



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# Probióticos na Doença Inflamatória Intestinal

**Ana Rita Martins Teixeira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Monteiro Ramos

Covilhã, maio de 2014



## Dedicatória

*“Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,  
Mas não esqueço de que minha vida  
É a maior empresa do mundo...  
E que posso evitar que ela vá à falência.  
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver  
Apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.  
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e  
Se tornar um autor da própria história...  
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar  
Um oásis no recôndito da sua alma...  
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.  
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.  
É saber falar de si mesmo.  
É ter coragem para ouvir um “Não”!!!  
É ter segurança para receber uma crítica,  
Mesmo que injusta...”*

*Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”*

*Fernando Pessoa*

À minha mãe, que sempre que guiou e orientou pelos melhores caminhos, sem a qual não seria a pessoa que sou hoje.

Ao meu marido, pelo apoio incondicional.

A estas duas pessoas o meu muito obrigada, por sempre estarem do meu lado, e me auxiliarem na árdua tarefa de tirar as pedras do caminho...

À minha cunhada pela grande ajuda e disponibilidade.



# Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde.

A todos os Professores, Médicos e Tutores que me influenciaram durante o meu percurso académico.

Ao Dr. Rui Ramos, meu orientador, por todo o apoio.



# Prefácio

A presente dissertação desenvolve-se na área da Gastroenterologia e foca a eventual importância dos probióticos no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.

A Doença Inflamatória Intestinal continua em franco crescimento em várias regiões do globo, pelo que se torna imperativo a procura de novas terapia não só curativas como também preventivas.

Os probióticos são há muito usados no âmbito da Gastroenterologia. O seu papel na Doença Inflamatória Intestinal tem sido alvo de interesse e curiosidade por parte dos clínicos, mas também dos doentes com esta patologia.

Esta dissertação visa analisar os trabalhos publicados sobre o tratamento com probióticos na Doença Inflamatória Intestinal.



## Resumo

**Introdução:** A Doença Inflamatória Intestinal tem aumentado em incidência, prevalência e severidade em vários países. Com evidência recente que aponta para a disrupção do balanço da microbióta intestinal, os probióticos tornam-se uma possibilidade terapêutica com forte suporte teórico, quer usados isoladamente, quer em associação com a terapêutica clássica desta patologia. Este trabalho pretende fazer uma revisão sistemática com base em publicações científicas sobre o tratamento da doença inflamatória intestinal com probióticos.

**Métodos:** Foram pesquisadas publicações indexadas na base de dados da Pubmed, na biblioteca electrónica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Utilizaram-se as seguintes “*MeSH words*”: *Probiotics*, *Ulcerative Colitis* e *Crohn Disease*. Foram seleccionadas 49 publicações para análise.

**Resultados:** Apesar de alguns trabalhos demonstrarem uma melhoria com o uso de probióticos, a evidência para o tratamento da Doença de Crohn (DC) com probióticos permanece insuficiente. No entanto, quando falamos de Colite Ulcerosa (CU), os estudos são mais numerosos e animadores. Dos 10 estudos analisados no âmbito da indução da remissão de CU ligeira e moderada, 7 deles mostraram resultados positivos com o uso de probióticos. Quanto à terapia de manutenção na remissão da CU, todos os estudos analisados mostraram a não inferioridade dos probióticos, quando comparados à terapia *standard*. Foram analisados ainda estudos com probióticos na profilaxia pós-operatória de bolsite e no tratamento da bolsite ativa e refractária a antibióticos, com resultados positivos. Estes resultados fizeram com que o uso de VSL#3 fosse recomendado pela Organização Mundial de Gastroenterologia para a prevenção pós-operatória bem como para a prevenção de recaída após remissão da bolsite.

**Conclusão:** Apesar da mistura probiótica VSL#3 ser aprovada pela organização mundial de Gastroenterologia tanto na prevenção de manutenção de remissão de bolsite como na manutenção da remissão da CU, a grande maioria dos trabalhos não mostram uma melhoria relevante com o tratamento probiótico. De relevar que a grande maioria dos estudos analisados possuía numerosas limitações, sendo os seus resultados muito divergentes entre os autores. Desde modo, mais estudos são necessários para um maior esclarecimento do papel dos probióticos no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.

## Palavras-chave

Probiotics, Ulcerative Colitis e Crohn Disease



# Abstract

**Introduction:** The Inflammatory Bowel Disease is a chronic inflammatory condition that is increasing in incidence, prevalence and severity, in many countries. As recent findings leads us to the disruption of microbiota balance, probiotics become a therapeutic possibility associated with a strong theoretical support. That is true when the probiotic is used isolated and when it is associated with classic inflammatory bowel disease therapy. The present dissertation intends to perform a systematic revision based on scientific publication related to treatment of inflammatory bowel disease with probiotics therapy.

**Methods:** Indexed publications were researched in the PubMed's database, in the "Faculdade de Ciências da Saúde" of Universidade da Beira Interior electronic library. The following terms were used: Probiotics, Ulcerative Colitis e Crohn Disease. 49 publications were selected for analysis.

**Results:** Although some studies can demonstrate an improvement with the use of probiotics, the evidence for the treatment of Crohn's disease (DC) with probiotics remains inadequate. As regards ulcerative colitis (CU) studies are now more numerous and with brighter future. Of the 10 studies analysed in the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis, 7 of them showed positive results with the use of probiotics. As for the maintenance of remission of UC therapy all studies analysed showed non-inferiority of probiotics compared to standard therapy. Also, were analysed studies of probiotic therapy not only in prophylaxis of postoperative Pouchitis, but also in the treatment of active and refractory to antibiotics Pouchitis, with positive outcome. These results have led to the recommendation by the World Organization of Gastroenterology for the use of VSL#3 regarding the postoperative prevention and prevention of relapse after remission of pouchitis.

**Conclusion:** Although the probiotic mixture VSL#3 is already been approved by the World Organization of Gastroenterology in the maintenance of remission of pouchitis, as well as in the maintenance of remission of UC, the great majority of the analysed works did not show a relevant improvement with probiotic treatment. It is important to underline that most of the studies had major limitations, and that the authors were not unanimous when it came to the outcome of their experiences. Therefore, more studies are needed for a better understanding of the roll of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease.

## Keywords

Probiotics, Ulcerative Colitis and Crohn Disease.



# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Prefácio .....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Lista de figuras.....	xv
Lista de tabelas.....	xvii
Lista de abreviaturas.....	xviii
Capítulo1.Introdução .....	1
Secção 1.1 Prespetiva Histórica e Epidemiologia .....	1
1.1.1 História da Colite Ulcerosa .....	1
1.1.2 História da Doença de Crohn .....	1
1.1.3 Diferentes entidades .....	3
1.1.4 História de probióticos .....	3
1.1.5 Epidemiologia Doença Inflamatória Intestinal .....	4
Secção 1.2	
Enquadramento probióticos e doença inflamatória intestinal	
1.2.1 Modo de atuação dos probióticos .....	6
1.2.2 Probióticos no ser humano .....	7
1.2.3 Probióticos e doença inflamatória intestinal.....	9
1.2.4 Como os doentes vêm os probióticos .....	11
1.2.5 Como os clínicos prescrevem probióticos .....	12
Capítulo 2. Metodologia .....	13
Capítulo 3. Resultados .....	16
3.1 Indução da remissão colite ulcerosa .....	16
3.2 Manutenção da remissão colite ulcerosa.....	19
3.3 Profilaxia da bolsite .....	21
3.4 Tratamento da bolsite ativa .....	23
3.5 Tratamento da bolsite recorrente .....	25
3.6 Indução da remissão da doença de Crohn.....	27

3.7 Manutenção da remissão da doença de Crohn.....	29
3.8 Manutenção da remissão no pós-operatória da doença de Crohn...	31
Capítulo 4. Conclusão .....	32
Capítulo 4. Críticas e Futuro .....	38
Capítulo 5. Bibliografia .....	39

## Lista de Figuras

Figura 1 - Maiores avanços na história da doença de Crohn. (1)

Figura 2 - Prevalência da doença inflamatória intestinal em Portugal por distrito. (2)

Figura 3 - Papel dos probióticos no ser humano. (3)

Figura 4 - Interação dos vários fatores na etiologia das doenças inflamatórias intestinais. (4)



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais mecanismos da ação propostos para os probióticos (5).

Tabela 2 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na indução da remissão da colite ulcerosa.

Tabela 3 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na manutenção da remissão da colite ulcerosa

Tabela 4 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na prevenção primária com probióticos na bolsite no pós- operatório de proctcolectomia

Tabela 5 - Trabalhos analisados sobre os probióticos no tratamento da bolsite ativa.

Tabela 6 - Trabalhos analisados sobre os probióticos no tratamento da bolsite recorrente.

Tabela 7 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na indução da remissão da doença de Crohn.

Tabela 8 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na manutenção da remissão da doença de Crohn.

Tabela 9 - Trabalhos analisados sobre os probióticos na manutenção da remissão da doença de Crohn, após a remoção cirúrgica de locais ativos.

## Lista de Abreviaturas

DC	Doença de Crohn
CU	Colite ulcerosa
DII	Doença inflamatória intestinal
OMS	Organização mundial da saúde
FAO	Food and agricultur organization
E. Coli	<i>Escherichia coli</i>
AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
L.	<i>Lactilobacillus</i>
B.	<i>Bifidobacterium</i>
EcN	<i>Escheerichia coli</i> de Nissle
Lr GG	<i>Lactilobacillus rhamnosus GG</i>
Sb	<i>Saccharomyces boulardii</i>
MA	Medicina alternativa
UCDAI	Índice de atividade de doença de colite ulcerosa
IOIBD	Score da organização internacional para o estudo da doença inflamatória intestinal
CDAI	Índice de atividade de doença clinica
RCT	<i>randomized controlled trial</i>



# Capítulo 1. Introdução

## Secção 1.1 Prespetiva Histórica e Epidemiologia

### 1.1.1 História da colite ulcerosa

A primeira descrição de DII data do séc. IV AC. No seu célebre livro *Corpus Hippocraticum peri Syriggon*, Hipócrates descreveu um tipo de diarreia crônica, que se associava a evacuações sanguinolentas e ulcerações no cólon, parecendo descrever retocolite ulcerosa.

Seguiram-se outras descrições, como as de Aretius de Cappadocia, que, entre outros, descreveram este tipo de diarreia, bastante diferente das outras conhecidas na época. (1)

Pensa-se que, na origem da demora do reconhecimento desta doença, tenha estado o quadro diarreico na altura tido como infeccioso.

Foi apenas em 1859, que após uma autópsia realizada a uma mulher que faleceu após meses de diarreia e febre, Samuel Wilks, no Hospital Guy de Londres, descreveu a retrocolite ulcerosa. Ficou documentado que, na autópsia, esta mulher apresentava ulceração transmural inflamatória do cólon e íleo terminal, tendo sido originalmente nomeada como “colite ulcerosa” . (6)

Em 1893, Mayo Robson levou a cabo a primeira colostomia como terapêutica cirúrgica, (1) tendo este sido um grande passo no tratamento de Colite Ulcerosa (CU).

### 1.1.2 História da doença de Crohn

Desde a antiga Grécia e Alexandria são descritos relatos de uma patologia que provavelmente corresponde à doença de Crohn. Mais uma vez, a confusão com etiologia viral, bacteriana e parasitária fez com que o reconhecimento desta doença ainda demorasse vários séculos a ser feito.(1)

Em 1612 Gullielmus Fabricius Hildenus (Wilhelm Fabry) reportou uma autópsia de um rapaz que morrera com queixas de dor abdominal persistente e diarreia descrevendo um cego ulcerado e invaginado no íleo. (6)

Vários relatos se seguiram, feitos por Morgagni, Combe e Saunders, Abercrombie, Abraham Colles, entre outros.(6)

Num artigo de T. Kennedy Dalziel, foram incluídos 13 pacientes com cólicas abdominais dolorosas e diarreia. Foi reportado que a doença envolvia o jejuno e o íleo, bem como o cólon transverso e o sigmoide. Neste trabalho, a doença foi diferenciada de tuberculose intestinal e foi ainda relatado o seu mau prognóstico, a menos que fosse precocemente localizada e operada. (1)(6) Apesar de preceder Crohn por quase 20 anos, a publicação de Dalziel não teve grande reconhecimento.

