

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**

**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE**

**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE**

**CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

**EDNARA RODRIGUES VIEIRA**

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NAS DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: uma análise dos efeitos  
observados em modelos experimentais**

Cuité/PB

2020

EDNARA RODRIGUES VIEIRA

EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

INTESTINAIS: uma análise dos efeitos observados em modelos experimentais

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dr<sup>a</sup>. Raphaela Araújo Veloso Rodrigues.

Cuité/PB

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

V658e Vieira, Ednara Rodrigues.

Efeito do uso de probióticos nas doenças inflamatórias intestinais: uma análise dos efeitos observados em modelos experimentais. / Ednara Rodrigues Vieira. – Cuité: CES, 2020.

38 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Nutrição) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Raphaela Araújo Veloso Rodrigues.

1. Doença Inflamatória Intestinal. 2. Probióticos. 3. Colite. 4. Doença de Crohn. I. Título.

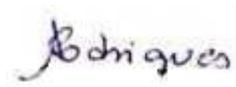
Biblioteca do CES – UFCG

CDU 616.3

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS  
INTESTINAIS: uma análise dos efeitos observados em modelos experimentais**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de Campina Grande, como  
parte dos requisitos necessários à obtenção do  
título de Bacharel em Nutrição

**BANCA EXAMINADORA**



---

Orientadora: Profa. Dr.ª. Raphaela Araújo Veloso Rodrigues

---

Profa. Msc. Maria Juliete da Silva Oliveira

Membro interno



---

Nut. Ivania Samara dos Santos Silva

Membro externo

Cuité – PB, 2020.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser presente sempre em minha vida, guiando meus caminhos.

Aos meus pais, por confiarem em mim e me darem esta oportunidade de concretizar esse sonho, que é só o primeiro, de muitos.

À minha afilhada Ana Clara e meu sobrinho Ravi, que mesmo na inocência, me passaram e passam muita força e luz todos os dias.

À minha Vozinha Helena (*in memoriam*), que mesmo não estando neste plano, continua sendo minha luz.

À minha orientadora, Raphaela Araújo Veloso Rodrigues, pelos ensinamentos e pela disposição em colaborar da melhor maneira possível para minha formação como Nutricionista.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, à minha família, meus pais: Nilzete Rodrigues Vieira e Antonio da Silva Vieira, minha irmã, Itamara Rodrigues, por terem sonhado esta conquista junto comigo e, mais que isso, por realizarem comigo cada etapa deste sonho, mesmo em meio a tantos tombos e obstáculos, nada jamais nos separou. Nada seria possível nem faria sentido sem vocês, meu alicerce.

Agradeço também ao meu namorado, Rivaildo da Silva Filho pelo apoio e confiança transmitidos, sempre me mostrando que eu seria capaz de concretizar tudo o que eu almejo, mesmo nos dias que pareciam o fim do mundo. Às minhas amigas de uma vida, Valéria Pereira, Síría Marques (sempre me dando teto em Cuité, comida e um ombro muito amigo), Elis Gean Rocha e Taise Oliveira eu agradeço por tanto apoio e companheirismo, ainda que tão distante, permanecemos juntas e nos apoiando, independente do caminho de cada uma.

Não poderia deixar, de forma alguma, de agradecer aos profissionais que me ampararam neste processo e continuam fazendo-o de forma inenarrável, minha psicóloga Rochelle Melo e meu psiquiatra, Luan de Melo Brito.

Preciso muito agradecer ao maravilhoso Leonardo Costa. Léo é muito mais que um funcionário, é um grande amigo que eu quero sempre levar comigo.

À minha orientadora, Raphaela Araújo Veloso Rodrigues, por não ter desistido de mim, mesmo tendo todos os motivos do mundo para fazer isso, obrigada por ter acreditado mais uma vez em mim e por ter feito dar certo junto comigo. À Universidade Federal de Campina Grande, pela oportunidade de crescimento intelectual, sou muito grata!

Inúmeras pessoas contribuíram de alguma forma para que eu chegasse até aqui, mesmo não citando todos os nomes, eu jamais esquecerei a importância de cada um na minha vida e na minha formação.

## **LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1:</b> Descrição dos artigos referentes aos objetivos, discussões, resultados e conclusão .....	11
<b>TABELA 2:</b> Descrição dos artigos referentes aos resultados e discussão .....	31

## **LISTA DE FIGURAS**

- FIGURA 1:** Fluxograma da elegibilidade dos artigos..... 11
- FIGURA 2:** Esquematização do processo inflamatório em tecido colônico ..... 24

## RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) constituem um problema de saúde global, com aumento na sua prevalência e incidência especialmente nos países desenvolvidos, sendo as principais DII's a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU), com características clínicas comuns. Os fatores que provocam as DII's estão associados à interação entre a genética individual, ambiente, microbioma intestinal (MI) e resposta imunitária. As DII's são geralmente tratadas com fármacos que a longo-prazo acarretam efeitos adversos, o que impulsiona a procura por outras terapias. Esta revisão sistemática procura entender os efeitos dos probióticos nas DII's, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Royal Society of Chemistry, limitada a ensaios clínicos em seres humanos e ensaios com animais. Constatou-se que o gênero *Lactobacillus* é o mais estudado e o que mais apresenta resultados positivos, seguido de *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. As doses probióticas administradas foram capazes de demonstrar efeitos benéficos variados, como atenuação da perda de peso, redução da diarreia, diminuição da infiltração de células inflamatórias associada à diminuição da razão peso/ comprimento do cólon, inibição da destruição da mucosa intestinal e depleção de células caliciformes. Além disso, a suplementação com probióticos aumentou a concentração de citocina antiinflamatória IL-10 no tecido da mucosa, o que demonstra uma maior eficácia na redução do processo inflamatório. No entanto, são necessários mais estudos para compreender os seus mecanismos de ação, indicação de uso, dose-efeito e melhor via de administração antes da sua utilização como coadjuvantes na terapêutica e prevenção da colite.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Probióticos; Colite; Doença de Crohn.

## ABSTRACT

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are a global health problem, with an increase in its prevalence and incidence especially in developed countries, with the main IBD's being Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC), with common clinical characteristics. The factors that cause IDI's are associated with the interaction between individual genetics, environment, intestinal microbiome (MI) and immune response. IDI's are generally treated with drugs that, in the long term, cause adverse effects, which drives the demand for other therapies. This systematic review seeks to understand the effects of probiotics on IDI's, using the PubMed, Scopus and Royal Society of Chemistry databases, limited to clinical trials in humans and animal trials. It was found that the genus *Lactobacillus* is the most studied and the one with the most positive results, followed by *Bifidobacterium* and *Streptococcus*. The probiotic doses administered were able to demonstrate varied beneficial effects, such as weight loss attenuation, reduced diarrhea, decreased infiltration of inflammatory cells associated with decreased weight/length ratio of the colon, inhibition of destruction of the intestinal mucosa and depletion of goblet cells. In addition, supplementation with probiotics increased the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 in mucosal tissue, which demonstrates greater efficacy in reducing the inflammatory process. However, further studies are needed to understand its mechanisms of action, indication of use, dose-effect and better route of administration before its use as adjuvants in the therapy and prevention of colitis.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Probiotics; Colitis; Crohn's disease.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	13
2.1. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.....	12
2.1.1 Retocolite ulcerativa .....	13
2.1.2 Doença de Crohn.....	14
2.2. PROBIÓTICOS .....	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	17
3.1. TIPO DE PESQUISA .....	16
3.2. ETAPAS METODOLÓGICAS .....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	21
4.1. INDUÇÃO DA COLITE.....	21
4.2. SINAIS CLÍNICOS RELACIONADOS À COLITE .....	21
4.3. CEPAS PROBIÓTICAS NA REDUÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO ...	23
5. CONCLUSÃO .....	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas, de etiologia multifatorial decorrente da interação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da microbiota intestinal. Em geral, apresentam-se de três formas: doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU), ou colite ulcerativa, e a colite indeterminada (CI), ocasionadas pelo que é conhecido como reação inflamatória crônica no trato gastrointestinal – TGI (FERREIRA; CAVALCANTI; SILVA, 2019).

A colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC) são entidades clínicas distintas, porém relacionadas. Essas patologias estão frequentemente associadas a distúrbios nutricionais significativos como por exemplo, desnutrição protéico-calórica, deficiência de vitaminas e elementos traços. As doenças crônicas, como as DII são consideradas um dos grandes desafios da população moderna, pois tendem a ser progressivas, gerando impactos significativos na qualidade de vida de seus portadores, que acarretam mudanças nos âmbitos social, psicológico e profissional. Um outro fator que agrava a situação dos pacientes portadores de DII no Brasil, é a escassez de estudos e divulgação desse grupo de patologias, o que contribui para o atraso no diagnóstico e aumento da morbidade (OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2010).

O Brasil é considerado um país de baixa prevalência da DII, entretanto, em um estudo baseado em dados de internações hospitalares realizado no estado de São Paulo (2009), apontou que a população mais afetada com a doença era da raça branca do gênero feminino e que houve um aumento de casos de 1,75 a 11,3 casos por 100.000 pessoas entre os anos de 1986 e 2005, sendo a Colite Ulcerativa das DII que mais aumentou nos últimos cinco anos (2001 – 2005) (SILVA, 2011).

A colite ulcerativa é uma doença crônica que ocasiona inflamação das mucosas do cólon, ceco e reto. Algumas evidências sugerem que o desenvolvimento e as recidivas da colite estão relacionadas à susceptibilidade genética, ao desequilíbrio da microbiota intestinal e à resposta anormal do sistema imunológico a antígenos entéricos, que pode surgir em qualquer idade, com pico de incidência entre 20 e 25 anos (CONCEIÇÃO; VASCONCELOS; SILVA, 2019).

A nível intestinal ocorre a presença de um conjunto de microrganismos que o colonizam, denominado de microbiota intestinal. Estas populações estão localizadas entre a mucosa e o lúmen intestinal (BEDANI; ROSSI, 2009; TOMAS; GREER, 2010). Aproximadamente 40 espécies de bactérias dominam o ecossistema da microbiota intestinal, as quais

compreendem os gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus* (MCLOUGHLIN; MILLS; 2011).

Assim, a parede intestinal abriga tanto bactérias benéficas quanto patogênicas, e para que o intestino tenha um funcionamento ótimo é preciso que haja um equilíbrio entre estas populações (ROCHA, 2011). O desequilíbrio ocorre por fatores internos ou externos ao hospedeiro, incluindo o tipo de parto, a alimentação, o uso de antibióticos, fatores genéticos, idade, estresse, entre outros que se reflete na modificação desta microbiota, ocorrendo diminuição de bactérias benéficas e aumento de patógenos, caracterizando um quadro de disbiose (ZHANG et al., 2015).

Os probióticos são microrganismos vivos como (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus salivares*), que administrados em quantidades adequadas produzem benefícios à saúde, tais como: melhoria dos sintomas da síndrome do colón irritável, colite ulcerativa e doenças infecciosas, redução do desenvolvimento de eczema e outras alergias. A ingestão de probióticos beneficia também os indivíduos saudáveis, evidências sugerem que os probióticos tem função de reduzir o risco de doenças infecciosas e infecções do trato respiratório superior (SANDERS et al., 2013).

Existe atualmente uma grande variedade de probióticos disponíveis no mercado e sua grande procura deve-se a preocupação crescente das pessoas pelo bem-estar e pela saúde, acreditando que estes produtos podem ajudar de alguma maneira na melhoria destas condições.

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre os efeitos da suplementação de probióticos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são distúrbios idiopáticos e recorrentes, caracterizados pela presença de inflamação crônica em todo o trato gastrointestinal (TGI) ou parte dele (SARTOR, 2006). Os principais fenótipos das DIIs são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (RCU) (BOLDEANU et al., 2014). A DC pode acometer todo o TGI, mas geralmente afeta o íleo terminal e o cólon, a inflamação é transmural e segmentar (MATRICON; BARNICH; ARDID, 2010). A RCU é restrita ao cólon, ceco e reto, e as lesões patológicas são tipicamente limitadas à mucosa em um padrão contínuo (RONNBLOM; SAMUELSSON; EKBOM, 2010).

Ambas têm manifestações clínicas semelhantes, que incluem diarreia severa, dor abdominal, fadiga e perda de peso (BOLDEANU et al., 2014). A patogênese das DIIs não está completamente elucidada, mas se acredita que envolve uma interação complexa entre genética, sistema imunológico (SI), ambiente e o ecossistema entérico (CHEN; REN; SHI, 2014).

#### 2.1.1 Retocolite ulcerativa

A Retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal, consiste em uma inflamação idiopática que envolve a mucosa do cólon e do reto, resultando em friabilidade difusa e erosões com sangramento. Pode, em 40 a 50% dos pacientes, ser limitada ao reto ou ao retossigmoide. Em 30 a 40% dos doentes vai além do sigmoide, não atingindo o cólon em toda a sua extensão e numa minoria, não mais do que 20%, atinge todo o cólon (ROYA et al, 2017).

Os principais sintomas são: diarreia, enterorragia, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal tipo cólica. A doença é caracterizada por períodos de recidiva sintomática e remissões e os sintomas, em geral, permanecem por semanas e até meses. Além disso, há intensa correlação da gravidade com a extensão da doença. Existem manifestações extra intestinais em aproximadamente 25% dos doentes, incluindo o eritema nodoso, a epiesclerite e a artrite não deformante oligoarticular, entre outras (SBCP, 2016).

Acredita-se que a doença tenha etiopatogenia multifatorial, com participações de fatores genéticos, ambientais, microflora intestinal e resposta imune. No que se refere aos fatores genéticos e ambientais, são mal definidos e não são ainda sensíveis às manipulações terapêuticas por razões técnicas e éticas, apesar de descritas maiores

incidências em gêmeos monozigóticos e grupos étnicos específicos (SALVIANO, BURGOS, SANTOS, 2007). É também sugerido que decorram de anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microflora normal não patogênica, porém a patogênese permanece desconhecida (SBCP, 2016).

A determinação da incidência e da prevalência das doenças inflamatórias intestinais no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Estima-se que na Ásia e na América do Sul as taxas de incidência da RU são de 0,5 e 0,08 por 100.000 habitantes, respectivamente. Já nos EUA a incidência é de 11 por 100.000 habitantes para RU. A idade de início da doença está entre os 15 e os 30 anos, tendo um segundo pico entre os 60 e os 80 anos (SOUZA et al, 2002) Não há predominância de gênero, mas uma possível associação com certas síndromes genéticas (SBCP, 2016).

### *2.1.2 Doença de Crohn*

A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de causa desconhecida e envolve um processo inflamatório que afeta várias partes do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, onde geralmente, o íleo terminal é considerado o epicentro da doença, enquanto que o reto é poupado e o duodeno raramente está envolvido (SANTOS, MARTINS, 2013).

