de controlo ($p < 0,05$).		que o tratamento farmacológico convencional.
(72)	Considerando os pacientes que completaram o estudo, a intervenção com <i>EcN</i> não foi superior ao <i>placebo</i> em aumentar significativamente as pontuações do IBDQ. Ademais, um número significativamente menor de pacientes tratados com <i>EcN</i> apresentou uma diminuição nas pontuações do IBDQ, em comparação com o grupo a quem foi administrado <i>placebo</i> ($p = 0,03$). O grupo de intervenção mostrou uma maior taxa de resposta clínica em 4 semanas ($p = 0,04$) e remissão endoscópica em 8 semanas ($p = 0,03$). Não se verificaram diferenças significativas na diversidade bacteriana.	Alguns efeitos adversos como diarreia e fezes com sangue, atribuídos à própria CU, sem significância estatística. Ausência de eventos graves.	A combinação de mesalazina com <i>EcN</i> mostrou-se eficaz na indução de remissão clínica e endoscópica nos pacientes com CU ativa, apesar da ausência de diferenças significativas na melhoria da QV.
(73)	Houve uma indução significativa da remissão clínica no grupo probiótico, definida pelo $PMS \leq 1$ (66,7% no grupo de intervenção vs 25% no grupo de controlo ($p = 0,003$)). A taxa de resposta clínica, que implica uma diminuição do PMS em 30% (incluindo uma redução na pontuação do parâmetro do sangramento retal), foi de 100% para o grupo probiótico e 41,7% para o grupo <i>placebo</i> ($p = 0,002$). Avaliando os parâmetros individuais do PMS, houve ainda uma redução significativa na frequência de defecação ($p = 0,003$) e na pontuação global atribuída pela avaliação médica ($p = 0,035$). Além disso, a pontuação total do <i>score</i> parcial de <i>Mayo</i> diminuiu significativamente no grupo tratado com probióticos ($p < 0,001$). Houve uma redução significativa na PCR e um aumento nos níveis de hemoglobina, hematócrito e hemácias no grupo tratado com probiótico ($p < 0,05$). Além disso, houve um aumento nos níveis de IL-10 em comparação com o grupo <i>placebo</i> ($p = 0,039$). Não se verificou significância estatística entre os grupos na redução dos níveis de IgG, IgM e IgA e de IL-1, IL-6 e TNF- α após as 6 semanas de intervenção.	Ausentes	A intervenção probiótica induziu significativamente a remissão em doentes com CU, evidenciada pela melhoria significativa do <i>score</i> parcial de <i>Mayo</i> , tendo também um efeito adequado nas alterações dos níveis de hemoglobina, hematócrito, PCR, IgA e IL-10, promovendo benefícios clínicos e alguns efeitos imunológicos significativos.

(75)	<p>As pontuações nos questionários de QV não apresentaram diferenças significativas entre os grupos tratados com probiótico e <i>placebo</i>, tanto em pacientes com CU, como com DC. Da mesma forma, não foram observadas alterações significativas nos dados laboratoriais, tais como hemoglobina, leucócitos e PCR. As diferenças na FCAL, antes e após a intervenção, entre o grupo tratado com probiótico e o grupo controlo aproximaram-se da significância estatística com um $p = 0,076$. Posteriormente, uma análise <i>post-hoc</i> demonstrou que os níveis de FCAL, antes e após a intervenção, foram significativamente reduzidos ($p < 0,015$) nos doentes com CU que receberam o probiótico. Durante o período do estudo, quatro pacientes com CU do grupo <i>placebo</i> apresentaram recidiva clínica, enquanto nenhum caso foi registado no grupo que recebeu o probiótico. Não foram observadas alterações significativas na DC. Não foram observados eventos adversos graves.</p>	Ausentes	<p>Este probiótico com múltiplas estirpes é bem tolerado e está associado à diminuição da inflamação intestinal através da diminuição dos níveis de calprotectina em pacientes com CU, mas não em pacientes com DC.</p>
------	--	----------	---

Legenda: CDAI – Índice de Atividade na Doença de Crohn; CFU – *Colony-forming unit*; CU – Colite ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DII – Doença inflamatória intestinal; EcN – *Escherichia coli* Nissle 1917; IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IgA – Imunoglobulina A; IL – Interleucina; PCR – Proteína C reativa; PMS – *Score parcial de Mayo*; QV – Qualidade de Vida; RCT – *Randomized controlled trial*; SF-36 – *Short Form Health Survey*; UCDAI – Índice de Atividade de Doença na Colite Ulcerativa.