Foi apenas em 1932 que foi publicada “*Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*” com importante repercussão mundial. Este trabalho foi realizado por 4 médicos (1):

- Burrill B. Crohn, gastroenterologista responsável pelo diagnóstico, indicação cirúrgica e acompanhamento de 14 casos todos com ileíte terminal;
- Alexander A. Berg: responsável por 14 resseções cirúrgicas bem sucedidas;
- Leon Ginzburg: assistente de Berg e responsável para avaliação patológica;
- Gordon D. Oppenheimer: responsável pelo estudo patológico.

Este artigo foi publicado nas mais variadas revistas científicas em vários países. Muitos foram os que publicaram a patologia sob o nome de “Doença de Crohn”, dando nome a uma das patologias mais conhecidas mundialmente.

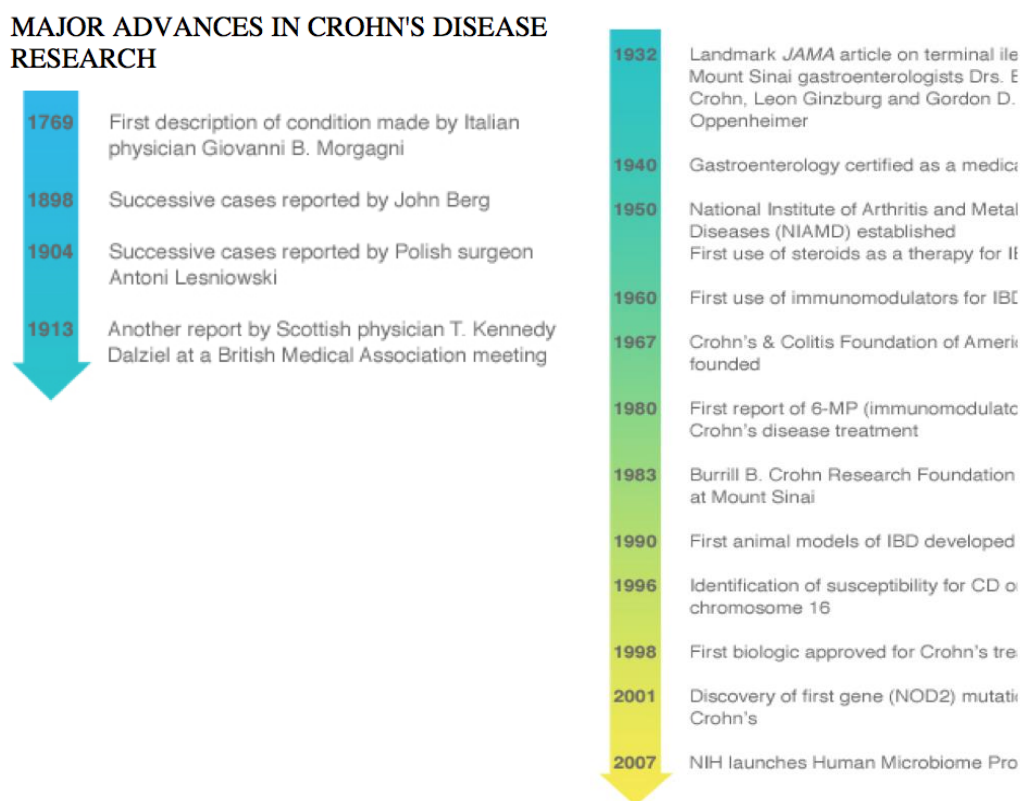


Fig.1 - Maiores avanços na História da Doença de Crohn.(1)

### 1.1.3 Diferentes entidades

Colite Ulcerosa (CU) e Doença de Crohn (DC) foram, durante muitos anos, confundidas com outras doenças das mais diversas etiologias, como viral, bacteriana e parasitária.

No início da sua descoberta, não era bem certa ainda a barreira que distinguia a CU e DC como diferentes patologias.

Apenas em 1961 Lockhart-Mummery e Morson apresentaram uma descrição detalhada dos achados histológicos e clínicos de cada uma das patologias, permitindo assim, a distinção definitivamente estas duas entidades.

### 1.1.4 História de probióticos

Probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e “Food and Agriculture Organization” (FAO) como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde dos hospedeiros”. (1)

Os seus primeiros relatos remetem-nos ao Médio Oriente e Ásia, precedendo os relatos modernos por várias centenas de anos. Já no século XVI *Suleiman*, o magnífico, enviou um médico da sua corte Turca a Francisco I de França, tendo-lhe sido prescrito iogurte que tratou com sucesso a sua severa diarreia. (7)

Relatos mais recentes de probióticos datam de 1907, quando *Elie Metchnikoff*, cientista do instituto Pasteur, publicava no seu livro “The prolongation of life”, o papel de bactérias ácido-lácteas como adjuvantes de digestão e na melhoria do sistema imunitário. Esta afirmação partia da observação de que o consumo regular de bactérias ácido-lácteas em produtos diários, como iogurte, estava associado com um aumento de longevidade na população camponesa búlgara. A esta população de bactérias foi dado o nome de “*bulgarian bacillus*”. (1)

Simultaneamente, foi observado, por um pediatra francês chamando Henry Tissier, que as fezes de crianças com diarreia tinham pouca quantidade de uma bactéria com uma característica forma de “Y”, enquanto as das crianças saudáveis tinham esta bactéria “bífida” em grande quantidade. Ele sugeriu que estas bactérias fossem administradas às crianças com diarreia. (6)

O termo *Probiótico*, usado em oposição ao antibiótico, foi proposto por Werner Kollath, e era descrito por este como “substância ativa essencial para um saudável desenvolvimento da vida”.(7)

Foram-se seguindo diferentes definições, cada vez mais específicas, como a de Stillwell em 1965, a de Parker em 1974 e a de Fuller de 1992, que não posso deixar de transcrever por todo o peso histórico, onde probióticos são definidos como "um único ou vários microorganismos vivos, que afetam benéficamente o animal hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano endógeno". (7)

Hoje, os probióticos são definidos como "microorganismos benéficos à saúde do hospedeiro, quando administrados em quantidades adequadas". (3)

### 1.1.5 Epidemiologia doença inflamatória intestinal

Em regiões de alta prevalência de Doença Inflamatória Intestinal (DII), como América do Norte, parece ter havido um *plateau* na curva de incidência de DII.

Apesar de incongruências nos diferentes estudos epidemiológicos na Europa, (2), estudos comparativos demonstram uma maior incidência de DII neste continente, comparativamente com a América do Norte. (8)

Não obstante os estudos epidemiológicos em países em vias de desenvolvimento serem escassos, a incidência e a prevalência de DII está a aumentar ao longo do tempo e em diferentes regiões à volta do globo.(8) Estes estudos, não só demonstram um surgimento de DII como uma epidemia global, como também chamam a atenção para o aumento de incidência em países que estão a sofrer uma ocidentalização (8) chamando atenção, assim, para possíveis factores etiológicos do DII.

É ainda de notar que, na população que migra de uma área de baixa incidência para uma área com incidência superior, há um acréscimo na incidência de DII. Um estudo com crianças que migraram de Sul da Ásia para o oeste do Canadá, mostra que a incidência de DII foi ainda maior nestas crianças do que nos descendentes de família nativas desta região (8).

Sobre um possível gradiente norte-sul, em que o sul teria maior incidência da doença, os estudos são bastantes discordantes.(9) (10)

CU é ligeiramente mais frequente no sexo masculino enquanto o oposto é verdade para a DC. (11) Ambas as doenças tendem a manifestar-se nos grupos socioeconómicos mais elevados. (11)

Pode-se ainda verificar uma distribuição étnica, ocorrendo a DII mais frequentemente em indivíduos caucasianos e de origem judaica (11) contudo, esta distribuição permanece dinâmica, pois no momento verifica-se um aumento da incidência em afro-americanos e na segunda geração de asiáticos que migraram para países de alta incidência de DII.

Em Portugal, a prevalência de DII foi estimada por um estudo baseado no consumo de anti-inflamatórios para tratamento de DII entre 2003 e 2007. Dele, foram tiradas quatro principais conclusões (2):

- 1) A prevalência de DII quase duplicou de 2003 para 2007 (Aumento de prevalência de 86 por 100 000 em 2003 para 146 em 2007. (CU aumentou de 42/100 000 em 2003 para 71/100 000 em 2007. DC teve um aumento de 43/100 000 em 2003 para 73/100 000 em 2007).
- 2) A prevalência de CU foi maior na faixa etária dos 40-64 anos enquanto a DC teve o seu pico na faixa dos 17-39 anos.
- 3) Este aumento foi consistente em todos os distritos de Portugal, sendo que nenhum padrão de distribuição (gradiente norte-sul) foi demonstrado.
- 4) Os distritos com maior incidência de DII foram Lisboa e Porto (173 e 163 respectivamente). O distrito de Castelo Branco e Beja tiveram também uma alta incidência ( $\geq 150/100\ 000$  habitantes).

Este estudo demonstra que Portugal se encontra no meio da tabela entre os países de alta e baixa incidência. Esta doença encontra-se também, em franca expansão, provavelmente devido, entre outros factores, a modificações no estilo de vida e perda da tradicional dieta mediterrânea.

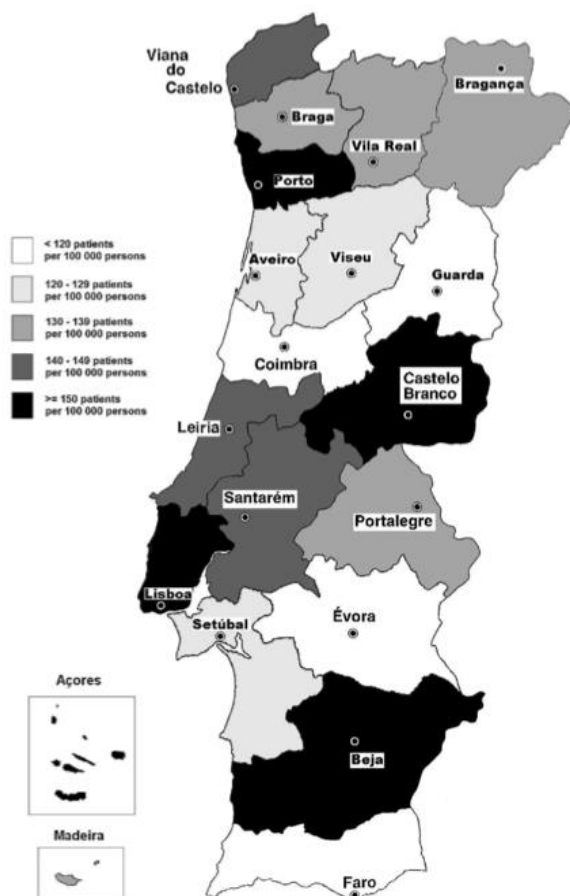


Fig. 1: Prevalência de DII em Portugal por distrito<sup>(a)</sup>.

## Secção 1.2 Enquadramento probióticos e doença inflamatória intestinal

### 1.2.1 Modo de atuação dos probióticos

Nos últimos anos, pesquisas e publicações demonstram um crescente interesse por probióticos.