Não há cura, mas as opções de tratamento ajudam a aliviar os sintomas, mantêm as remissões e previnem as recidivas. Com um quadro clínico extremamente variável, a DC apresenta sintomas e lesões prevalentes que diferem de acordo com a sua localização, extensão, manifestações sistêmicas e complicações potenciais (HABR et al.,2011).

A característica mais marcante da DC é o acometimento transmural do trato gastrointestinal, que pode afetar todas as camadas, da mucosa à serosa, e que apresenta um caráter descontínuo das lesões devido a áreas de mucosa preservada em meio às de atividade inflamatória. Dessa forma, podem ser observadas desde discretas erosões, edema, friabilidade, enantema, sendo mais característica a presença de úlceras (FERRAZ, 2016).

Todas essas lesões podem sofrer processo inflamatório e dessa forma levar à desnutrição do paciente, não só pela velocidade com que a doença evolui, mas também por problemas como anorexia, má absorção de nutrientes, estresse oxidativo, necessidades nutricionais aumentadas e uso de medicamentos. Cerca de 70 a 80% dos pacientes perdem peso durante a doença, levando a algum grau de comprometimento nutricional, e em torno de 23% dos pacientes ambulatoriais e 85% dos hospitalizados com predominância de desnutrição (SANTOS et al, 2015).

Esse déficit nutricional está associado ao retardo da melhora clínica e da recuperação pós-operatória, bem como à mortalidade e aos crescentes casos de complicações cirúrgicas (SILVA, 2012).

## 2.2.PROBIÓTICOS

O termo probiótico origina-se do grego e significa “para a vida”, embora essa definição tenha origem nos anos 1990, o interesse por micro-organismos potencialmente benéficos à saúde é de tempos antigos. A expressão probiótico foi inicialmente utilizada por Lilly e Stillwell, em 1965, e vem ganhando muitas denominações conceituais, no entanto a definição aceita é que os probióticos são micro-organismos vivos que, se consumidos de maneira correta, trazem benefícios à saúde do consumidor (RAIZEL et al., 2011).

Definidos como alimento, os probióticos, quando complementados com micro-organismos vivos e consumidos regularmente em quantidades suficientes e adequadas, são capazes de produzir efeitos benéficos à saúde e ao bem-estar, além dos efeitos nutricionais, que diariamente beneficiam o hospedeiro por meio da melhoria do equilíbrio da microbiota intestinal (VARALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

Nos dias atuais, os probióticos são utilizados na medicina humana tendo em vista a prevenção e o tratamento de patologias, a regulação da microbiota intestinal, a interdição da carcinogênese e em distúrbios do metabolismo gastrointestinal. Os micro-organismos pertencentes ao gênero *Lactobacillus* são caracterizados como gram-positivos, e o gênero compreende 56 espécies; o gênero *Bifidobacterium* habita no trato intestinal humano, em especial de crianças (85% a 99% da microflora normal) (SANTOS; CANÇADO, 2009).

No intestino adulto em bom estado de saúde, a microbiota intestinal prevalente é composta por micro-organismos que promovem a saúde em sua maior parte pertencem aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, os quais podem ser encontrados em iogurtes, produtos lácteos fermentados e suplementos alimentares, para que uma cepa seja considerada probiótica (RAIZEL et al., 2011).

As bactérias do gênero *Lactobacillus* estão distribuídas em várias cavidades do trato gastrointestinal e integram uma importante parte da microbiota, a sua utilização é afetada por diversos fatores ambientais como: pH, disponibilidade de oxigênio, nível de substrato específico, presença de secreções e interações bacterianas. Como possuem propriedades potencialmente probióticas, uma das bactérias desse gênero, a *L. acidophilus* e *L. casei*, tem sido abundantemente usada pelos laticínios para a produtividade de leites fermentados e outros derivados lácteos. Esse gênero degrada amidalina, celobiose, frutose, galactose, lactose, glicose, maltose e manose (RAIZEL et al., 2011).

Alguns gêneros de bactérias intestinais, como o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium*, os quais são os mais utilizados pelas indústrias, estão de modo direto associados como impulso da resposta imune pelo crescimento da produção de anticorpos, ativação de macrófagos, proliferação de células T, produção de interferon e outros benefícios (VARALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

Em doenças inflamatórias crônicas do intestino e outras situações gastroenterológicas, parece bastante promissor o uso de probióticos, especialmente de *Saccharomyces boulardii* do gênero *Lactobacillus casei* para a doença de Crohn, para a colite ulcerosa e para a inflamação crônica da bolsa ileal, obtêm-se resultados satisfatórios com o uso de probióticos na síndrome do intestino curto e na alergia alimentar, supostamente pela redução da permeabilidade intestinal e pelas suas características anti-inflamatórias (VARALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008)

Segundo Szajewska et al. (2006), existem critérios utilizados e aceitos na literatura, para classificar os organismos como probióticos (Quadro 1):

**Quadro 1:** Critérios de identificação de organismos probióticos

Ter origem humana
Não ser patogênico
Ser resistente ao processamento
Ser estável e permanecer viável, após exposição aos sucos digestivos
Aderir-se à célula epitelial
Ser capaz de persistir no trato gastrointestinal
Ser capaz de influenciar atividade metabólica local

**Fonte:** (Szajewska et al., 2006)

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. TIPO DE PESQUISA

Esse estudo se caracteriza como uma pesquisa qualitativa, realizada a partir de uma revisão integrativa de literatura, buscando identificar produções publicadas entre 2014 e 2020, que tratam sobre o efeito do uso de probióticos nas doenças inflamatórias intestinais (DII's).

Este tipo de levantamento bibliográfico contribui para a sistematização e análise dos resultados, visando à compreensão do tema proposto a partir da análise de estudos anteriormente publicados, levando à construção de hipóteses (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

#### 3.2 ETAPAS METODOLÓGICAS

A pesquisa seguiu os padrões de rigor metodológico propostos para a revisão integrativa da literatura. Após validação do protocolo de pesquisa, foram percorridas as seis etapas sugeridas para desenvolvimento do método: 1) identificação do tema e definição da questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Na primeira etapa, foi formulada a questão norteadora: O uso de probióticos para o tratamento de DII's é eficaz?

A segunda etapa envolveu a busca na literatura, que ocorreu entre os meses de setembro e dezembro de 2019, utilizando como ferramenta a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a partir dos descritores em ciências da saúde (DeCS): “Probióticos” AND “Doença inflamatória intestinal” AND “Colite” AND “Lactobacilos” AND “*bifidobacterium*”. A partir do uso dessa ferramenta, foi possível a identificação de artigos dentro das mais diversas bases de dados, tais quais: PubMed, Scielo, Royal Society of Chemistry e Scopus.

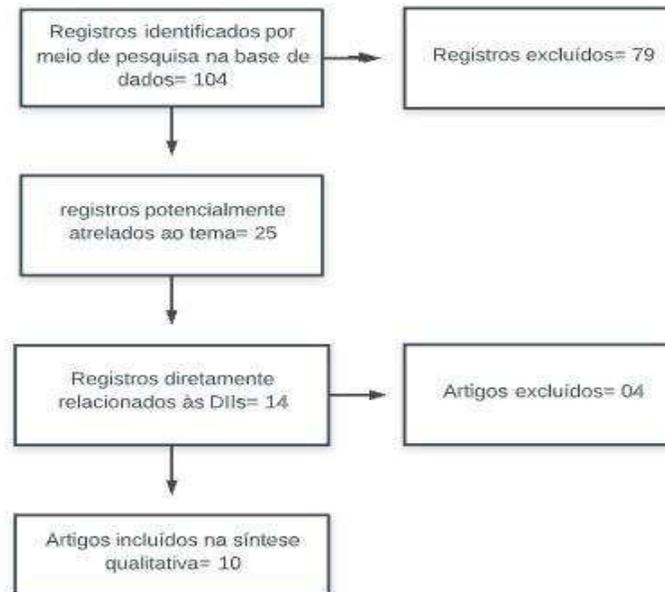
Foram adotados como critérios para seleção dos artigos: todas as categorias de artigos publicados em todos os idiomas, entre 2014 e 2020. Foram critérios de exclusão: resenhas, anais de congresso, teses, dissertações e boletins epidemiológicos.