6.5 Limitações e Desafios

Embora tenham existido dados promissores em todos os RCTs acima descritos, que suportam o uso de probióticos, muitos dos estudos apresentam limitações significativas, que devem ser tidas em consideração na interpretação dos mesmos.

Uma limitação transversal a todos passa pelo pequeno tamanho da amostra e pelo curto período temporal de intervenção e *follow-up*. Para além disso, a subjetividade da autoavaliação do próprio doente, através da resposta a questionários que exprimem a QV, é também uma forma de *viés* em alguns dos RCTs (68,69,72). Outras limitações advêm da ausência do estudo de certos parâmetros que caracterizam a doença (como os marcadores específicos de inflamação, tal como a FCAL, e os scores endoscópicos)(73). A inexistência de padronização destas medidas de *outcome* impõe entraves à avaliação da eficácia da intervenção, já que, por exemplo, não existem critérios uniformes para a identificação das condições clínicas específicas dos doentes, o que limita a generalização dos achados (48).

A falta de uniformização em termos de dosagens, formulações e métodos de administração também compromete os resultados e dificulta a interpretação dos dados, limitando a capacidade de recomendar tratamentos eficazes (51,62). Compreendendo que os efeitos dos probióticos são específicos da estirpe e da dose, pode justificar-se a divergência de alguns resultados obtidos.

Subsistem ainda numerosas questões relativas ao momento do tratamento e à seleção dos doentes para essas terapêuticas, dada a interferência da medicação concomitante e da condição clínica específica do paciente no curso da doença (48,62). Por exemplo, uma possível explicação para a menor eficácia relatada das intervenções probióticas na DC pode estar relacionada com a fisiopatologia de base, que confere uma inflamação transmural, enquanto a CU se limita a uma inflamação epitelial superficial, o que pode condicionar as respostas terapêuticas (67).

A modulação da microbiota intestinal através do uso de probióticos enfrenta ainda uma série de desafios metodológicos e clínicos.

Um dos principais obstáculos é a variabilidade interindividual da microbiota, que pode também explicar as respostas divergentes e contraditórias às intervenções terapêuticas com probióticos (8,45,62). Por exemplo, postula-se que resultados discrepantes após a suplementação com as mesmas estirpes probióticas podem ser desencadeados pela atividade da microbiota específica do indivíduo (27).

Outra adversidade passa pela complexidade da microbiota intestinal, que inclui não só bactérias, como também vírus e fungos. A compreensão do papel de cada um destes microrganismos nas interações com o hospedeiro é crucial para o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica personalizada (26,45). Para isso, são utilizados cada vez mais instrumentos e técnicas, desde métodos específicos dependentes de culturas até à sequenciação metagenômica, para determinar o impacto dos probióticos na composição, diversidade e função do microbioma intestinal (38).

Os tipos de probióticos usados constituem também um desafio, dada a já referida heterogeneidade dos perfis microbianos e o facto de algumas fórmulas probióticas encontrarem resistência à colonização na parede intestinal, limitando a durabilidade da sua persistência no TGI e, por isso, a sua eficácia (77).

Ademais, a maioria dos ensaios clínicos de probióticos publicados não fornece informações suficientes sobre o perfil de segurança destes produtos (62). Um dos desafios das intervenções probióticas é, por isso, a ausência de uma regulamentação eficaz. Os probióticos são registados consoante a marca e não por estirpe bacteriana, e os seus protocolos de fabrico podem mudar ao longo do tempo, tendo impacto na sua eficácia (45).

6.6 Perspetivas futuras

O tratamento da DII apresenta um futuro promissor, com a medicina personalizada e a engenharia probiótica a surgirem como novas possibilidades terapêuticas para a gestão da DII.

A utilização complementar de tecnologias cada vez mais avançadas permitirá traçar o perfil da microbiota de um indivíduo, possibilitando uma abordagem personalizada, com a seleção de estirpes baseadas nas necessidades individuais dos doentes, otimizando a eficácia terapêutica (10,38,77,78).