Probióticos são um grupo de microrganismos que possuem a habilidade de “conferirem benefício à saúde do hospedeiro, quando administrados em quantidades adequadas”. (3,12)

No momento, é grande o grupo dos probióticos identificados. Os mais utilizados são representados por estirpes dos géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium*. (5)

A análise metagenómica de DNA probiótico, revelou um papel bastante uniforme da maioria dos membros deste grupo, possuindo uma abundância de genes envolvidos nos mecanismos das defensinas e hidratos de carbono bem como quantidade quase nula de genes envolvidos na síntese de flagelos e quimiotaxia. (13)

Várias são as funções destes microrganismos. De entre elas, as que mais se destacam são a ação protetora contra a adesão, a colonização, a reprodução e a ação patogénica de determinados microrganismos (tabela 1). (5)

Tabela 1: principais mecanismos de ação propostos para os probióticos (5)

Ação	Mecanismo	Exemplo
Prevenção da colonização por microrganismos patogénicos	Bloqueio de receptores Específicos (aderência) competição por nutrientes	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. plantarum</i> , <i>S. boulardii</i>
Atividade antimicrobiana	Produção de substância de ação antimicrobiana (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , bacteriocinas, ácidos orgânicos)	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i>
Imunomoduladora	Regulação da resposta imunitária celular e humoral	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>L. reuteri</i>
Atividade enzimática	Diminuição de atividade de enzimas associadas com a síntese de lactose, procarcinogénios, etc.	<i>Bifidobacterium</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp, <i>S. thermophilus</i>

## 1.2.2 Probióticos no ser humano

Sob condições fisiológicas, a flora intestinal normal compreende grande número de bactérias, que pode ir de 500 a 1000 espécies, sendo as suas relações simbióticas ou antagônicas. (14)

No recém-nascido a flora bacteriana é praticamente nula, sendo esta adquirida através do canal vaginal e fecal materno, ou através da primeira alimentação. Com alguns meses de idade a flora intestinal do lactente já está relativamente estável. (15)

A densidade bacteriana nas áreas proximal e média do intestino é relativamente baixa, mas aumenta na parte distal ( $10^8$  bactérias/mL) e no cólon ( $10^{12}$  bactérias/mL). (13)

Também a composição da flora bacteriana é diferente nos diferentes segmentos do intestino, fazendo, por exemplo, *Lactobacillus* parte da flora intestinal do intestino delgado, enquanto *Bifidobacterium* fazem parte da flora do intestino grosso.

Os probióticos modulam a flora intestinal interferindo nos processos de adesão, colonização, reprodução e ação patogênica de agentes patogênicos específicos.

Para que possam manter a sua viabilidade e inferir funcionalidade em locais específicos do intestino, os probióticos necessitam de ter a capacidade de: (13)

- Não apresentar variação genética;
- Apresentar resistência ao ambiente ácido do estômago e sais biliares;
- Ter capacidade de proliferação, afinidade e sobrevivência no intestino;
- Produzir metabólicos como ácidos e bacteriocinas, antagonistas a patogênico;
- Modular favoravelmente o sistema imunitário.

Importante ainda referir que os probióticos necessitam ser espécie-específicos. Ballogue et al. (1993) constatou, nos seus trabalhos, que bifidobactérias de origem animal não provocavam qualquer modificação nos níveis de *Clostridium*, *Bacterioides* e *E. coli* numa população de voluntários, enquanto as bactérias de origem humana provocam uma diminuição substancial na concentração desses patogênicos. (13)

Apesar de carecer ainda de validade científica, pensa-se que os probióticos podem atuar dos seguintes modos (15):

### 1. Bloqueio de bactérias patogênicas:

Os probióticos podem excluir bactérias patogênicas de dois modos. O primeiro, e quase intuitivo, na limitação do espaço físico (maior número de probióticos, menos espaço restante para microrganismos patogênicos). Outra forma proposta é a mudança de ambiente intestinal de modo a torná-lo inóspito para as bactérias patogênicas. Esta mudança pode ser feita devido à produção de ácidos orgânicos, particularmente ácidos gordos de cadeia curta

(AGCC), que reduzem o pH e restringem o crescimento de organismos patogénicos, e pela produção de anti-microbióticos como bacteriocinas. (13,15)

2. Melhoria da função de barreira:

Os probióticos interagem com as células epiteliais, reduzindo a secreção de água e melhorando a produção de muco, e péptidos anti-microbianos (ex. Defensinas). (15,16)

3. Alteração do sistema imunitário:

De um modo geral, os probióticos aumentam a produção de citocinas intestinais anti-inflamatórias (IL-10, TGF-B) e aumentam a produção de pró-inflamatórias (TNF-a, IL-8). (15,16)

Vários probióticos foram testados no tratamento DII, sendo os mais frequentemente usados VSL#3, *E. coli* de Nissle 1917 (*EcN*), *S. boulardii* e várias espécies de *Lactilobacillus*, apesar de existirem outras formulações. (11)

A mistura de bactérias de VSL#3 consiste num cocktail de 8 bactérias, sendo elas *Streptococcus thermophilus*, 4 espécies de lactilobacilli: *Lactilobacillus acidophiles*, *L. bulgaricus*, *L. casei* e *L.plantarum* e 3 espécies de bifidobacteria: *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* e *B. longum*.

<b>Probiotics</b>	
Immunologic benefits	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activate local macrophages to increase antigen presentation to B lymphocytes and increase secretory immunoglobulin A (IgA) production both locally and systemically</li> <li>• Modulate cytokine profiles</li> <li>• Induce hyporesponsiveness to food antigens</li> </ul>
Nonimmunologic benefits	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digest food and compete for nutrients with pathogens</li> <li>• Alter local pH to create an unfavorable local environment for pathogens</li> <li>• Produce bacteriocins to inhibit pathogens</li> <li>• Scavenge superoxide radicals</li> <li>• Stimulate epithelial mucin production</li> <li>• Enhance intestinal barrier function</li> <li>• Compete for adhesion with pathogens</li> <li>• Modify pathogen-derived toxins</li> </ul>

Fig. 3 Papel de Probióticos no Ser Humano (3)

### 1.2.3 Probióticos e doença inflamatória intestinal

DII consiste na inflamação crónica do Trato Gastrointestinal (TGI), e compreende, classicamente, 3 subtipos: Colite ulcerosa (CU), doença de Crohn (DC) (17) e Colite Indeterminada. Estes subtipos têm diferentes características clínicas e patológicas, sendo que a sua patogénese permanece fracamente compreendida. (1)

Colite ulcerosa é uma doença limitada à camada mucosa do cólon. A localização mais frequente é o recto e pode-se estender proximalmente de forma contínua. (1)

A doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação que pode ocorrer em qualquer local do TGI. As lesões presentes nesta doença podem afectar qualquer uma das camadas do TGI. (17)

A colite indeterminada tem características tanto da DC como da CU. Esta entidade apresenta envolvimento transmural da parede, com distribuição intestinal segmentar do intestino que tem um início agudo grave, no entanto, possui uma distribuição das lesões atípica, tendo um aspecto radiológico, endoscópico e histológico semelhantes à CU. (18)

Apesar de variarem na apresentação clínica, todos os subtipos comungam, presumidamente, da mesma etiologia de predisposição genética, factores de risco ambientais, alteração da microbiota, entre outros. (8)

Entre os factores que influenciam as DII, o género e idade, fumo de cigarro ativo e passivo, dieta, obesidade, infecções do TGI, uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides, anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal, apendicectomia, factores genéticos, disbiose, aparecem como mais citados. (1,18)

As patologias inflamatórias intestinais são patologias onde as alterações genéticas são bem evidentes. Foram já caracterizados mais de 100 genes modificados na DC e CU(4). Apesar de ainda não ser comprovada, é bem aceite, no meio científico, a teoria de que estas alterações levam a um estado pró-inflamatório, com desregulação da barreira epitelial, excesso de expressão de citocinas pró-inflamatórias e défice nos sinais de protecção e regulação. Tudo isto provoca, na teoria, um estado de desregulação da resposta imune, que pode ser ativada com um estímulo que não levaria a esta ativação num indivíduo não susceptível. (17)

Pensa-se que esse estado de desregulação pode estar ligado a modificações também na microbiota intestinal. (19) Apesar de nenhum microorganismo específico ter sido implicado na génese da DII, trabalhos com modelos animais indicam-nos que a disbiose pode estar no núcleo da doença ativa. (19) Trabalhos mostram de dois modos diversos, que os microorganismos são factores importantes no desenvolvimento das DII. Se, por um lado, em animais geneticamente modificados para apresentarem DII, a doença crónica é apresentada de forma recorrente apenas em animais com bactérias intestinais - os animais sem

colonização bacteriana não apresentaram a doença (17) - e sabemos que tanto a DC quanto a CU deterioram quando trato fecal é restaurado, por outro, verificamos que pacientes com DII tem nível reduzido de butirato, acetato, metilamina e trimetilamina, comparativamente com controlos saudáveis, provavelmente devido à redução dos grupos bacterianos responsáveis pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, o que leva a uma modificação no pH, potencial redox e presença de substrato. Assim, vemos que:

- 1) não existe DII sem a presença de bactérias patogénicas,
- 2) existe uma modificação nos microorganismos intestinais dos doentes com DII.

Estes factos explicam porque vários autores defendem que a disbiose é fator essencial na génese das DII. (4,17,20)

Os estudos supracitados reforçam a importância da interação entre microorganismos, fatores genéticos, imunes e ambientais.

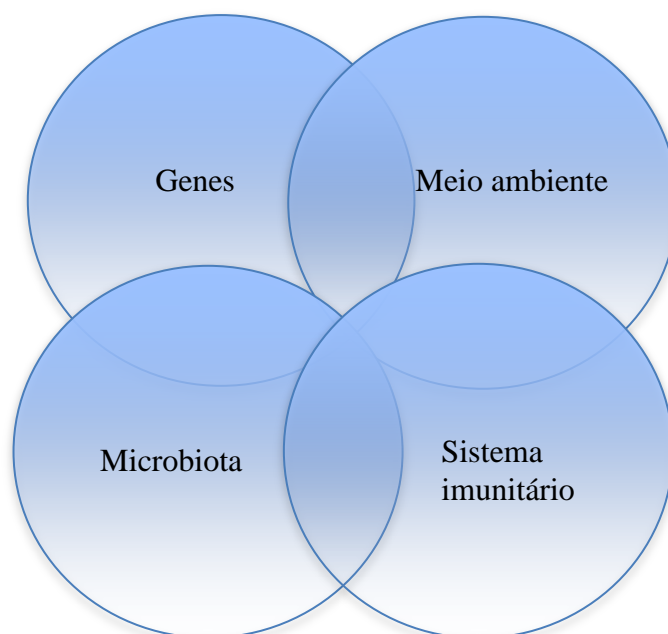


Fig. 4 Interação dos vários factores na etiologia das Doenças Inflamatórias Intestinais. (4)

Independente da causa do início da DII, é certo que se trata de um estado pró-inflamatório intestinal. Deste modo, no momento, o foco do tratamento de DII é o tratamento anti-inflamatório.

Para além da modulação das bactérias intestinais, cada vez mais os probióticos são estudados pelo seu efeito anti-inflamatório.

Mais especificamente, parece que tanto *E. coli de Nissle (EcN)* como VSL#3 induzem a expressão de a-defensina, sabidamente em défice no gene mutante de CD NOD2/CARD15.(1)

Está ainda descrito que *EcN* pode antagonizar as ações anti-apoptóticas das células epiteliais intestinais verificadas em estados pró-inflamatórios. *Lactilobacillus rhamnosus GG (Lr)* tem também propriedades anti-apoptóticas através da secreção de p40 e p75.

*Saccharomyces boulardii (Sb)* - um probiótico atípico, pois trata-se de uma levedura - tem tido algum sucesso nos estudos com doentes de DII. Pensa-se que os seus efeitos anti-inflamatórios possam ser mediados pelas células dendríticas da mucosa intestinal (21). *In vitro*, o *Sb* diminui significativamente células pró-inflamatórias (TNF-a e IL-6) enquanto aumenta a secreção de células anti-inflamatórias (IL-8).

Estes e outros mecanismos de atuação dos probióticos são ainda, contudo, incertos, necessitando de maior número de estudos.