Após a busca foram localizados 104 estudos. Estes foram submetidos a uma leitura flutuante, na qual foram analisados seus títulos e resumos. Excluiu-se nesta etapa, estudos que apareceram mais de uma vez na busca e toda a produção não relacionada com o escopo da pesquisa, no total de

79.

Após esta etapa, pré-selecionou-se e submeteu-se à leitura integral 25 artigos, como mostra a figura 1. Na terceira etapa, estes estudos foram organizados para fichamento das informações relevantes (TABELA 1), sendo extraídos dados como: título, mecanismo proposto, tipo de estudo, ano de publicação e base de dados.

**Figura 1:** Fluxograma da elegibilidade dos artigos



**Fonte:** autoria própria (2020).

Na quarta etapa foram selecionados 10 artigos para utilizar como base das discussões deste trabalho, pois a partir da leitura integral, eles apresentaram uma maior proximidade e relevância em relação a questão norteadora desta pesquisa. Na quinta etapa, estes artigos foram analisados profundamente. Seguiu-se com a discussão sustentada a partir da literatura pertinente. Por fim, na sexta etapa, foi processada então a revisão de literatura e síntese do conhecimento.

**Tabela 1:** Descrição dos artigos referentes aos objetivos, discussões, resultados e conclusão.

AUTOR	Mecanismos Propostos	TIPO DE ESTUDO	BASE DE DADOS
CHOI et al, 2019	Rastrear bactérias de ácido láctico (BAL) por sua atividade anti-inflamatória usando células RAW264.7 e colite induzida por sulfato de dextrano de sódio (DSS).	Pesquisa experimental	PubMed
ŠTOFILOVÁ et al., 2019	Caracterizar a atividade imunomoduladora da cepa <i>Lactobacillus plantarum</i> LS/07 in vitro, usando modelo de intestino funcional de colite	Pesquisa experimental	Scopus
ALARD et al, 2018	Identificar novas cepas probióticas, com alto potencial para o manejo de doenças inflamatórias intestinais	Pesquisa experimental	PubMed
KIM et al., 2017	Examinar uma nova combinação de probióticos para desenvolver um agente terapêutico para doenças inflamatórias intestinais (DII)	Pesquisa experimental	PubMed

LEVIT et al., 2016	Avaliar o possível potencial terapêutico do leite de soja fermentado pela cepa produtora de riboflavina, <i>Lactobacillus plantarum</i>	Pesquisa experimental	PubMed
AL-HASSI et al, 2014	Manipular a flora intestinal usando probióticos para corrigir e / ou prevenir a função imunológica desregulada na UC	Pesquisa experimental	PubMed
MANN et al, 2014	Manipulação indireta das respostas das células T através dos efeitos do condicionamento bacteriano na DC intestinal, com implicações nos efeitos imunomoduladores da microbiota comensal in vivo	Pesquisa experimental	PubMed
KASHIMA et al, 2015	Investigar se o polifosfato (poli P), uma molécula ativa derivada de <i>Lactobacillus brevis</i> , poderia melhorar a fibrose em um modelo de colite crônica.	Pesquisa experimental	Scopus
LIU et al, 2019	Rastrear uma nova cepa probiótica com atividade antiinflamatória e investigar os mecanismos potenciais subjacentes à sua atividade	Pesquisa experimental	Royal Society of Chemistry
RODRIGUES et al, 2018	Analisar o efeito de pré-tratamento de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> EM1107, isolado (EM1107) ou adicionado a queijo de cabra (LRC), em ratos com colite induzida por ácido acético	Pesquisa experimental	Scopus

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 INDUÇÃO DA COLITE

Nos estudos que tratam de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), os portadores estudados (humanos ou animais) podem ser classificados, segundo o acometimento do processo inflamatório, em dois grupos. O primeiro contempla aqueles indivíduos que apresentam a DII de forma não-induzida (natural), o que geralmente ocorre em estudos com humanos, como nas pesquisas realizadas por MANN e colaboradores (2014) e AL-HASSI e colaboradores (2014), onde a doença é decorrente da interação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da microbiota intestinal. O segundo grupo se refere aos portadores de DII cuja inflamação ocorre de maneira induzida por algum agente como, por exemplo, Sulfato de Dextrano de Sódio - DSS (CHOI et al., 2019; ŠTOFILOVÁ et al., 2017; KIM et al., 2017; KASHIMA et al., 2015; LIU et al., 2019), o Ácido Trinitrobenzeno Sulfônico - TNBS (ALARD et al., 2018; LEVIT et al., 2016), Ácido Dinitrobenzeno Sulfônico - DNBS (ARAÚJO et al., 2016) e Ácido Acético (RODRIGUES et al., 2018, OLIVEIRA et al., 2018). Esse último grupo geralmente ocorre em estudos feitos com animais, sendo o DSS e o TNBS os agentes indutores mais aplicados.

### 4.2 SINAIS CLÍNICOS RELACIONADAS À COLITE

A causa da UC pode ter origem em diversos fatores, o que torna complexa a prevenção e tratamento da patologia, no entanto, os seus efeitos já foram verificados por vários cientistas, os quais comprovaram que os distúrbios na microbiota intestinal e a resposta inflamatória são sintomas característicos de pacientes acometidos com a doença (Saad, 2006, apud Rodrigues e colaboradores, 2018). Além disso, outras alterações podem ser percebidas nos portadores da UC, tanto em humanos como em animais, sendo as principais relacionadas à redução de peso, diarreia, sangramentos, aumento da relação peso/ comprimento do cólon, danos histológicos, entre outras (ABRANTES, 2015)

Após a indução da UC esses sintomas foram percebidos em diversos estudos. Após a administração de DSS em ratos e camundongos, diferentes estudos verificaram diminuições significativas no peso corporal e no comprimento do cólon desses animais. Além disso foi verificado que o tecido colônico, que no grupo controle mostrou epitélio e camada mucosa normais, apresentou extensa ruptura do epitélio e infiltração decélulas

inflamatórias foram observados no grupo tratado com DSS (CHOI et al., 2019; ŠTOFILOVÁ et al., 2017; LIU et al., 2019). Na pesquisa realizada por Štofilová e colaboradores (2017), a indução de UC fez com que surgisse também diarreia aquosa com sangramento a partir do sexto dia após a administração do ácido, que foi associada a um aumento significativo do índice de atividade da doença (DAI). Além disso, a relação peso/comprimento do cólon e o índice de inflamação do cólon foram significativamente elevadas no grupo tratado com DSS, tais achados foram corroborados por outros pesquisadores (KIM et al., 2017; KASHIMA et al., 2015).