O restabelecimento da atividade imune desregulada e das funções metabólicas microbianas, através da correção da disbiose, é, por isso, uma abordagem terapêutica altamente promissora para gerir a DII de uma forma mais fisiológica, segura e sustentada, em oposição aos atuais tratamentos imunossupressores de longa duração, que apresentam diversos efeitos adversos, como o maior risco de infeção e neoplasia (77).

A engenharia probiótica também emerge como uma oportunidade para desenvolver estirpes geneticamente modificadas com propriedades funcionais otimizadas, capazes de

entregar biomoléculas terapêuticas diretamente no TGI. Esta próspera abordagem aparenta conduzir a uma melhor gestão a longo prazo da doença. Porém, apesar dos aparentes benefícios, estes organismos geneticamente modificados requerem especial atenção no que concerne à segurança, e carecem de translação clínica adequada (38).

Além disso, para além do uso de probióticos, o uso de prebióticos e de intervenções dietéticas podem surgir como um adjuvante holístico para melhorar a QV dos pacientes. Os simbióticos, ao conjugarem prebióticos e probióticos, podem melhorar a sobrevivência e a atividade metabólica das estirpes probióticas específicas no TGI (61,79), com uma possível maior eficácia, sendo necessários mais estudos para consolidar e assegurar os seus benefícios (79).

Outro campo emergente envolve os *live biotherapeutic products* (LBPs), uma nova geração de produtos terapêuticos baseados em microrganismos vivos, frequentemente descritos como uma extensão avançada dos probióticos, compostos por estirpes bacterianas comensais isoladas e selecionadas pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Têm como alvo as vias metabólicas alteradas na interação entre a microbiota e o hospedeiro, e são uma alternativa promissora para restaurar diretamente as funções alteradas do microbioma. Apresentam especial interesse nos pacientes imunocomprometidos, para os quais a utilização de grandes quantidades de microrganismos vivos exige uma precaução especial, devido ao risco de translocação bacteriana e de infeções oportunistas (53,80). Assim, embora os ensaios clínicos estejam numa fase inicial, são vistos como abordagem atrativa que será ativamente investigada num futuro próximo (10).

Para que todas estas inovadoras abordagens terapêuticas se consolidem, é crucial que a investigação clínica em probióticos seja ampliada para incluir um maior número de estudos multicêntricos de fase 3, que envolvam amplas amostras de pacientes e protocolos padronizados em vários centros, permitindo uma melhor identificação de eventos adversos, e oferecendo uma maior credibilidade na avaliação dos efeitos provocados nas diferentes populações (81).

Estes estudos são, por isso, fundamentais, tanto para validar os benefícios terapêuticos observados nas fases pré-clínicas e clínicas iniciais, como para gerar dados robustos e generalizáveis, ultrapassando assim algumas das limitações atuais para a recomendação do uso de probióticos.

7. Conclusões

A DII é uma doença crónica, que necessita de tratamento a longo prazo para evitar recaídas clínicas. O paradigma de tratamento atual baseia-se na supressão imunitária sistémica ao longo da vida e, para além de nem sempre ser eficaz, acarreta sérios efeitos adversos.

Apesar da fisiopatologia da DII ainda não se encontrar completamente esclarecida, a microbiota intestinal tem adquirido um papel central. A perda da biodiversidade intestinal pode levar a uma perda ou redução de funções-chave necessárias para manter a integridade da barreira intestinal e regular o sistema imunitário do hospedeiro, resultando num estado pró-inflamatório, que conduz à DII.

Com a elucidação do papel preponderante do sistema imunitário, das interações microbiota-hospedeiro e da disbiose na DII, os probióticos surgem como uma nova modalidade de tratamento a ser investigada.

As intervenções probióticas apresentam diversos resultados promissores na gestão das doenças inflamatórias intestinais.

Relativamente à indução da remissão da doença, os diversos RCTs que incluíram a administração de *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* apresentaram benefícios a nível da modulação da microbiota intestinal, com subseqüentes benefícios nos índices de atividade de doença, nos parâmetros bioquímicos e inflamatórios e ainda na QV. Especificamente na CU, a vasta evidência sugere que o VSL#3 é eficaz na indução da remissão clínica em pacientes com doença ativa leve a moderada. Outros RCTs com intervenções à base de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *EcN* demonstraram também eficácia na indução da remissão, possuindo ainda efeitos imunológicos significativos. Já na DC, apesar da existência de significância estatística na redução do CDAI e de alguma melhoria nos marcadores inflamatórios (como a PCR), os resultados são pouco consistentes em comparação a outros estudos e a literatura anterior.