No entanto, torna-se lógico pensarmos que, o uso de probióticos, ao combater várias frentes na modulação desta resposta desregulada, pode afectar positivamente a resposta do hospedeiro, nomeadamente nos efeitos diretos da resposta imunitária e competição com microrganismos patogénicos, e indiretos melhorando a função de barreira das células epiteliais e interferindo com o meio intestinal. (1,17,19)

## 1.2.4 Como os doentes vêm os probióticos

Estudos recentes demonstram que os doentes com DII são dos grupos de doentes que mais utilizam medicina alternativa (MA), sendo a presença de DII o factor preditivo mais forte para o uso deste tipo de terapêutica. (22)

Quatro estudos verificaram o uso específico de probióticos em doentes com DII. (22) 3 deles constataram que a percentagem de uso de probióticos se situava entre 5 e 21%. Um quarto estudo, realizado na Alemanha, apurou uma percentagem bastante maior (54%), talvez devido ao uso já disseminado da MA neste país. (22)

Mercer (23) constatou, num estudo aberto com 136 doentes com DII, que a maioria dos doentes via os probióticos como terapias atrativas, naturais e de baixo risco. Contudo, muitos pacientes hesitavam em usar estas terapêuticas sem a prescrição do clínico.

Um outro estudo realizado por Charlotte *et al* (22) com 334 participantes, revelou que apenas 41 a 49% dos doentes com DII que usam probióticos discutem este tema com os médicos, sendo que a grande maioria obteve informações deste produto através de publicidade.

Este estudo verificou ainda que o conhecimento efetivo dos probióticos é baixo na população em geral, sendo ligeiramente superior na população de doentes com DII.

Assim, pode-se concluir que na grande maioria das vezes, os doentes encaram bem a terapêutica probiótica, classificando-a como natural e sem riscos, no entanto utilizam-na muitas vezes sem informação médica.

Parece-me pertinente, que a discussão da toma ou não de probióticos seja incluída rotineiramente nas consultas médicas deste tipo de doentes, permitindo, assim, uma tomada de decisão mais informada por parte do doente, bem como o uso de um probiótico mais efetivo e específico para o seu problema.

### 1.2.5 Como os clínicos prescrevem probióticos

Claire *et al* estudaram a forma como os médicos prescrevem probióticos (22). Neste estudo foram incluídos 177 médicos, sendo 73 cirurgiões gerais e 104 gastroenterologistas. Quando comparados, nota-se que apenas 53.4% dos cirurgiões prescreveram probióticos, enquanto 80.8% dos gastroenterologistas o fazem. Entre os primeiros, probióticos são prescritos mais frequentemente por cirurgiões colo-rectais(88.5%), seguindo-se os cirurgiões do trato GI superior (43.8%) e cirurgiões gerais (29%).

Entre os cirurgiões, os probióticos mais prescrito são iogurtes com probióticos como Activia ou Danone (71.5%), enquanto nos gastroenterologistas o probiótica mais prescrito é o VSL#3. (83.3%)

Este trabalho demonstrou que a taxa de prescrição de probiótico é alta, apesar da baixa evidência científica dos probióticos, especialmente no que toca a iogurtes com probióticos. Ademais, comidas que contem probióticos não estão devidamente regulamentadas e vários trabalhos mostram que a análise do seu conteúdo não corresponde, muitas vezes, ao que vem descrito no rótulo.(22,24)

Esta alta percentagem de prescrições pode-se entender que pela aparente segurança dos probióticos, que pela fácil aceitação dos doentes em relação a estes. No entanto, a meu ver, é ineficaz prescrever iogurtes e comidas que supostamente contêm probióticos pois tanto a presença de probiótico no produto prescrito como o seu benefício efetivo não estão ainda devidamente documentados. Diferente me parece a atitude dos clínicos que prescrevem probióticos como VSL#3, que, para além de terem um rigoroso controlo de fabricação, tem já grau de evidência terapêutica, principalmente em quadros ligados à bolsite.

## Capítulo 2. Metodologia

Para uma revisão sistemática do tema, foram introduzidos os seguintes termos na base de dados PUBMED: Probiotics, ulcerative colitis, Crohn disease e inflammatory bowel disease. Foram analisadas as publicações efectuadas nos últimos 10 anos, escritas tanto em Inglês como em Português ou Espanhol.

Foram identificadas 77 publicações, compreendidas num período de 10 anos.

Da análise presente nesta dissertação foram apenas excluídas as publicações às quais não era possível aceder ao texto na íntegra. Todos os outros artigos foram analisados, consistindo a presente dissertação de uma síntese do seu conteúdo analisada criticamente.

Sempre que havia alguma dúvida no conteúdo das publicações supracitadas, a sua bibliografia era consultada, excepto quando o seu acesso não era permitido pela base de dados da faculdade de ciências da saúde.

Em suma, foram analisados 49 artigos.

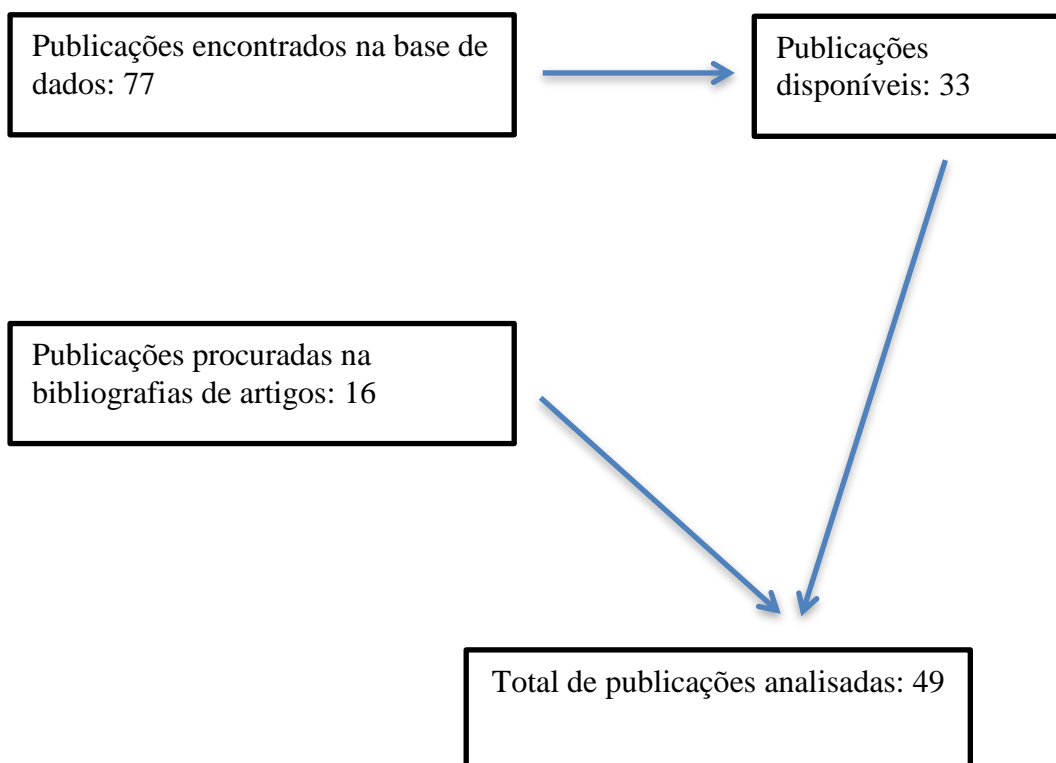


Tabela 2: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos na indução da remissão da colite ulcerosa.

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Recorrência		Resultados	Duração
							Intervenção	/ Controlo		
Guslandi et al.	2003	24	Open Label	Saccharomyces boulardii (750 mg/dia) + mesalazina	-----	Positiva	68%	-----	Melhora comprovada através de índice endoscópico	4 semanas
Tursi et al.	2004	24	RCT	VSL#3 (900x10 <sup>9</sup> ) + Balsalazide	Placebo + 5-ASA	Positiva	85,7%	80,7% <sup>1</sup> 72.7% <sup>2</sup>	-Remissão em 8 semanas - Melhora de sintomas, aparência endoscópica e histologia	8 semanas
Kato et al.	2004	20	RCT	Leite com bifidobacteria <sup>3</sup> (10x10 <sup>9</sup> ) + terapia standard	Terapia Standard	Negativa	40%	33%	- Melhora do CUDAI , índice de actividade endoscópica e histológica. - Sem relevância estatística	12 semanas
Matthes et al.	2005	90	RCT	Enemas de ECN (40, 20 e 10mL ECN 1x10 <sup>8</sup> UFC) + terapia standand	Placebo + terapia standard	Negativa	43.5% EcN 40 mL 47.8% EcN 20 mL 36.4% EcN 10 mL	35.0% EcN Placebo	Diferença estatisticamente não relevante	8 semanas
Bibiloni et al.	2005	34	Open label	VSL#3 (3,600x10 <sup>9</sup> )	-----	Positiva	Remissão: 53% Melhora: 24% Não responsivo:9% Piora:9%	-----	Resposta em pacientes não responsivos apenas a terapia convencional	6 semanas
Furrie et al	2005	18	RCT	SYNERGI I(2X10 <sup>9</sup> ) <sup>4</sup>	Placebo	Positiva	-----	-----	Melhora de CAI	4 semanas

Probióticos na Doença Inflamatória Intestinal

Suzuki et al.	2005	12	Open Label	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	-----	Positive	-----	-----	Diminuição significativa de CAI e EI	4 semanas
Sood et al.	2009	147	RCT	VSL#3 (900x10 <sup>9</sup> )/Terapia standard	Placebo/ Terapia standard	Positiva	42.9%	15.7%	Resposta clinica pelo UCDAI	12 semanas
Tursi et al.	2010	114	RCT	VSL#3 (3,600x10 <sup>9</sup> )/Terapia standard	Placebo/ Terapia standard	Negativa	47.7%	32.4%	Resposta clinica pelo UCDAI	8 semanas
Miele et al.	2009	29	RCT	VSL#3 (450-1,800x10 <sup>9</sup> )/Terapia standard	Placebo/ Terapia standard	Positiva	92.8%	36.4%	Resposta clinica pelo UCDAI em 1, 2, 6 e 12 meses	12 meses

## Capítulo 1. Resultados

### 3.1 Indução da remissão de colite ulcerosa

Há inúmeros estudos sobre o papel do probióticos na indução de remissão da colite ulcerosa como se pode verificar pela tabela 1.

Em 2004, foi realizado um estudo sobre *Bifidobacterias* que concluiu que o índice de atividade da CU (UCDAI) era mais baixo em doentes que tomavam o leite fermentado do que no grupo controle. O primeiro grupo tinha ainda resultados mais baixos nos scores de índice de atividade endoscópica e histológica. Aumento fecal do butirato, propionato e ácidos gordos e cadeia curta foram também encontrados no grupo dos pacientes que ingeriram o leite fermentado. Apesar destes dados não terem significância estatística, este trabalho abriu precedentes para a pesquisa dos efeitos benéficos dos probióticos, bem como dos seus produtos. (19,25)

No mesmo ano, Tursi *et al.* demonstrou que o uso de VSL#3, associado à Balsalazida, melhorava os sintomas, a aparência endoscópica e a histológica, comparativamente o uso de outros 5-ASA isoladamente (19,26), tendo sido demonstrado que a combinação dos 2 agentes era mais eficaz que qualquer um dos 5-ASA testados isoladamente, mesmo sendo, estes últimos, usados em doses superiores. Resultado positivo da VSL#3 foi também demonstrado por Bibiloni *et al* (27) aquando da remissão de 53% dos doentes refratários à terapêutica convencional para a colite ulcerosa. Sood *et al.* mostram que VSL#3 levou a uma diminuição de 50% no UCDAI depois de 6 semanas de administração (32.5% com VSL#3 vs 10% com o placebo) tendo levado a remissão clínica em quase metade dos pacientes dos estudos, após 12 semanas de administração (42.9% com VSL#3 vs 15,7% com placebo). (28)

Num estudo mais recente, Tursi *et al.* veio a admitir, que uma suplementação com VSL#3 permite reduzir o score UCDAI em doente com colite ulcerosa que estão sob tratamento para CU. Neste estudo, apesar de referir a existência a indução de remissão, o tratamento adjuvante com VSL#3 não mostrou uma melhora estatisticamente relevante. (29) Diferenças nos resultados podem advir dos diferentes tratamentos utilizados ou diferentes estádios da doença na amostra: enquanto no estudo de 2004 se incluíam apenas doentes que utilizavam 5-ASA (terapia de primeiro grau na CU), em 2010 foram já incluídos doentes em uso de imunomoduladores (Azatioprina e 6-mercaptopurina). Isto pode levantar a questão da eficácia do tratamento probiótico estar ligada ao grau de severidade da doença.