O índice de atividade da doença (DAI) é um cálculo numérico derivado da soma dos produtos de uma lista de 8 itens e multiplicado por fatores de ponderação para cada item para definir a gravidade da “atividade da doença” (Quadro 2). O estudo de Kashima e colaboradores (2015), que também relatou o encurtamento do cólon, associa esse achado com a inflamação e fibrose causadas nos animais dos grupos colíticos. O mesmo relato é encontrado na pesquisa de Liu e colaboradores (2019), onde além do encurtamento do cólon, a coloração HE dos tecidos do cólon revelou aumento nos sinais de inflamação com a perda de criptas do epitélio, criptas irregulares e estruturas submucosas, bem como edema intestinal mais extenso no grupo DSS.

Alguns autores descreveram um dano significativo à estrutura do cólon, incluindo infiltração de células inflamatórias, inflamação transmural com espessamento da musculatura e perda de criptas no cólon, mostrando um agravamento clínico da doença (LIU et al., 2019; CHOI et al., 2019).

Já no estudo de Levit e colaboradores (2016), a inoculação de TNBS em ratos foi associada à perda de peso corporal em todos os grupos quando comparado ao controle. Além disso, os intestinos dos ratos do grupo TNBS mostraram infiltrações e alteração na arquitetura das criptas do cólon, além da proliferação de vasos sanguíneos situação semelhante foi verificada na pesquisa de Kashima e colaboradores (2015).

**Quadro 2:** Itens DAI e fatores de ponderação

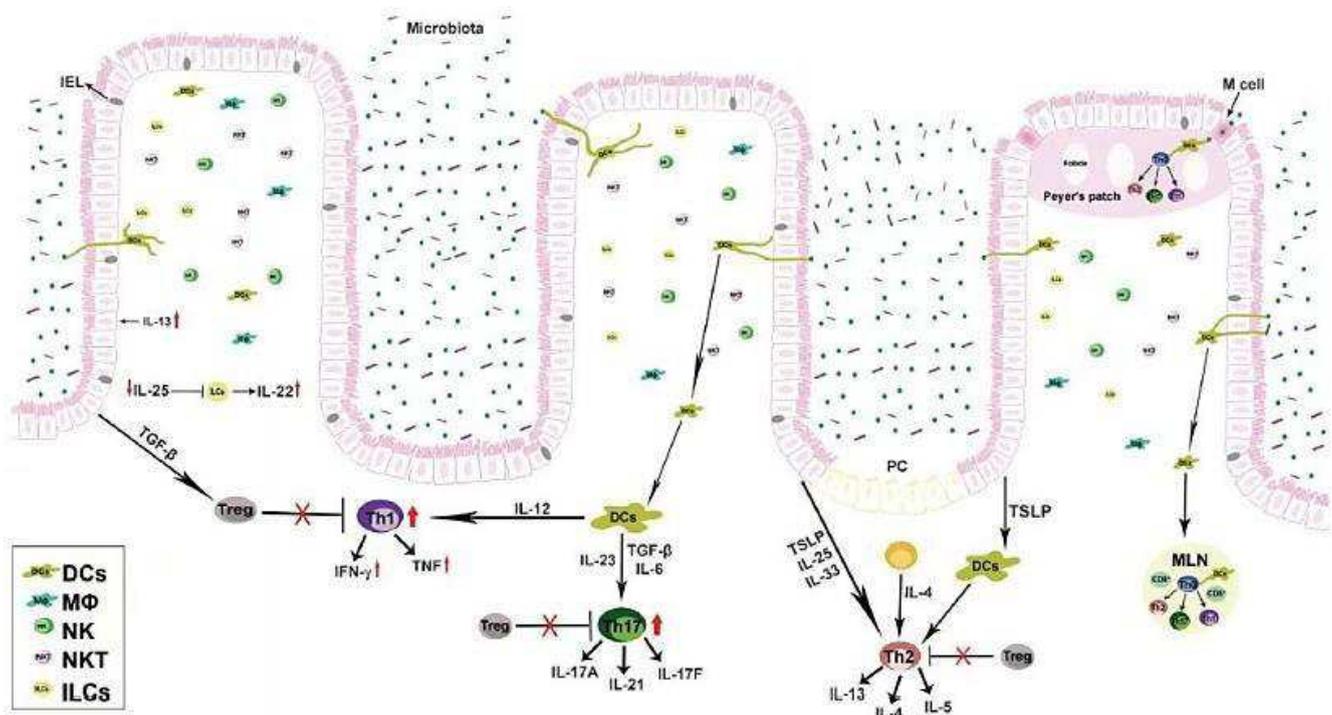
Item (soma diária por semana)	Fator de ponderação
Número de fezes líquidas ou muito moles	2
Pontuação de dor abdominal em uma semana (classificação, 0-3)	5
Bem-estar geral (classificação, 1-4)	7
Soma das descobertas físicas por semana:	20
Artrite / artralgia	-
Lesões nas mucosas (por exemplo, eritema nodoso, úlceras aftosas)	-
Irite / uveíte	-
Doença anal (fissura, fístula, <i>etc.</i> )	-
Fístula externa (enterocutânea, vesícula, vaginal, <i>etc.</i> )	-
Febre acima de 37,8 ° C	-
Uso de medicamento antidiarreico	30
Massa abdominal (não = 0, equívoco = 2, sim = 5)	10
47 menos hematócrito (homens) ou 42 menos hematócrito (mulheres)	6
1-x (1 peso corporal dividido por um peso padrão)	1

**Fonte:** Freeman (2008)

#### 4.3 CEPAS PROBIÓTICAS NA REDUÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crônica do trato digestivo, que inclui duas formas clínicas distintas, Doença de Crohn (CD) e Colite Ulcerativa (UC). Ambas as formas são caracterizadas por inflamação intestinal crônica. O processo inflamatório é uma resposta imune inadequada às bactérias endógenas (FIGURA 2), que ocorre em portadores geneticamente suscetíveis como resultado de interações complexas entre o sistema imunológico intestinal, a microbiota intestinal e fatores ambientais (ŠTOFILOVÁ et al, 2017).

**Figura 2:** Esquemática do processo inflamatório em tecido colônico.



**Fonte:** Ribeiro, 2016.

Para que ocorra uma resposta humoral e celular adequadas, há necessidade da expansão clonal dos linfócitos T auxiliares, seguida pela sua ativação. Logo, os linfócitos T ativados produzem citocinas que levam à ativação de outras células efetoras, que podem atuar diretamente ou produzir citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que junto com a expressão das moléculas de adesão controlam os processos de ativação e migração aos sítios inflamatórios, são os conhecidos marcadores inflamatórios (FERRAZ, 2015).

Os marcadores inflamatórios são, portanto, proteínas de baixo peso molecular com funções metabólicas e endócrinas, que participam dos mecanismos de inflamação e da resposta imunológica do organismo para garantir a homeostase. Estes podem ser divididos em: citocinas pró e anti-inflamatórias; adipocinas; quimiocinas; marcadores de inflamação derivados de hepatócitos; marcadores de consequência da inflamação e enzimas (MIRANDA et al., 2014). Os marcadores pró-inflamatórios mais comuns nos estudos relacionados as DII são: a necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a interleucina 4 (IL-4), a interleucina 5 (IL-5), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 8 (IL-8), a interleucina 12 (IL-12) e a interleucina 1 $\beta$ 27 (IL-1 $\beta$ 27) e o

interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Já os marcadores anti-inflamatórios mais comuns são: a interleucina 10 (IL-10) e o Fator de Transformação de Crescimento (TGF- $\beta$ ).

A resposta imune da mucosa gastrointestinal dos pacientes com Doença de Crohn é basicamente realizada por linfócitos T CD4+ com fenótipo Th1, caracterizado pela produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ 27. Por outro lado, a resposta imune em pacientes com Colite Ulcerativa é realizada por linfócitos T CD4+ com fenótipo Th2, caracterizado pela produção de IL-4, IL-5 e IL-6 que favorecem a imunidade humoral, estimulando a proliferação e diferenciação de linfócitos B e a consequente produção de anticorpos (FERRAZ, 2015).