No que diz respeito à manutenção da remissão da doença, a eficácia dos probióticos é menos clara, mas parece ser mais promissora na CU do que na DC, através da utilização de, por exemplo, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

A análise crítica da eficácia destas intervenções probióticas revela um panorama complexo e multifacetado. Embora os RCTs tenham demonstrado diversos efeitos positivos, as conclusões são limitadas pelas várias questões metodológicas já exploradas.

Além disso, existiram também alguns resultados inconsistentes entre os próprios RCTs e as informações recolhidas de revisões e meta-análises prévias. Estas inconsistências podem advir do estado basal de saúde do hospedeiro, devido a intervenções por um período temporal insuficiente ou a uma intervenção demasiado tardia na evolução da doença.

A ausência de uma opinião coerente sobre a utilidade dos probióticos na DII ressalta a necessidade de pesquisas futuras. É imperativo que a comunidade científica continue a investigar a diversidade bacteriana e a variabilidade individual na microbiota intestinal, já que o futuro dos probióticos reside na identificação e caracterização de estirpes específicas, bem como numa clara elucidação sobre os seus mecanismos de ação, de modo a maximizar a eficácia clínica nos diferentes contextos patológicos.

Diante das limitações e desafios apresentados, a criação de critérios específicos e padronizados permitirá uma melhor avaliação dos resultados de futuros RCTs. Como exemplo, tem-se que a utilização uniforme de um painel padronizado de *scores* endoscópicos e histológicos, e de marcadores inflamatórios, bem como a utilização de questionários padronizados de classificação de sintomas, podem ajudar a estabelecer uma correlação mais clara entre a microbiota e a progressão da DII.

Ademais, é fundamental que a investigação clínica avance para os, já referidos, amplos estudos multicêntricos de fase 3, ultrapassando os ensaios clínicos isolados realizados numa pequena amostra de doentes. Ensaios clínicos bem delineados e com uma metodologia rigorosamente padronizada são, por isso, essenciais para avaliar com maior precisão os riscos e benefícios das intervenções probióticas. Adicionalmente, torna-se imprescindível explorar as intervenções nos diferentes subgrupos de doentes com DII, devido à variável extensão da doença. Outro aspeto essencial a ser aprofundado é a identificação de vários parâmetros, como as doses ideais, a duração adequada das intervenções e a seleção de estirpes probióticas específicas. Só assim será possível maximizar a eficácia clínica, melhorar a segurança do tratamento e estabelecer recomendações mais precisas para a prática clínica.

Conclui-se então que, embora a evidência atual seja relevante e promissora tanto para os probióticos em geral, como para certas estirpes específicas, ainda não é suficiente para retirar conclusões inequívocas e fornecer recomendações claras. São, por isso, necessários mais esforços no domínio da investigação da terapêutica microbiana, numa nova era de cuidados personalizados, que têm o poder de transformar a gestão da DII e revolucionar a qualidade de vida dos pacientes.

8. Referências Bibliográficas

1. Moore K, Dalley A, Agur A. Abdomen. In: Clinically oriented anatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 1065–144.
2. Halliday N, Chung H. Abdomen. In: BRS Gross anatomy. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019. p. 123–6.
3. Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>
4. Ross M, Pawlina W. Sistema Digestivo | Esófago e Trato gastrointestinal. In: Histologia: Texto e Atlas. 7th ed. [P. Voeux, trans]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 904–67.
5. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, et al. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
6. Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
7. Yuan S, Wang KS, Meng H, Hou XT, Xue JC, Liu BH, et al. The gut microbes in inflammatory bowel disease: Future novel target option for pharmacotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2023;165(May):114893. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114893
8. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome— Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2021;160(2):524–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.056
9. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2020;145(1):16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003

10. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. Springer; 2020;65(3):757–88. DOI: 10.1007/s10620-020-06090-z
11. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. BMJ Publishing Group; 2016;65(2):330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990
12. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. Elsevier BV; 2021;44(7):519–35. DOI: 10.1016/j.gastre.2021.01.002
13. Lê A, Mantel M, Marchix J, Bodinier M, Jan G, Rolli-Derkinderen M. Inflammatory bowel disease therapeutic strategies by modulation of the microbiota: how and when to introduce pre-, pro-, syn-, or postbiotics? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. American Physiological Society; 2022;323(6):G523–53. DOI: 10.1152/ajpgi.00002.2022
14. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-DeGuise C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*; 2024;58(6):533-553. DOI:10.1097/MCG.0000000000002002.
15. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2014;11(8):506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
16. Lopes CM, de Jesus Monteiro CS, Duarte AP, dos Santos JL. Probiotics and Prebiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome—A Narrative Review. *J Clin Med*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024;13(21):6337. DOI: 10.3390/jcm13216337
17. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>
18. Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, Tirapegui J, Rogero MM. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci*

- Nutr. Taylor and Francis Ltd; 2019;70(1):20–9. DOI: 10.1080/09637486.2018.1477123
19. American Gastroenterological Association (AGA). Inflammatory bowel disease (IBD) [Internet]. 2025. [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://patient.gastro.org/inflammatory-bowel-disease-ibd/>
 20. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2023;13(3):e065186. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065186
 21. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2020;35(3):380–9. DOI: 10.1111/jgh.14872
 22. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. Oxford University Press; 2021;15(9):1573–87. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab029
 23. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. Elsevier Ltd; 2019;94(1):155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013
 24. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3817–29. DOI: 10.3390/ijms24043817
 25. Gadaleta RM, Cariello M, Crudele L, Moschetta A. Bile Salt Hydrolase-Competent Probiotics in the Management of IBD: Unlocking the “Bile Acid Code.” *Nutrients*. MDPI; 2022;14(15):3212. DOI: 10.3390/nu14153212
 26. Popov J, Caputi V, Nandeesha N, Rodriguez DA, Pai N. Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies. *Int J Mol Sci*. MDPI; 2021;22(21):11365. DOI: 10.3390/ijms222111365
 27. Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górska S. The effectiveness of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease (Ibd)— a critical review. *Nutrients*. MDPI AG; 2020;12(7):1973. DOI: 10.3390/nu12071973

28. M'koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2022;58(5):567. DOI: 10.3390/medicina58050567
29. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2023;50(3):411–27. DOI: 10.1016/j.pop.2023.03.009
30. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>
31. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
32. van Munster KN, Bergquist A, Ponsioen CY. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: One disease or two? *J Hepatol*. Elsevier B.V.; 2024;80(1):155–68. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.09.031
33. Maccauro V, Fianchi F, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut Microbiota in Primary Sclerosing Cholangitis: From Prognostic Role to Therapeutic Implications. *Digestive Diseases*. S. Karger AG; 2024;42(4):369–79. DOI: 10.1159/000538493
34. Okobi OE, Udoete IO, Fasehun OO, Okobi T, Evbayekha EO, Ekabua JJ, et al. A Review of Four Practice Guidelines of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. Springer Science and Business Media LLC; 2021;e16859. DOI: 10.7759/cureus.16859
35. Caron B, Jairath V, D'Amico F, Paridaens K, Magro F, Danese S, et al. Definition of mild to moderate ulcerative colitis in clinical trials: A systematic literature review. *United European Gastroenterol J*. John Wiley and Sons Inc; 2022;10(8):854–67. DOI: 10.1002/ueg2.12283
36. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2258–76.
37. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review.