Num outro estudo, feito com população pediátrica, Miele *et al.* mostrou que, aos 6, 12 meses, ou no momento de recaída, os scores histológicos e endoscópicos eram significativamente mais baixos na população que tomava VSL#3, relativamente ao grupo

placebo. Este probiótico foi eficaz na indução de remissão na CU em população pediátrica. (30)

Experiências com outros probióticos foram também levadas a cabo para a remissão da CU branda e moderada. Matthes *et al.* experimentou o uso de enemas de *EcN* em diferentes doses para tentar uma remissão da CU. Este estudo mostrou que não houve diferença estatística na análise de intenção de tratamento (ITT), no entanto o tempo para a remissão foi menor neste grupo. Estudos com *Saccharomyces boulardii* demonstram uma franca melhoria, confirmada endoscopicamente em doentes que tomam este probiótico associado a mesalazina. (25) Apesar de todos fortemente positivos, tratam-se apenas de *open label studies* com uma amostra relativamente pequena. (19)

Simbióticos são também fonte de interesse clínico. Furri *et al* (25) administrou uma mistura de pré e probióticos pelo período de 1 mês em doentes com colite ulcerosa ativa. Apesar de a remissão não ter sido descrita, houve uma redução dos *scores* de inflamação na sigmoidoscopia. Ficou ainda documentado, em biopsias intestinais, uma diminuição da B-defensina humana 2, 3 e 4 (geralmente em excesso na CU), bem como a diminuição de factor de necrose tumoral (TNF) alfa e IL-1 (citocinas inflamatórias.), no grupo que tomou simbiótico. (25)

A preparação probiótica com *Propionibacterium freudenreichii*, isolado do queijo suíço, induziu um significativo decréscimo da atividade clínica e endoscópica da CU. Foram também medidas as concentrações em ácidos gordos de cadeia curta, nomeadamente butirato, e foi detectado um aumento em quase todos os pacientes, sugerindo que a melhora clínica e endoscópica se possa dever a inibição de citocinas inflamatórias pela ação do butirato na mucosa inflamada. (25)

Tabela 3: trabalhos analisados que demonstram o papel dos probióticos na manutenção da remissão da colite ulcerosa.

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	% Relapso Probiótico/Controle		Eficácia	Resultados	Duração
Kruis et al	1997	120	RCT	E. coli de Nissle (5x10 <sup>10</sup> /dia)	Mesalazina (1,5g/dia)	16%	11.3%	Não Inferior	Sem diferença entre os 2 grupos, (CDAI)	3 meses
Rembracken et al	1999	120	RCT	E. coli de Nissle (5x10 <sup>9</sup> /dia)	Mesalazina (1,2g/dia)	74%	75%	Não inferior	Sem diferença entre os 2 grupos, (índice clínico e endoscópico pré-definido)	12 meses
Ishikawa et al	2003	21	Open label	Yakult <sup>e</sup> (100 mL/dia)	Terapia Standard	----	NR	Positivo	Maior taxa de manutenção de remissão no grupo com probiótico (índice clínico predefinido)	12 meses
Kruis et al	2004	327	RCT	E. coli de Nissle (2,5-25x10 <sup>9</sup> /dia)	Mesalazina (1,5g/dia)	36,4%	33.9%	Não inferior	Sem diferença entre os 2 grupos, (índice endoscópico)	12 meses
Zocco et al	2006	187	Open label	Lactobacillus GG (18x10 <sup>10</sup> /dia)	Mesalazina (2,4g/dia)	15%	16%	Não inferior	Sem diferença entre os 2 grupos, (índice endoscópico)	12 meses
Miele et al	2009	29	RCT	VSL#3	Terapia Standard	21.1%	73.3%	Positivo	Maior taxa de manutenção de remissão no grupo com probiótico (CDAI)	12 meses

<sup>e</sup> Yakult: *Bifidobacteria breve*, *Bifidobacteria bifidum* e *Lactabacillus acidophilus*

## 3.2 Manutenção da remissão colite ulcerosa

A grande maioria dos estudos realizados para a manutenção da remissão da CU usaram o probiótico *E. coli* de Nissle (*EcN*). Neles, este probiótico era comparado com a terapêutica com 5-ASA. Todos os trabalhos foram unânimes em afirmar que *EcN* é, pelo menos, tão eficaz como 5-ASA na manutenção da remissão da CU. (25)

Kruis et al realizou 2 trabalhos sobre este tema. O primeiro, com 120 doentes em remissão, mostrava a evolução com a toma de 150 mg de mesalazina por dia ou com *EcN* ( $5 \times 10^{10}$ /dia), tendo sido demonstrado que não havia uma diferença significativa entre os dois grupos, durante um período de 3 meses. (25) Críticas a este trabalho deveram-se à curta duração do seguimento dos doentes e com a baixa dose de mesalazina. (19) Mais tarde, Kruis repetiu o estudo, desta vez como uma população maior (327 doentes) e com um maior tempo de seguimento de doentes (12 meses). Concluiu que ambos os estudos tinham o mesmo resultado, ou seja, que *EcN* é estatisticamente não inferior quando comparado com mesalazina. (19) Também Rembracken estudou a eficácia da *EcN* vs mesalazina. Apesar de ter comprovado a não inferioridade da *EcN* comparativamente a mesalazina, a alta taxa de recorrência verificada fez com a população do estudo pudesse ser posta em causa. (19)

Ishikawa et al testaram a mistura probiótica Yakult (*Bifidobacteria breve*, *Bifidobacteria bifidum* e *Lactobacillus acidophilus*) num pequeno estudo aberto, comparando-a com terapia *standard* (mesalazina ou sulfalazina). Este estudo mostrou a superioridade da mistura probiótica. (25)

Zocco et al. Avaliou a terapia com *Lactobacillus GG* em doentes com CU quiescente. A população da amostra foi repartida em 3 grupos, o primeiro que tomava apenas *Lactobacillus GG*, o segundo, que tomava *Lactobacillus GG* associado a 2400mg/dia de mesalazina, e um terceiro que tomava apenas mesalazina, na dose anteriormente descrita. Este estudo de 12 meses constatou que as taxas de recorrência eram similares nos 3 grupos (15, 20 e 16% no primeiro, segundo e terceiro grupo, respectivamente).(25)

Um pequeno trabalho pediátrico afirma a superioridade de VSL#3 no tratamento da CU quiescente em população pediátrica. Miele et al. Mostrou que, no seguimento de 1 ano de doentes a tomar VSL#3 e mesalazina, a taxa de recorrência tinha sido, respectivamente, 21,4 e 73%, demonstrando bem a superioridade do probiótico na prevenção da recorrência na CU.(19)

Em suma, a grande maioria dos estudos mostra uma supremacia ou, pelo menos, não inferioridade dos probióticos no tratamento da CU inativa. Estes estudos, contudo, variam em larga escala na metodologia, probiótico usado e quantidade do mesmo, sendo ainda necessários mais estudos que comprovem a eficiência do uso de probiótico nesta patologia. (17,19,25)

Tabela 4: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos na prevenção primária com probióticos da Bolsite no pós-operatório de proctocolectomia.

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Não Desenvolveu Bolsite Probiótico/Controle		Resultados	Duração
Gionchetti et al.	2003	40	RCT	VSL#3 (9x10 <sup>11</sup> )	Placebo	Positiva	90%	60%	Resultados comprovados clinicamente (questionário) endoscopicamente e histologicamente.	12 meses
Gosselink et al.	2004	39	Open Label	<i>Lactobacillus Rhamnosus GG</i> (4x10 <sup>10</sup> )	Controlo histórico	Positiva	93%	71%	Resultados comprovados clinicamente (questionário) endoscopicamente e histologicamente	12 meses
Pronio et al.	2008	31	Open Label	VSL#3 (9x10 <sup>11</sup> )	Sem tratamento	Positiva	100%	92%	Redução significativa no PDAI Redução significativa IL-1	12 meses

Proctocolectomia com anastomose ílio-anal emergiu nos últimos 15 anos como tratamento de escolha no tratamento cirúrgico da colite ulcerosa. (31)

Bolsite, ou inflamação do reservatório ileal, pode-se desenvolver em 15-50% dos pacientes no primeiro ano após este procedimento, liderando, assim, a tabela de complicações neste tipo de cirurgia. (17)

As causas da bolsite são ainda indeterminadas, mas são consideradas como mais prováveis a associação entre fatores genéticos e microbiótica local. (17) O papel desta última é ainda enfatizado pela forte resposta destes doentes a antibióticos. (31)

A maioria dos doentes respondem bem aos antibióticos para a remissão da bolsite. Para aqueles que não respondem é aplicado o termo de bolsite antibiótico-resistente, podendo esta doença ser cronicamente ativa, requerendo outras formas de terapia. De relevar que, mesmo nos doentes que respondem a antibioterapia, relapsos são frequentes, o que nos leva a procurar formas de ajudar a manutenção da remissão, para além da antibioterapia prolongada.

Posto isto, não é de estranhar o crescente interesse pelos probióticos, principalmente na profilaxia pós-operatória e manutenção da remissão da bolsite.

### 3.3 Profilaxia pós-operatória da bolsite

Gionchetti *et al.* estudaram 40 doentes no pós-operatório imediato, num estudo aleatório duplo cego. Nele 20 doentes tomavam VSL#3 enquanto 20 doentes tomavam placebo. Este estudo demonstrou uma franca melhoria no grupo que tomava probióticos, onde apenas houve uma incidência de 10% de bolsite ao primeiro ano, comparativamente com o grupo controlo que teve uma incidência de 40%. (31) Neste estudo ficou ainda demonstrado uma melhoria na qualidade de vida do grupo que tomava probióticos bem como a colonização fecal de probióticos. (20)

Os resultados de Pronio *et al* foram similares aos estudos previamente conduzidos. Nele 100% dos doentes no grupo com VSL#3 não apresentaram bolsite (vs 97% grupo sem tratamento). (17) Relevante ainda a constatação da associação do VSL#3 com o aumento de células anti-inflamatórias da mucosa (CD4+ e CD25+) bem como diminuição da expressão de células pró-inflamatórias (IL-1). (19)

Gosslink testou, num pequeno estudo aberto, a eficácia do probiótico *Lactobacillus Rhamnosus GG* na prevenção profilática da bolsite. Este estudo reportou uma menor incidência de bolsite no grupo tratado com probiótico. (25)

Tabela 5: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos no tratamento da Bolsite ativa.