Nos estudos aqui analisados, os marcadores pró-inflamatórios avaliados foram IL-1  $\beta$  (LIU et al., 2019; ŠTOFILOVÁ et al., 2017); IL-6 (CHOI et al., 2019; ALARD et al., 2018; KIM et al., 2017; LIU et al., 2019); IL-12 (ALARD et al., 2018); IFN $\gamma$  (et al., 2018) e IL-17 (KASHIMA et al., 2015). Já os marcadores anti-inflamatórios TGF- $\beta$  e IL-10 foram comuns para todas as pesquisas analisadas.

A estratégia terapêutica implementada para tratar DII é induzir e manter a remissão da doença. Sendo assim, os pacientes precisam tomar medicamentos cronicamente, o mais comum é o uso de drogas que envolvem anti-inflamatórios, corticoides e o próprio sistema imunológico modulador, mas eles não são eficazes em todos os casos (Pereira, 2007, apud Rodrigues e colaboradores, 2018).

Drogas imunossupressoras e biológicas, como azatioprina e bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), respectivamente, foram amplamente utilizados como terapia para DII (NEURATH, 2017; PITHADIA; JAIN, 2011). Apesar da eficácia comprovada desses agentes farmacológicos, o seu uso provoca diversos efeitos colaterais, além de não terem um custo acessível. (BRESSLER et al., 2015, MOURA et al., 2015). Portanto, é de grande interesse estudar alternativas terapêuticas na redução dos sintomas inflamatórios, entre os quais incluem bactérias probióticas (DERIKX, DIELEMAN; HOENTJEN, 2016, LE; YANG, 2018, SAEZ-LARA et al., 2015, SEO et al., 2017).

O uso de probióticos em DII é principalmente apoiado pela capacidade de modular os componentes da microbiota intestinal, um importante fator etiológico da DII (AMIT-ROMACH et al., 2015). Porém, além de modular a microbiota, outros mecanismos dos probióticos garantem benefícios no tratamento da DII, como função de barreira melhorada (RODRIGUES et al., 2018; LIU et al., 2019), permeabilidade da mucosa reduzida (KIM et al., 2017; CHOI et al., 2019; MANN et al., 2014; ŠTOFILOVÁ et al.,

2017; LIU et al., 2019), ação imunorreguladora com supressão de citocinas pró-inflamatórias (KIM et al., 2017) e indução de citocinas protetoras, tais como IL-10 e Fator de Transformação de Crescimento beta (TGF- $\beta$ ) (KASHIMA et al., 2015; ŠTOFILOVÁ et al., 2017; LEVIT et al., 2016; ALARD et al., 2018).

Foi relatado em várias pesquisas, que há um equilíbrio perturbado entre citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- $\beta$ ) em pacientes acometidos por DII. Estudos em modelos animais de DII e alguns ensaios mostraram que a manipulação específica de citocinas parecem reduzir a gravidade da doença e mantêm em remissão, assim, na última década, várias tentativas foram feitas para tratar pacientes com agentes moduladores de citocinas, como citocinas antiinflamatórias recombinantes ou anticorpos específicos contra citocinas pró-inflamatórias. No entanto, o uso de citocinas antiinflamatórias, como anti-TNF, têm efeitos colaterais ligados ao risco aumentado de infecções por bactérias, vírus e fungos, e apenas algumas delas são eficientes em ensaios clínicos, enquanto outros não.

Dada a importância da microbiota na patogênese da DII, o uso de probióticos no tratamento dessas patologias tem sido extensivamente explorado. Nesse sentido, a atividade benéfica dos probióticos na DII foi demonstrado em modelos animais, incluindo camundongos knock-out para IL-10 (ŠTOFILOVÁ et al., 2017; LEVIT e et al., 2016; KASHIMA et al., 2015), bem como efeitos promissores tendo sido demonstrados em humanos (AL-HASSI et al, 2014; MANN et al, 2014). De um modo geral, as principais cepas probióticas utilizadas nestas pesquisas são dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Lactococcus*.

Al-Hassi e colaboradores (2014), avaliaram o efeito do peptídeo Serina-Treonina de *Lactobacillus plantarum* em células dendríticas do intestino humano acometidas por um quadro inflamatório provocado pela colite ulcerativa. A expressão de marcadores de células dendríticas imaturas DC-SIGN e ILT3 e receptores Toll-like semelhantes foram aumentados no intestino. Já Langerina (envolvida na fagocitose), linfonodo marcador de homing CCR7 (endereçamento) e os marcadores de ativação CD40 / CD80 / CD86 diminuíram na colite ulcerativa. As células dendríticas intestinais colíticas tiveram sua capacidade estimulatória restrita para células T. Foi observado o condicionamento de células dendríticas pelo *STp in vitro*, com redução da expressão do receptor Toll-like, aumento da expressão de CD40 e CD80 e restauração sua capacidade estimulatória.

Mann e colaboradores (2014), realizaram sua pesquisa utilizando a cepa *Lactobacillus casei Shirota* (LcS), e células dendríticas intestinais humanas saudáveis ou

provenientes de pacientes com UC para determinar se ocorrem alterações na sua capacidade de gerar respostas de células T em DII e condicionar células dendríticas intestinais para determinar qualquer efeito de denotação nas células T. Células dendríticas intestinal são distorcidas na colite ulcerosa (UC) em humanos, com uma perda de CD103 + com de endereçamento DC de linfonodo, este subconjunto de células dendríticas intestinais gera células T regulatórias em camundongos. A infiltração de células dendríticas negativas para o marcador mieloide CD11c, com expressão aumentada de receptores Toll-like no reconhecimento de bactérias foi melhorada. Após a reação de leucócitos mistos, as células dendríticas do cólon inflamado tiveram uma capacidade aprimorada para gerar células T CD4 + específicas do intestino com aumento na produção de IL-4, mas uma perda de INF- $\gamma$  e produção de IL-22.

O condicionamento destas células com cepa probiótica de *Lactobacillus casei Shirota* na colite ulcerativa restaurou parcialmente sua função normal indicada pela redução da expressão do receptor Toll-like 2/4 e restauração de sua capacidade de imprimir moléculas de endereçamento em células T e para gerar a produção de IL-22 por células T estimuladas. A disfunção de células T em UC é impulsionada pelas células dendríticas. As respostas das células T podem ser manipuladas indiretamente por meio dos efeitos do condicionamento bacteriano nas DCs intestinais com implicações para os efeitos imunomoduladores da microbiota do comensal *in vivo*.

Choi e colaboradores (2019), usaram em sua pesquisa as seguintes cepas: *Lactobacillus plantarum* (CAU1045, CAU1054, CAU1055, CAU1064 e CAU1106), *Weissella viridescens* CAU1224, *Lactobacillus sakei ssp. sakei* CAU1273 e *Lactobacillus salivarius* CAU1301, com intuito de rastrear bactérias ácido lácticas por sua atividade anti-inflamatória usando células RAW264.7 e colite induzida por sulfato de dextrano de sódio (DSS). A administração oral das cepas inibiu a perda de peso corporal, reduziu o encurtamento do cólon e danos ao cólon em camundongos. O tecido do cólon dos camundongos tratados com *Lactobacillus plantarum* cepa CAU1055 demonstrou redução significativa nos níveis de óxido nítrico, ciclooxigenase 2, TNF- $\alpha$  e IL-6.