- Autoimmun Rev. Elsevier B.V.; 2019;18(5):439–54. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.03.002
38. Mishra J, Stubbs M, Kuang L, Vara N, Kumar P, Kumar N. Inflammatory Bowel Disease Therapeutics: A Focus on Probiotic Engineering. *Mediators Inflamm.* Hindawi Limited; 2022;2022:9621668. DOI: 10.1155/2022/9621668
 39. Gowen R, Gamal A, Di Martino L, McCormick TS, Ghannoum MA. Modulating the Microbiome for Crohn's Disease Treatment. *Gastroenterology.* W.B. Saunders; 2023;164(5):828–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.017
 40. Niu W, Yang F, Fu Z, Dong Y, Zhang Z, Ju J. The role of enteric dysbacteriosis and modulation of gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel disease. *Microb Pathog.* Elsevier Ltd; 2022;165:105381. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105381
 41. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Assimakopoulos SF, Triantos C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* Academic Press; 2019;137:103774. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103774
 42. Bekkers M, Stojkovic B, Kaiko GE. Mining the microbiome and microbiota-derived molecules in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2021;22(20):11243. DOI: 10.3390/ijms222011243
 43. Eindor-Abarbanel A, Healey GR, Jacobson K. Therapeutic advances in gut microbiome modulation in patients with inflammatory bowel disease from pediatrics to adulthood. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2021;22(22):12506. DOI: 10.3390/ijms222212506
 44. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* Frontiers Media S.A.; 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
 45. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients.* MDPI AG; 2019;11(7):1613. DOI: 10.3390/nu11071613
 46. Zhang Z, Zhang H, Chen T, Shi L, Wang D, Tang D. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Communication and Signaling.* BioMed Central Ltd; 2022;20(1):64. DOI: 10.1186/s12964-022-00869-5

47. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. MDPI; 2023;15(9):2211. DOI: 10.3390/nu15092211
48. Rudiansyah M, Abdalkareem Jasim S, S. Azizov B, Samusenkov V, Kamal Abdelbasset W, Yasin G, et al. The emerging microbiome-based approaches to IBD therapy: From SCFAs to urolithin A. *J Dig Dis*. John Wiley and Sons Inc; 2022;23(8–9):412–34. DOI: 10.1111/1751-2980.13131
49. Liu MJ, Yang JY, Yan ZH, Hu S, Li JQ, Xu ZX, et al. Recent findings in *Akkermansia muciniphila*-regulated metabolism and its role in intestinal diseases. *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone; 2022;41(10):2333–44. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.08.029
50. Li L, Liu T, Gu Y, Wang X, Xie R, Sun Y, et al. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. Frontiers Media S.A.; 2022;13:974305. DOI: 10.3389/fimmu.2022.974305
51. Zhu M, Song Y, Xu Y, Xu H. Manipulating Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Treatment: Clinical and Natural Product Interventions Explored. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023;24(13):11004. DOI: 10.3390/ijms241311004
52. Kumar A, Al-Hassi HO, Steed H, Phipps O, Brookes MJ. Bile Acids and the Microbiome: Making Sense of This Dynamic Relationship in Their Role and Management in Crohn's Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. Hindawi Limited; 2022;2022:8416578. DOI: 10.1155/2022/8416578
53. Benech N, Sokol H. Targeting the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: where are we? *Curr Opin Microbiol*. Elsevier Ltd; 2023;74:102319. DOI: 10.1016/j.mib.2023.102319
54. Tie Y, Huang Y, Chen R, Li L, Chen M, Zhang S. Current insights on the roles of gut microbiota in inflammatory bowel disease-associated extra-intestinal manifestations: pathophysiology and therapeutic targets. *Gut Microbes*. Taylor and Francis Ltd.; 2023;15(2):2265028. DOI: 10.1080/19490976.2023.2265028
55. Brusaferrero A, Cavalli E, Farinelli E, Cozzali R, Principi N, Esposito S. Gut dysbiosis and paediatric Crohn's disease. *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2019;78(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.10.005

56. Dahiya D, Nigam PS. Biotherapy Using Probiotics as Therapeutic Agents to Restore the Gut Microbiota to Relieve Gastrointestinal Tract Inflammation, IBD, IBS and Prevent Induction of Cancer. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2023;24(6):5748. DOI: 10.3390/ijms24065748
57. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl). Lippincott Williams and Wilkins*; 2019;132(13):1610–4. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000290
58. Leblanc JF, Segal JP, de Campos Braz LM, Hart AL. The microbiome as a therapy in pouchitis and ulcerative colitis. *Nutrients. MDPI AG*; 2021;13(6):1780. DOI: 10.3390/nu13061780
59. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, et al. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe. Cell Press*; 2020;27(4):659-670.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.021
60. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprotiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules. MDPI*; 2021;11(12):1903. DOI: 10.3390/biom11121903
61. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, et al. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*; 2021;60(5):2855–75. DOI: 10.1007/s00394-021-02503-5
62. Compare D, Sgamato C, Nardone OM, Rocco A, Coccoli P, Laurenza C, et al. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Digestive Diseases. S. Karger AG*; 2022;40(1):123–32. DOI: 10.1159/000516023
63. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition. Churchill Livingstone*; 2023;42(3):352–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
64. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food and Chemical Toxicology. Elsevier Ltd*; 2019;129:22–9. DOI: 10.1016/j.fct.2019.04.032
65. Dang X, Xu M, Liu D, Zhou D, Yang W. Assessing the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation and probiotic VSL#3 for active ulcerative colitis: A

- systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2020;15(3):e0228846. DOI: 10.1371/journal.pone.0228846
66. Jadhav P, Jiang Y, Jarr K, Layton C, Ashouri JF, Sinha SR. Efficacy of dietary supplements in inflammatory bowel disease and related autoimmune diseases. *Nutrients*. MDPI AG; 2020;12(7):1–14. DOI: 10.3390/nu12072156
67. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2020 (cited 2024 Nov 26). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006634.pub3/full>
68. Yılmaz İ, Enver Dolar M, Özpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turkish Journal of Gastroenterology*. AVES; 2019;30(3):242–53. DOI: 10.5152/tjg.2018.18227
69. Fan H, Du J, Liu X, Zheng WW, Zhuang ZH, Wang CD, et al. Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*. AVES; 2019;30(8):680–5. DOI: 10.5152/tjg.2019.18426
70. Bamola VD, Dubey D, Samanta P, Kedia S, Ahuja V, Madempudi RS, et al. Role of a probiotic strain in the modulation of gut microbiota and cytokines in inflammatory bowel disease. *Anaerobe*. Academic Press; 2022;78:102652. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102652
71. Ou Q, Wang L, Wang K, Shao P. Effect of probiotics supplementation combined with wechat platform health management on nutritional status, inflammatory factors, and quality of life in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized trial. *Ann Palliat Med*. AME Publishing Company; 2021;10(6):6606–16. DOI: 10.21037/apm-21-1056
72. Park SK, Kang SB, Kim S, Kim TO, Cha JM, Im JP, et al. Additive effect of probiotics (Mutaflor) on 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Korean Journal of Internal Medicine*. Korean Association of Internal Medicine; 2022;37(5):949–57. DOI: 10.3904/kjim.2021.458
73. Agraib LM, Yamani MI, Tayyem R, Abu-Sneineh AT, Rayyan YM. Probiotic supplementation induces remission and changes in the immunoglobulins and inflammatory response in active ulcerative colitis patients: A pilot, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr ESPEN*. Elsevier Ltd; 2022;51:83–91. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.08.020
74. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. Elsevier; 2014;8(11):1498–505. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.001
75. Bjarnason I, Sission G, Hayee BH. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Inflammopharmacology*. Birkhauser Verlag AG; 2019;27(3):465–73. DOI: 10.1007/s10787-019-00595-4
76. Srinivas TR, Ho B, Kang J, Kaplan B. Post hoc analyses: After the facts. *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;99(1):17–20. DOI: 10.1097/TP.0000000000000581
77. Mishima Y, Sartor RB. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. Springer; 2020;55(1):4–14. DOI: 10.1007/s00535-019-01618-1
78. Stange EF, Schroeder BO. Microbiota and mucosal defense in IBD: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Taylor and Francis Ltd; 2019;13(10):963–76. DOI: 10.1080/17474124.2019.1671822
79. Roselli M, Finamore A. Use of Synbiotics for Ulcerative Colitis Treatment. *Curr Clin Pharmacol*. Bentham Science Publishers Ltd.; 2019;15(3):174–82. DOI: 10.2174/1574884715666191226120322
80. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med*. Springer Nature; 2020;52(9):1397–406. DOI: 10.1038/s12276-020-0437-6
81. Roberto Goldim J. A AVALIAÇÃO ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DE NOVAS DROGAS: A IMPORTÂNCIA DA CARACTERIZAÇÃO ADEQUADA DAS FASES DA PESQUISA. *Revista HCPA [Internet]*. 2007 [cited 2025 Jan 18]; 27(1):66–73. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/164503>