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	Resultados	Duração
Kuisma et al	2003	20	RCT	<i>Lactilobacillus Rhamnosus GG</i> (2-4x10 <sup>10</sup> )	Placebo	Negativa	Ausência de remissão clínica e histológica Mudança na flora intestinal no grupo probiótico sem tradução clínica	3 meses
Laake et al	2004	41	Open Label	<i>Lactilobacillus acidophilus</i> (La-5) + <i>B. lactis</i> (Bb-12) (5x10 <sup>10</sup> )	Nenhum	Positiva	Melhoria nos scores clínicos (PDAI) e endoscópicos Ausência de modificação histológica.	4 semanas
Gionchetti et al	2007	23	Open Label	VSL#3 (3.3x10 <sup>12</sup> )	Nenhum	Positiva	Remissão através de scores clínicos (PDAI)	4 semanas

### 3.4 Tratamento da bolsite ativa

Kuisma estudou o efeito do probiótico *Lactilobacillus Rhamnosus GG* na indução da remissão de bolsite ativa (pacientes com Bolsite ativa mas crónica foram excluídos do estudo). Foi então feito um pequeno estudo randomizado, duplo cego (n= 20). Excluindo um único paciente que teve melhora no grupo com probiótico, não houve qualquer diferença clínica, endoscópica ou histológica nos dois grupos (% de melhora de 10 e 0 %, respectivamente, no grupo com e sem probióticos). Ficou ainda documentada uma mudança na flora intestinal do grupo que tomou probiótico, o que não se traduziu numa melhora clínica. Deste modo, concluiu-se que este probiótico não foi eficaz na melhora clínica da Bolsite. (19,25,32)

Laake *et al* estudaram uma população de 41 doentes submetida a um tratamento de 500 mililitros de leite fermentado (Cultura), que continha *Lactilibacillus acidophilus (La-5)* e *Bifidobacteria lactis (Bb-12)* durante 4 semanas. No final deste período foi medido o *score* de resposta clínica, bem como a resposta endoscópica e histológica. Ficou reportado uma franca melhora dos dois primeiros índices, não tendo sido encontrada importante melhora a nível histológico. (19,25)

Por fim, um estudo recente de Gionchetti e amigos, comprovou a eficácia de VSL#3 na remissão de Bolsite ativa. Neste “*open label*”, com a participação de 23 doentes, foi tomada uma dose de  $3.3 \times 10^{12}$  bactérias/dia de probióticos. Os resultados foram animadores, e indicavam uma percentagem de remissão de 69% dos doentes. (17)

Apesar de prometedores, estudos com probióticos no tratamento da bolsite são ainda bastante limitados.

Tabela 6: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos no tratamento da bolsite recorrente.

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Manutenção Intervenção / Controlo		Resultados	Duração
Giochetti et al	2000	40	RCT	VSL#3 ( $1.3 \times 10^{12}$ bactérias/dia)	Placebo	Positiva	85%	-----	Maior índice de manutenção de remissão (clínica e endoscópica) no grupo probiótico	9 meses
Mimura et al	2004	36	RCT	VSL#3 ( $9 \times 10^{11}$ bactérias/dia)	Placebo	Positiva	85%	6%	Maior índice de manutenção de remissão (clínica e endoscópica) no grupo probiótico	12 meses
Shen et al	2005	31	OPEN LABEL	VSL#3 ( $1,8 \times 10^{12}$ bactérias/dia)	-----	Negativa	16%	-----	Baixa taxa de manutenção de remissão (CDAI)	8 meses

### 3.5 Tratamento da bolsite recorrente

O tratamento de bolsite recorrente é uma das patologias que melhores resultados tem aferido nos estudos realizados.

Giochetti *et al* demonstrou, há 13 anos atrás, que o uso de VSL#3 em doentes com Bolsite crónica, após indução da remissão com antibioterapia, levava a um forte decréscimo na taxa de recaída dos doentes. Uma evidência do benefício do probiótico foi o facto de que, 3 meses após cessarem toma de VSL#3, todos os doentes que se haviam mantido em remissão recidiram. (20)

Os resultados de MUNURA foram semelhantes aos de GIOCHETTI demonstrando que a taxa de manutenção no grupo de VSL#3 é de 85%, enquanto no grupo placebo apenas 6% dos doentes se mantiveram livres de doença ativa. (20)

O estudo de SHEN *et al* veio contrastar com os resultados previamente estabelecidos. Neste “*open label*”, aos 8 meses de tratamento, 25 das 31 pessoas no grupo tinham deixado de tomar VSL#3 devido a recorrência ou efeitos colaterais do probiótico (23 pessoas tiveram recorrência, 2 efeitos colaterais fortes). Mesmo nas 6 pessoas que permaneceram sem bolsite clinicamente ativa, SHEN reporta que endoscopicamente era visível inflamação. (17,33,34) Críticas a este estudo incluem o facto de usar apenas um antibiótico no tratamento da bolsite e de ser o único estudo em que os doentes compraram o próprio probiótico ao invés deste ser fornecido pelo hospital. Critica-se ainda o facto de endoscopia não ter sido realizada antes da toma de VSL#3 de modo a assegurar a remissão da Bolsite. (17)

Recomendações recentes da sociedade mundial de gastroenterologia recomentam a toma de probiótico na manutenção da remissão da bolsite, após tratamento antibiótico. (3)

Tabela 7: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos na indução da remissão da DC

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Remissão		Resultados	Duração
							Intervenção	Controlo		
Malchow Et al	1997	28	Single center	Terapêutica standard + E. coli de Nissle ( $5 \times 10^{10}$ bacterias/dia)	Terapêutica standard + placebo	Negativa	75%	92%	Sem diferença nos 2 grupos (CDAI).	3 meses
Gupta et al	2000	4	Open label	<i>Lactilobacillus</i> <i>rhamnosus</i> GG ( $2 \times 10^{10}$ bactérias/dia)	-----	Positiva	100%	-----	Eficácia terapêutica (CDAI)	6 meses
Fujimori Et al	2007	10	Open label	Mistura Simbiótica ( <i>Bifidobacteriu</i> <i>m</i> , <i>Lactobacillus</i> e psyllium)	-----	Positiva	60%	-----	Melhora significativa de doentes refratários a terapia. (CDAI)	13 meses
Butterworth et al	2008	11	RCT	Terapêutica standard + <i>Lactilobacillus</i> <i>rhamnosus</i> GG	Terapêutica standard + placebo	Negativa	80%	83,4%	Sem diferença nos 2 grupos (CDAI).	-----

### 3.6 Indução da remissão na doença de Crohn

Os trabalhos sobre uso de probiótico na indução da remissão de DC não demonstraram, de um modo geral, uma grande eficácia.

Marchow foi o primeiro a comprovar a ineficácia do probiótico *EcN* na remissão da DC ativa. Neste estudo, Marchow demonstrou que não só a percentagem de remissão com o probiótico não superava a do grupo placebo, como o tempo em que esta ocorria não era significativamente diferente (21 dias vs 24 dias, respectivamente, no grupo probiótico e placebo). (25)

Já Gupta, demonstrou que o uso de *Lr* em doentes pediátricos refratários à terapêutica foi eficaz no tratamento da DC ativa. Durante a administração de probióticos, 2 dos doentes tomaram metronidazol concomitantemente com *Lr*, e outros 2 tomaram apenas o probiótico. Foi demonstrado que em todos os doentes houve uma redução sustentável do índice de atividade clínica (CDAI) associado a uma melhora da permeabilidade intestinal (20). O baixo número de doentes neste estudo faz com que as suas conclusões possam ser postas em causa. Recentemente, Butterworth estudou a possibilidade da associação a *Lr* à terapia padronizada em adultos com DC ativa. Os resultados mostraram não haver diferença significativa entre este grupo e o grupo onde apenas foi administrado terapia *standard*. (19)

Foi também experimentado o tratamento com um simbiótico em doentes que não respondiam a tratamento com 5-asa e corticóide. Este estudo tem, contudo, algumas peculiaridades, na medida em que cada doente era livre para aumentar a dose de qualquer um dos componentes da mistura. Assim, no total de 10 doentes, 6 deles apresentaram remissão, 1 teve uma resposta parcial com melhora dos movimentos colónicos e os restantes 3 doentes não responderam. Estes dados foram obtidos através do CDAI e do *score* da organização internacional para o estudo de doença inflamatória intestinal (IOIBD). (35)

Tabela 8: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos na manutenção da remissão da DC

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Recorrência Intervenção / Controlo		Resultados	Duração
Malchow Et al.	1997	28	Single Center	Terapia standard + E. coli Nissle (5x10 <sup>10</sup> bacterias/dia)	Terapia standard + placebo	Positiva	33.3%	63.6%	A adição de <i>E. Coli</i> de Nissle diminuiu a taxa de recorrência. (CDAI)	6 meses
Guslandi et al	2000	32	Open Label	Mesalanina (3g) + <i>S.</i> <i>boulevardii</i> (1g)	Mesalazina (3g)	Positiva	6,25%	37,5%	A adição de <i>S. boulevardii</i> diminuiu a taxa de recorrência (CDAI)	6 meses
Schultz et al	2004	11	RCT	Terapia standard + <i>Lactilobacillus</i> <i>rhamnosus</i> GG (2 × 10 <sup>9</sup> baterias/dia)	Terapia standard + Placebo	Negativa	60%	67%	Não houve diferença nos 2 grupos (CDAI)	6 meses
Bouvaros et al	2005	75	RCT	Terapia standard + <i>Lactilobacillus</i> <i>rhamnosus</i> GG (2 × 10 <sup>9</sup> baterias/dia)	Terapia standard + Placebo	Negativa	31%	17%	Não houve diferença nos 2 grupos (CDAI)	24 meses

### 3.7 Manutenção da remissão da doença de Crohn

Malchow, em 2007, estudou o papel de *EcN* na manutenção da remissão da DC em doentes com a doença restrita ao cólon. Neste estudo ele constatou que havia de facto uma redução da recorrência de DC, no entanto, o reduzido número da população em estudo fez com que esta diferença não fosse estatisticamente relevante. (25)

Guslandi adicionou *Saccharomyces boulardii* à terapia *standard* tendo demonstrado que a adição deste probiótico à terapia de manutenção era bastante mais eficaz na prevenção de recorrências, quando comparada com a terapia *standard* usada isoladamente. (20)

Num outro pequeno estudo, englobando apenas 11 doentes, Schultz e os amigos questionaram se havia diferença entre a adição de *Lr* à terapia padronizada com esta última usada isoladamente. Os 11 doentes com terapia antibiótica e corticóide oral foram divididos em dois grupos. Ao primeiro, constituído por 5 dos doentes, uma dose diária de  $2 \times 10^9$  baterias de *Lr*. Ao outro grupo de 6 pessoas foi adicionado, à terapêutica *standard*, um placebo. Durante o estudo foi possível verificar que apenas 2 dos 5 indivíduos mantiveram a remissão às 12 semanas, valor idêntico ao grupo placebo (2/6 indivíduos às 12 semanas). Estas recaídas estiveram temporalmente agregadas à suspensão dos corticóides, pelo que é provável que estes, ao invés de outras terapias, fossem responsáveis pela manutenção da remissão até este período (36). No ano seguinte Bouvaros, num estudo em população pediátrica, corroborou o estudo de Schultz ao concluir que *Lr* não provocou um aumento no tempo de recaída da DC infantil ou tampouco uma melhora clínica ou aumento de colonização fecal de *Lr*. Uma ressalva é feita para a grande taxa de desistência, explicada pelo grupo de investigadores pela grande relutância das crianças que foram submetidas a esta terapia, o que pode ter comprometido os resultados do estudo. (37)

Tabela 9: trabalhos analisados sobre o papel dos probióticos na manutenção da remissão DC no pós operatório da remoção de locais de doença ativa

Autor	Ano	Nº	Design	Probióticos	Controlo	Eficácia	% Recorrência Intervenção / Controlo		Resultados	Duração
Campieri et al	2000	40	Open Label	VSL#3 (6g)	Mesalazina (4g)	Positiva	20%	40%	Houve benefício na VSL#3	6 meses
Pantera et al	2002	45	RCT	<i>Lactilobacillus rhamnosus GG</i> (12x10 <sup>10</sup> bactérias/dia)	Placebo	Negativa	60%	35.3%	Não houve benefício (CDAI e Rutgeerts score)	12 meses
Marteau et al	2006	98	RCT	<i>Lactobacillus johnsonni LA1</i> (4x10 <sup>9</sup> bactérias/dia)	Placebo	Negativa	49%	64%	Não houve benefício (CDAI e Rutgeerts score)	6 meses
Chermesh et al	2007	30	RCT	SYMBIOTIC 2000	Placebo	Negativo	20%	25%	Não houve benefício (score clínico e Rutgeerts score)	24 meses
Van Gossum et al	2007	70	RCT	<i>Lactobacillus johnsonni LA1</i> (1x10 <sup>10</sup> bactérias/dia)	Placebo	Negativa	21%	15%	Não houve benefício (CDAI e Rutgeerts score)	3 meses
Madsen et al	2008	120	RCT	VSL#3 (1x10 <sup>8</sup> bactérias/dia)	-----	Negativa	-----	-----	Não houve benefício	3 meses

### 3.8 Manutenção de remissão no pós-operatório da doença de Crohn

Recorrência da DC após cirurgia de remoção de locais ativos permanece um importante problema clínico. Alguns estudos foram feitos na tentativa de tratar profilaticamente esta recorrência.