Já Rodrigues e colaboradores (2018), analisaram o efeito de pré-tratamento de *Lactobacillus rhamnosus* EM1107, isolado (EM1107) ou adicionado a queijo de cabra (LRC), em ratos com colite induzida por ácido acético. EM1107 ou LRC mostrou um efeito protetor na inflamação intestinal, redução dos níveis de mieloperoxidase (MPO), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  no cólon e melhora do estresse oxidativo. A avaliação histológica confirmou o efeito benéfico na preservação do tecido colônico. A análise

imunohistoquímica intestinal revelou supressão de IL-17, NF- $\kappa$ B p65, MMP-2, MMP-9 e expressão de iNOS, e regulação positiva de SOCs-1, ZO-1 e MUC-2, que são proteínas importantes da barreira da mucosa intestinal.

Štofilová e colaboradores (2017), utilizaram a cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) ATCC 53103 como referência, com o intuito de caracterizar a atividade imunomoduladora da cepa *Lactobacillus plantarum* LS/07 *in vitro* e estudar seu potencial anti-inflamatório na colite induzida por sulfato de dextrano de sódio (DSS) em ratos. Como resultados, os autores puderam observar que *L.plantarum* LS/07 induziu a produção de IL-10 (citocina antinflamatória) em macrófagos derivados de monócitos sanguíneos, bem como linha celular de monócitos/macrófagos estimulada indiretamente via enterócitos *in vitro*. Em modelo de colite em rato, *L.plantarum* LS/07 atenuou os sinais de processo inflamatório induzidos por DSS no cólon, como perda de peso, diarreia, infiltração de células inflamatórias associada à diminuição da razão peso/ comprimento do cólon, inibiu a destruição da mucosa intestinal e depleção de células caliciformes. Além disso, a suplementação com probiótico aumentou a concentração de citocina antiinflamatória IL-10 no tecido da mucosa.

Alard e colaboradores (2018), tiveram como objetivo identificar novas cepas probióticas, com alto potencial para o manejo de doenças inflamatórias intestinais. As cepas *bifidobactérias* exibiram o melhor perfil anti-inflamatório (alta IL-10, baixa IL-12 e interferon  $\gamma$ ). Cinco cepas de *bifidobactérias* testadas induziram um aumento no nível de IL-10 e níveis muito baixos de IL-12 e IFN $\gamma$ . Apenas *B. lactis* LA306 induziu um nível moderado de IL-10. Os melhores níveis da capacidade de indução de IL-10 foram obtidos com *Lactobacillus salivarius* LA307 e *Lactobacillus rhamnosus* LA305. Quanto à capacidade da cepa para induzir citocinas pró-Th1 (IL-12 e IFN $\gamma$ ) foi inversamente correlacionada, de modo que as *bifidobactérias* atingiram menores níveis de indução, enquanto *S. thermophilus* PI21, *Lactobacillus plantarum* P13 e *L. rhamnosus* PI28 foram os maiores indutores desta citocina.

Kim e colaboradores (2017), examinaram uma nova combinação de probióticos para desenvolver um agente terapêutico para doenças inflamatórias intestinais (DII), estudando o potencial terapêutico de sete cepas bacterianas de ácido láctico em combinação (coquetel G17) - *L. acidophilus* LA1, *L. plantarum* LP3, *L. rhamnosus* LR5, *L. lactis* SL6, *B. bifidum* BF3, *B. breve* BR3 e *S. thermophilus* ST3- para tratar destas patologias, usando um modelo experimental de colite. Com análise dos resultados, é possível observar que o coquetel G17 suprimiu citocinas pró-inflamatórias em

macrófagos Raw264.7. Quando camundongos colíticos induzidos por DSS foram tratados com GI7, seus sintomas de colite, avaliados pelo peso corporal, comprimento do cólon, atividade da mieloperoxidase, sangramento intestinal e dano histológico, foram reduzidos em comparação com camundongos não tratados. Além disso, o tratamento com o coquetel inibiu significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias inatas durante a progressão da colite.

Levit e colaboradores (2016), avaliaram o possível potencial terapêutico do leite de soja fermentado pela cepa produtora de riboflavina, *Lactobacillus plantarum* CRL 2130, em ratos acometidos por um modelo de colite induzida por trinitrobenzeno sulfônico. Os camundongos que receberam leite de soja fermentado por *L. plantarum* CRL 2130 mostraram uma diminuição na perda de peso, apresentaram menor pontuação de danos no cólon, menor translocação microbiana para o fígado e diminuição dos níveis de citocinas em seus fluidos intestinais em comparação com animais que receberam leite de soja não fermentado ou leite de soja fermentado por uma cepa de *L. plantarum* não produtora de riboflavina.

Kashima e colaboradores (2015), investigaram se o polifosfato (poli P), uma molécula ativa derivada de *Lactobacillus brevis*, poderia melhorar a fibrose em um modelo de colite crônica. A inflamação histológica e a fibrose melhoraram significativamente no grupo administrado com poli P, em ambos os modelos de colite DSS e TNBS. Os níveis de IL-1  $\beta$  e TNF-  $\alpha$  diminuíram significativamente com o tratamento com poli P. Os níveis de expressão de TGF-  $\beta$  1 e colágenos nos camundongos com colite foram reduzidos, assim como expressões induzidas por LPS de IL-1  $\beta$  e TGF-  $\beta$  1 em células Caco-2 / BBE e de TNF-  $\alpha$  em células THP-1. Ou seja, o poli P suprime a inflamação intestinal e a fibrose por regulação negativa da expressão destas condições, associadas às moléculas no epitélio intestinal.

Em estudo com uma nova cepa probiótica com atividade antiinflamatória, a cepa de *Lactococcus lactis* ML2018, os autores investigaram os mecanismos potenciais subjacentes à sua atividade. *In vitro*, *L. lactis* ML2018 impediu a liberação de óxido nítrico (NO) e a produção de fatores inflamatórios induzidos pela lipo-polissacarídeos (LPS) em células RAW264.7. Já no experimento *in vivo*, a administração oral de *L. lactis* ML2018 melhorou significativamente a colite induzida por DSS, inclusive a prevenção da diminuição no peso corporal, encurtamento do comprimento do cólon e apoptose de células epiteliais. A cepa também inibiu a inflamação intestinal induzida por DSS, evitando a superprodução de fatores pró-inflamatórios, suprimindo a infiltração de

macrófagos, controlando a fibrose, melhorando a integridade da barreira epitelial do intestino e regulação positiva das concentrações de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Além disso, *L. lactis* ML2018 preveniu a inflamação ao inibir a ativação da via de sinalização de NF- $\kappa$ B e MAPK.