Pantera *et al.* experimentou a terapia com *Lr* na profilaxia pós-operatória e concluiu que não houve um melhor desempenho no grupo de pacientes com probiótico. Esta conclusão foi feita através da recorrência endoscópica (Rutgeerts score) e clínica (CDAI) da doença. (25)

Terapêutica profilática com *Lactobacillus johnsonii LA1* foi testada em 2 estudos. No primeiro, Marteau selecionou 98 doentes com ressecção de intestino delgado, aos quais, após efectuada devida escolha aleatória, foi administrado 2 saquetas de *L. johnsonii LA1*. Recorrência endoscópica através do score de Rutgeert foi vista em 49% dos doentes no grupo probiótico e 64% no grupo placebo (25). Num outro estudo de *L. johnsonii LA1*, Van Gossum verificou a taxa de recaída em 70 doentes com recessão ilio-cecal. Usando o score Rutgeert e CDAI foi verificado que, tal como no estudo anterior, não houve diferença substancial na taxa de recorrência entre os dois grupos. (19)

Na tentativa de colmatar algum erro no probiótico usado, Chemes e amigos decidiram administrar um cocktail de pro e prebióticos (Symbiotic 2000 contem  $10^{10}$  *Pediococcus pentoseceus*, 1010 *Lactobacillus raffinolactis*, 1010 *Lactobacillus paracasei* e 1010 *Lactobacillus plantarum 23<sup>62</sup>* e prebióticos: 2,5g  $\beta$ -glucanos, 2,5g de inulina, 2,5g pectina, e 2,5g de amido resistente) a doentes no pós-cirúrgico de DC. Este estudo de 2 anos demonstrou, através de um score clínico e do score de Rutgeerts, que não havia diferença significativa entre os dois grupos. (25)

Foram ainda efectuados 2 estudos com VSL#3 com resultados distintos. O primeiro, por Campieri em 2000, destaca-se por ser o único estudo com resultados positivos na prevenção de recorrência pós-operatória de DC. No seu estudo, foi usado a terapêutica de 3 meses de rifaximabe. Após este período, os doentes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos. No primeiro administrou-se VSL#3 durante 9 meses. No segundo, mesalazina durante 12 meses. Foi demonstrada uma taxa de recorrência mais baixa no primeiro grupo (20%) comparativamente com o segundo (40%). (20) Já Medsen, no seu estudo com 120 doentes, randomizados, tomando VSL#3 por 3 meses, demonstrou que não houve benefício na toma destes probióticos. (20)

## Capítulo 4. Conclusão

Existe um forte suporte racional no uso de probióticos no tratamento da inflamação intestinal dado o importante papel da microbiótica na doença inflamatória intestinal. Há já também um razoável número de dados que indicam o papel anti-inflamatório dos probióticos.(19)

### **Indução da remissão da colite ulcerosa:**

Dos 10 estudos analisados no âmbito da indução da remissão de colite ulcerosa ligeira e moderada, 7 deles mostraram resultados positivos com o uso de probióticos.

Dentro deste tópico, um grande relevo foi dado à mistura VSL#3 (5 dos 10 estudos realizados). (19,20,26,30,38) Foram efectuados estudos tanto de associação de VLS#3 com terapia *standard* como com o probiótico usado isoladamente.

Estes estudos demonstraram, na sua maioria, uma superioridade da associação de VSL#3 à terapia *standard* com 5-asa, comparativamente á segunda usada isoladamente. (19,26,28) Apontam ainda que, o uso de 5-asa, não mostra ser superior usado isoladamente mesmo em doses maiores às usada nas misturas com probióticos.

Resultados idênticos não foram conseguidos num estudo mais recente onde VSL#3 foi associado à terapia *standard*. (19,29) Apesar de ter sido existido a remissão da CU em alguns doentes, estes resultados não foram estatisticamente relevantes.

Esta diferença de resultados pode resultar do facto dos doentes em estudo se encontrarem em diferentes estádios de CU. Enquanto no primeiro grupo de estudos a população apenas usava, como terapia adjuvante, 5-asa (terapia de primeiro grau), no segundo foram já incluídos doentes em uso de imunomoduladores (Azatioprina e 6-mercaptopurina), o que reflete um estado mais avançado da doença e possivelmente uma doença de mais difícil controlo.

Estes dados podem-nos fazer questionar se a eficácia dos probióticos está diretamente ligada ao grau de severidade da doença, ou ao estado do cólon quando se inicia o tratamento, nomeadamente quanto ao nível de inflamação e variabilidade de colonização por diferentes microorganismos.

Foram ainda levados a cabo estudos com VLS#3 isoladamente. (19,30) Estes estudos são unânimes em demonstrar a eficácia deste probiótico, tanto em doentes refratários à terapêutica convencional como em população pediátrica.

Outros probióticos foram testados na indução da remissão da CU.

Um estudo com Bifidobacterias demonstrou uma melhoria nos índices de atividade clínica, endoscópica e histológica do grupo que tomou probióticos comparativamente com a grupo

placebo. (19,25) Apesar de estes dados não serem estatisticamente relevantes, foi verificado um aumento fecal do butirato, propionato e ácidos gordos de cadeia curta.

Também um estudo com *propionibacterium freudenreichii* (25) demonstrou uma melhoria clínica e endoscópica de doentes com CU. À semelhança do acima descrito foram encontrados aumentos em grande parte dos doentes das concentrações de butirato. Estes trabalhos levantam a hipótese da principal ação anti-inflamatória dos probióticos ser exercida pelos seus produtos de degradação ao invés da sua ação direta.

Apesar de postulados os efeitos anti-inflamatórios dos produtos de degradação dos probióticos, a meu ver não se deve subestimar os seus efeitos anti-inflamatórios diretos na modulação da resposta imunitária. Desde modo, vários estudos são necessários ainda para verificar a real importância nos produtos de degradação dos probióticos na modulação da resposta anti-inflamatória. Parece-me, assim, provável, que os efeitos dos probióticos advenham de uma simbiose, ou simplesmente da soma dos seus efeitos diretos e indiretos.

Um estudo com *Sb* demonstra que a associação deste probiótico com mesalazina leva a uma franca melhora clínica e endoscópica. (19,25) Apesar de ser um probiótico atípico, *Sb* tem-se mostrado eficiente em quase todos os estudos relacionados com DII. Além disso, estudos onde se tenta compreender o funcionamento deste probiótico exaltam cada vez mais o seu efeito anti-inflamatório na mucosa intestinal, principalmente através da sua ligação com as células dendríticas da mucosa. Assim, parece-se lícito continuar a apostar em estudos com este probiótico, pelos bons resultados que tem apresentado. Contudo, o nível de evidência para o uso deste probiótico cotado, apenas, com uma evidência C.

Simbióticos (Synergi) tem também sido testado. (25) Apesar de remissão não ter sido alcançada biopsias da mucosa demonstraram uma forte diminuição de factores pró-inflamatórios, pelo que mais estudos devem ser feitos com este probióticos. Este estudo pode ser criticado pelo curto tempo de duração (e mês) podendo este curto espaço de tempo não ter sido suficiente para que a remissão tivesse sido atingida.

Não foi demonstrado nenhum benefício no uso enemas de *E. Coli* de Nissle no tratamento desta patologia. (19,25)

#### **Manutenção da remissão da colite ulcerosa:**

Quanto á terapia de manutenção da remissão da CU todos os estudos analisados mostraram a não inferioridade dos probióticos comparativamente à terapia *standard* .(25)

Neste tópico grande ênfase foi dado ao uso de *EcN*. Apesar de limitações em alguns estudos, como o pouco tempo de seguimento ou o uso de uma baixa dose de mesalazina no primeiro estudo realizado por Kruis, ou a seleção da população no estudo de Rembracken (19), ficou claramente demonstrada a não inferioridade desde probiótico como terapia de manutenção da remissão da CU, quando comparado com terapia *standard*. Desde modo, a organização

internacional de gastroenterologia recomenda a toma de  $5 \times 10^{10}$  bactérias viáveis de EcN duas vezes por dia na manutenção da remissão da CU.

*Lactobacillus GG* foi também testado na manutenção da remissão patologia. Um estudo com este probiótico demonstrou resultados semelhantes em grupos que tomavam *Lactobacillus GG* isoladamente, *Lactobacillus GG* em associação com mesalazina, ou mesalazina isoladamente, demonstrando, mais uma vez, a não inferioridade do probiótico comparativamente com a mesalazina.

A mistura VSL#3 que mostrou ser bastante mais eficaz que a terapia *standard* usada isoladamente. Apesar de ter obtido um grande sucesso, este probiótico foi apenas testado num pequeno trabalho usando população pediátrica. (19)

Outra mistura probiótica foi ainda testada (Yakult), demonstrando o mesmo resultado que os estudos com VSL#3. (25) Estes trabalhos apontam-nos para uma possível superioridade do uso de misturas de probióticos comparativamente ao uso de um único probiótico usado isoladamente. Contudo, os estudos feitos neste sentido são ainda poucos para que alguma elação definitiva possa ser daqui tirada, pelo que mais estudos são ainda necessários para comprovar a real eficácia de VSL#3 ou Yakult na manutenção da remissão da CU.

#### **Profilaxia pós-operatória de bolsite:**

Vários são os estudos com probióticos ligados à Bolsite no âmbito de profilaxia pós-operatória da proctocolectomia.

De todos os probióticos estudados, grande ênfase foi dado à mistura VSL#3. Todos os trabalhos foram unânimes em demonstrar uma prevenção eficaz no pós-operatório da proctocolectomia (0-10% recorrência no grupo que tomava probiótico vs 40-97% no grupo placebo). (17,20) Paralelamente a estes resultados, foi ainda contatada uma melhoria na qualidade no grupo de doentes que tomava VSL#3, comparativamente com o grupo que tomava placebo. (20) Observou-se ainda colonização fecal de probióticos (20) bem como o aumento de células anti-inflamatórias da mucosa (CD4+ e CD25+) e a diminuição da expressão de células pró-inflamatórias (IL-1). (19)

Estes dados levaram a que a organização mundial de gastroenterologia indicasse a toma de  $4,5 \times 10^{11}$  colónias de VSL#3 duas vezes por dia para a prevenção primária do aparecimento de bolsite.(3)

Foram ainda testados outros probióticos, nomeadamente *Lactobacillus Rhamnosus GG*. (25) Apesar do resultado favorável deste estudo, é ainda necessários mais trabalhos para que fique demonstrada inequivocamente a sua eficácia na profilaxia da Bolsite.

#### **Tratamento da bolsite ativa:**

Vários probióticos foram testados no tratamento da bolsite ativa, tendo a maioria dos resultados sido desapontantes.

Um estudo com *Lactobacillus Rhamnosus GG* documentou uma mudança na flora intestinal nos doentes que tomavam este probiótico. No entanto, esta mudança não se traduzia em qualquer melhoria clínica, tendo sido concluído neste estudo que *Lactobacillus Rhamnosus GG* não era eficaz na melhoria clínica da Bolsite. (19,25)

A mistura Cultura, foi também estudada durante 4 semanas. (19,25) No final deste período, verificou-se uma melhoria na resposta clínica e endoscópica, não tendo sido comprovada qualquer melhoria nos índices histológicos nos doentes que tomavam esta mistura probiótica.

Mais recentemente foi estudada a mistura VSL#3, num pequeno estudo aberto. (17) Apesar de resultados animadores com taxas de remissão de Bolsite na ordem dos 69%, mais trabalhos são necessários para que se possa efetivamente aconselhar o tratamento da bolsite ativa com VSL#3 ou mesmo qualquer outro probiótico.

#### **Tratamento da bolsite recorrente:**

O tratamento da bolsite recorrente é das patologias dentro do grupo da DII onde VSL#3 tem melhores resultados. Vários estudos demonstram a eficácia de VSL#3 na manutenção da remissão da bolsite recorrente. (20) Estes estudos demonstram ainda que, quase a totalidade dos doentes que mantêm remissão com a toma de VSL#3 recaem após a suspensão deste. (20)

Estes dados levaram a que a organização mundial de gastroenterologia indicasse a toma de  $4,5 \times 10^{11}$  colónias de VSL#3 duas vezes por dia para o tratamento de bolsite recorrente.(3)

#### **Indução da remissão da Doença de Crohn:**

Estudos no tratamento com probióticos na doença de Crohn (DC) são controversos, de pequenas dimensões e falham em demonstrar inequivocamente a supremacia do seu uso comparativamente com a terapêutica *standard*.

Quando analisamos os estudos do tratamento com probióticos na remissão da doença ativa e na recorrência pós operatória verificamos que a grande maioria dos trabalhos não mostram uma melhora relevante com o tratamento probiótico.

EcN não mostrou qualquer eficácia no tratamento da DC ativa. Um estudo demonstrou que a percentagem de remissão no grupo que tomava este probiótico não era significativamente diferente daquela do grupo placebo.

Já os trabalhos com Lr variam nas suas conclusões. Um trabalho onde se usou Lr em doentes pediátricos era eficaz no tratamento da doença ativa, melhorando tanto os índices clínicos

como produzindo uma melhoria da permeabilidade intestinal. (20) No entanto, as particularidades da população pediátrica e o baixo número de participantes nos estudo faz com que estas conclusões não sejam suficientes para provarem a real eficácia deste probiótico no tratamento da DC ativa. Posteriormente um outro estudo foi realizado com Lr, tendo este probiótico sido associado à terapia *standard* em adultos com DC ativa. Os resultados não mostraram haver diferença significativa entre este grupo e o grupo onde apenas foi administrado terapia *standard*. (19)

Um simbiótico foi também testado em doentes refratários à terapêutica com 5-asa e corticóide. Os resultados foram positivos, mas o baixo número de participantes no estudo faz com que estas conclusões possam ser postas em causa. (25)

Em suma, os trabalhos realizados no âmbito do tratamento da DC ativa falham em demonstrar a eficácia dos probióticos no tratamento desta patologia, quer quando usados isoladamente, quer quando usados associados à terapia *standard*.

#### **Manutenção da remissão da Doença de Crohn:**

O papel do EcN na manutenção da remissão da DC foi estudado em doentes com patologia restrita do cólon. Apesar dos resultados positivos deste estudo, o pequeno número de população em estudo faz com que estes resultados possam ser postos em causa. (25)

O probiótico atípico *Saccharomyces boulardii* foi também testando na manutenção da remissão desta patologia. Foi adicionado à terapia *standard* e comprovou que, neste grupo, os índices de recaída eram bastante menores comparativamente aos da população que tomava apenas terapia *standard*. (20) A meu ver *Saccharomyces boulardii* é um probiótico com bastante potencial, pelo que mais estudos deveriam ser efectuados com o intuito de testar este probiótico na manutenção da remissão da DC.

Lr foi também alvo de estudo por parte dos investigadores. Dois estudos (19,39) falharam em demonstrar uma melhoria na manutenção da remissão da DC. Contudo, a baixa população presente nos estudos, ou as suas características fazem com que algumas críticas lhes possam ser feitas, pelo que mais estudos neste âmbito são necessários.

É claro que nenhuma evidência demonstra uma inequívoca melhoria na manutenção da remissão da DC com o uso de probióticos, contudo, os estudos com *Saccharomyces boulardii* mostraram-se animadores, pelo que mais trabalhos com este probiótico deveriam ser realizados.

Estes estudos têm grandes limitações e são ainda em muito pequeno número. Assim, torna-se essencial um maior número de estudos com uma maior população.

**Manutenção de remissão pós-operatório da Doença de Crohn:**

A grande maioria dos estudos não demonstram qualquer benefício na toma de probióticos na prevenção da recorrência pós-operatória da DC.

Um dos probióticos testados foi Lr, o qual falhou em demonstrar qualquer benefício na sua toma, comparativamente com um grupo placebo. (25)

*Lactobacillus johnsonii LA1* foi testada em 2 estudos. Ambos demonstraram que não houve um benefício significativo na toma deste probiótico quando comparado com a grupo placebo. (25)

Na tentativa de colmatar algum erro no probiótico usado, foi efectuado um estudo com uma mistura de prebióticos e probióticos (Simbiotic 2000). Este estudo, à semelhança dos estudos acima descritos, falhou em demonstrar benefício na toma de Simbiotic 2000. (25)

Mais recentemente, outra mistura de probióticos, VSL#3, foi testada. Os dois estudos efectuados com esta mistura têm resultados opostos. Enquanto Medsen constatou que a utilização de VSL#3 não traz qualquer melhoria na prevenção da recorrência pós-operatória de DC, o estudo de Campieri destaca-se por ser o único estudo elaborado com probióticos na prevenção na recorrência pós-operatória de DC com resultados positivos. (20)

Em suma, verifica-se que os resultados dos trabalhos para o para o tratamento da DC com probióticos permanecem inadequadas, sendo necessários mais estudos neste âmbito. Era ainda relevante, a meu ver, que diferentes probióticos fossem testados, pois é ainda obscuro a forma como os probióticos atuam na mucosa, pelo que diferentes probióticos podem produzir respostas bastante diferentes nas patologias estudadas.

Em nenhum caso de DII grave é aconselhado o uso de probióticos.

## Capítulo 5. Críticas e futuro

Os trabalhos acima analisados devem ser vistos com alguma cautela.

Tanto os trabalhos com resultados positivos como os com resultados negativos apresentam algumas limitações, tais como falta de dupla randomização, população muito pequena e falta de critérios pouco homogêneos tanto no recrutamento de população como nas conclusões.

É notória a necessidade de mais estudos, mais específicos nomeadamente no que diz respeito a dosagens, duração de terapia, aos diferentes probióticos e também na escolha de probiótico único vs mistura probiótica.

Ao contrário da CU, os trabalhos na DC com probióticos não parecem muito prometedores. Uma teoria proposta para este factor é o diferente envolvimento da mucosa nas duas patologias. Assim, ao acometer toda a espessura da mucosa pode-se tornar mais difícil na DC a interação entre probióticos e a mucosa intestinal.

Pode-se também questionar a hipótese de diferentes microrganismos serem mais eficientes em diferentes tipos de genótipos no hospedeiro. (17)

Está demonstrado que diferentes bactérias colonizam diferentes partes do intestino. Parece-me plausível, assim, que trabalhos futuros possam incidir mais sobre a região do intestino mais afectada, visando uma modulação mais específica da flora bacteriana local, ao invés de considerarem o intestino como um todo.

Os custos de probióticos podem ser uma barreira à sua utilização, num sistema de saúde e numa população cada vez mais fragilizada, onde o factor financeiro tem cada vez mais relevância.

No entanto, para situações específicas, como alergia a 5-ASA, os probióticos podem ser uma solução atraente.

Percebe-se que os doentes que sofrem de DII estão abertos a discussão sobre o uso de probióticos. A meu ver, uma conversa em consulta sobre este tema só pode trazer vantagens pois, se for o caso de tratamento com probiótico, o doente pode beneficiar de um tratamento medicamente prescrito, com dosagem e probiótico controlado, ao invés da toma de comidas ou bebidas contendo probióticos, ainda pouco regulamentadas e nas quais a presença de probióticos pode até, por vezes, ser questionada.

De sublinhar que, mesmo que o índice endoscópico não sofra alterações, os doentes podem experimentar uma melhoria clínica, o que tem, em geral, bastante impacto no dia-a-dia dos doentes.

## Capítulo 6. Bibliografia

1. Cardozo wilton schimidt, Sobrado carlos walter. Doença Inflamatória Intestinal - Editora Manole [Internet]. first. Manole educação. São Paulo; 2012
2. Azevedo L, Magro F, Portela F. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach.
3. Tomasik P, Tomasik P. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chem.* 2003
4. Gentschew L, Ferguson L. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Nutricional food Reserch.* 2012 Apr
5. Anukam KC, Reid G. Probiotics : 100 years ( 1907-2007 ) after Elie Metchnikoff's Observation Brief history of Elie Metchnikoff Probiotics beyond fermented dairy products. 2007;466-74.
6. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterology.* 2001 May;7(2):175-84.
7. Hume ME. Historic perspective: prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics. *Poult Science.* 2011 Nov;90(11):2663-9.
8. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology.* 2013 Jan;5:237-47.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996 Dec;39(5):690-7.
10. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Current Opinion Gastroenterology.* 2013 Jul ;29(4):357-62.
11. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Disease.* 2006 Jan;12 Suppl 1(January):S3-9.
12. Araya M, Morelli L, Reid G, Sanders M. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002;1-11.
13. Ferreira CLL. Prebióticos e Probióticos, atualização e prespecção. Rubio. Rio de Janeiro; 2012
14. Bene L, Falus A, Baffy N, Fulop A. Cellular and molecular mechanisms in the two major forms of inflammatory bowel disease. *Pathology Oncology Research.* 2011 Sep;17(3):463-72.
15. Rieder F, Karrasch T, Ben-Horin S. Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (III): basic mechanisms of intestinal healing. *J Crohn's. European Crohn's and Colitis Organisation;* 2012;6(3):373-85.
16. Howarth GS, Wang H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients.* 2013 Jan;5(1):58-81.

17. Mack D. Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions. *Nutrients*. 2011 Feb;3(2):245-64.
18. Andreia F, Raposo Q. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. Universidade da Beira Interior; 2008.
19. Rioux K, Fedorak R. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;14(4):324-33.
20. Hedin C, Whelan K, Lindsay J. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. 2007 Aug;66(3):307-15.
21. Thomas S, Metzke D. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J*. 2011 Dec;301(6):G1083-92.
22. Cordina C, Shaikh I. Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons. 2011 Dec;12(6):489-96.
23. Mercer M, Brinich M a, Geller G, Harrison K, Highland J, James K, et al. How patients view probiotics: findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Jounal Clinic Gastroenterology*. 2012 Mar;46(2):138-44.
24. Marteau P, Sokol H, Dray X, Seksik P. Bacteriotherapy for inflammatory bowel disease: therapeutic tool and/or pharmacological vectors? *Gastroentérologie Clinic*. Elsevier; 2009 Jun;33 Suppl 3:S228-S234.
25. Isaacs K, Herfarth H. Role of probiotic therapy in IBD. *Inflammatory Bowel Disease*. 2008 Nov;14(11):1597-605.
26. Abdefg AT, B GB, B GMG, B GF, B MEM, C AG. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. 2004;10(11).
27. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka a, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1133-41.
28. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. Elsevier Inc.; 2009 Dec [cited 2014 Mar 31];7(11):1202-9, 1209.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631292>
29. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a *standard* pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2218-27.
30. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(2):437-43.

31. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1202-9.
32. Kuisma J, Mentula S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment*. 2003;509-15.
33. Travis S. Advances in therapeutic approaches to ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;
34. Shen B, Brzezinski a, Fazio VW, Remzi FH, Achkar J-P, Bennett a E, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 15;22(8):721-8.
35. Fujimori S, Tatsuguchi A. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. 2007;22(8):1-5.
36. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. 2004;4:3-6.
37. Bousvaros A. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to *standard* maintenance therapy for children with Crohn's disease. 2005;11(9):833-9.
38. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 2010 Jan;10:13.
39. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Mar;13(2):135-42.