**Tabela 2:** Descrição dos artigos referentes aos resultados e discussão.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO/ BASE DE DADOS	CEPA	MODELO DE DII	PRINCIPAIS ACHADOS
AL-HASSI et al, 2014	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Colite ulcerativa	↓ nos marcadores de ativação CD40 / CD80 / ↑ marcadores de DC-SIGN e ILT3 e receptores Toll-like CD86;
MANN et al, 2014	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>	Colite ulcerativa	Disfunção de células T em UC é impulsionada pelas células dendríticas; Restauração parcial da função normal; ↓ expressão do receptor Toll-like 2/4
CHOI et al, 2019	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>Lactobacillus plantarum, Weissella viridescens, Lactobacillus sakei ssp. Sakei, Lactobacillus salivarius</i>	Colite ulcerativa	Restauração do dano da mucosa; Recuperação do comprimento do cólon.
ŠTOFILOVÁ et al, 2019	Pesquisa experimental/ Scopus	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Colite ulcerativa	↓ de lesões epiteliais ↓ relação peso / comprimento do cólon

ALARD et al, 2018	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>Bifidobactérias Streptococcus thermophilus e Lactococcus lactis.</i>	Colite ulcerativa	↓ escores de inflamação e a expressão de genes pró-inflamatórios; A cepa <i>B. bifidum</i> PI22 ↑proteção na colite aguda e efeitos moderados em colite crônica;
KIM et al, 2017	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>L. acidophilus, L. plantarum, L. rhamnosus L. lactis, B. bifidum, B. breve S. thermophilus</i>	Colite ulcerativa	↓ níveis de hemoglobina; ↓ sangramento; ↓ de IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ .
LEVIT et al, 2016	Pesquisa experimental/ PubMed	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Colite ulcerativa	↓ DAI; ↓ crescimento microbiano do fígado; Camada muscular da mucosa espessa; ↑ células calciformes.
KASHIMA et al, 2015	Pesquisa experimental/ Scopus	<i>Lactobacillus brevis</i>	Colite ulcerativa	↑ IL-10 e IL-17A ; Supressão do mRNA de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ ; ↓ de fibrose.
LIU et al, 2019	Pesquisa experimental/ Royal Society of Chemistry	<i>Lactococcus lactis</i>	Colite ulcerativa	Inibição do MMP-9, TGF- $\beta$ 1 e VEGF; ↑ ZO; Apoptose de células epiteliais
RODRIGUES et al, 2018	Pesquisa experimental/ Scopus	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Colite ulcerativa	↓ IL-17, NF- $\kappa$ B p65, MMP-2, MMP-9 e expressão de iNOS; Regulação + SOCs-1, ZO-1 e MUC-2

## 5. CONCLUSÃO

Considerando os resultados apresentados, pode-se concluir que os probióticos, quando administrados em quantidades adequadas, conferem efeitos anti-inflamatórios a partir da imunomodulação de mediadores inflamatórios. Um dos fatores relacionados a imunopatogenicidade das doenças crônicas intestinais é o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em vista da não regulação de mediadores pró-inflamatórios. Os resultados dos estudos selecionados demonstraram que o tratamento com as cepas probióticas atenuou a síntese das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na inflamação crônica intestinal (TNF -  $\alpha$ , IL- 6, IL- 1 $\beta$  e IL-12) em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Tais citocinas são produzidas por células da imunidade inata, que induzem a polarização de células T efetoras em Th1 e TH17, anulando a produção de linfócitos Tregs. Também foi observado que o tratamento com as cepas estudadas induziu a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 e do o Fator de Transformação de Crescimento (TGF-  $\beta$ ), melhorando os sinais e sintomas da doença como: perda de peso, diarreia, danos histológicos, entre outros.

Além disso, a histologia dos estudos selecionados demonstrou que o uso dos probióticos melhorou os danos na mucosa e submucosa do colón intestinal, causados pelo processo inflamatório crônico, em camundongos com colite induzida. Bem como, diminui a infiltração de células imunitárias na região, do edema e da necrose no epitélio intestinal. Diante disso, sugere-se o uso destas cepas probióticas como forma de tratamento das doenças inflamatórias intestinais, especialmente as cepas do gênero *Lactobacillus*. No entanto, se faz necessário a realização de mais pesquisas acerca do assunto, de modo a garantir tais efeitos em seres humanos, pois os estudos com esse grupo ainda são raros.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARD J; PEUCELLE, D; BOUTILLIER, J; BRETON, S; KUYLLE, B; POT, S; HOLOWACZ C. New probiotic strains for inflammatory bowel disease management identified by combining in vitro and in vivo approaches. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 2, p. 317-331, 2018.

AL-HASSI, O. H; MANN, R. E.; SANCHEZ, B.; ENGLISH, R. N.; SIMON T.C.; JONATHAN LANDY, J.; MAN R.; URDACI, M.; HART, L. A.; FERNANDEZ-SALAZAR L.; LEE H. G.; GARROTE, A. J.; ARRANZ, E.;MARGOLLES,A.; STAGG, J. A.; KNIGHT, C. S.; BERNARDO, D. Altered human gut dendritic cell properties in ulcerative colitis are reversed by Lactobacillus plantarum extracellular encrypted peptide STp. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 5, p. 1132-43. 2014.

AMIT-ROMACH, E. Um novo modo de terapia probiótica: segmentação específica. **Journal of Functional Foods**. v. 16, p. 386–392, 2015.

BEDANI, R; ROSSI, E. A. Microbiota Intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia**. v. 16, n. 1, p. 19-28. São Paulo, 2009.

BIONDO-SIMOES, M. L. P. et al. Colite do cólon exclusivo: modelo experimental em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo. v. 15, n. 3, p. 07-11, 2000.

BOLDEANU, M. V. Investigation of inflammatory activity in ulcerative colitis. **Rom. j. morphol. embryol.** p.1345-1351, Bucuresti, 2014.

BRESSLER, B. Diretrizes de prática clínica para a gestão médica de colite ulcerosa hospitalizada: **O consenso de Toronto Gastroenterologia**. v. 148, n 5, p. 1035–105, 2015.

CHEN, W-X.; REN, L-H; SHI, R-H. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. **World j. gastroenterology**, p. 15657-15663, Beijing, 2014.

CHOI, S. H.; LEE, S.H.; KIM, G.M.; LEE, J. H.; KIM, G. B. Lactobacillus plantarum CAU1055 ameliorates inflammation in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells and a dextran sulfate sodium-induced colitis animal model. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 8, p. 6718-6725, 2019.

DERIKX, L. A. A. P.; DIELEMAN, L. A.; HOENTJEN, F. Probióticos e prebióticos em colite ulcerativa. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**. v. 30, n. 1, p. 55–71, 2016.

ESAIASSEN, E. Bifidobacterium longum subspecies infantis bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. **Emerging Infectious Diseases**. v22,n.9, p.1664-1666, 2016.

FERRAZ, F. B. Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: Imunidade e suscetibilidade da doença de crohn e colite ulcerativa. **Journal of Health Sciences**. v. 18. n. 2, p. 139-143. Londrina, 2016.

FERREIRA, P. V. de A. L. S.; CAVALCANTI, A. de S.; SILVA, G. A. P. da. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. **Jornal de Pediatria**, v.95, p59-65, Rio de Janeiro, 2019.

FREEMAN, H. J. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. **World J Gastroenterol**. v. 14, n. 26, p. 4127-30, 2008.

HABR-GAMA A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev Assoc Med Bras.**; v.57, p. 3-10, 2011.

JIA K, TONG X, WANG R, SONG X. The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**. V.97, n.51, p.1-9, 2018.

KASHIMA, S.; FUJIYA, M.; KONISHI, H.; UENO, N.; INABA, Y.; MORIICHI, K.; TANABE, H.; IKUTA, K.; OHTAKE, T.; KOHGO, Y. Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. **Translational Research**, v. 166, n. 2, p. 163-75. 2015.

KIM M. S.; BYUN, J.S.; YOON, Y.S.; YUM, D.Y.; CHUNG M.J.; LEE J.C. A probiotic combination attenuates experimental colitis through inhibition of innate cytokine production. **Beneficial Microbes**, v. 8, n. 2, p. 231-241, 2017.

LE, B. E.; YANG, S.H. Eficácia de *Lactobacillus plantarum* na prevenção de doença inflamatória intestinal. **Toxicology Reports**. v. 5, p. 314-317, 2018.

LEVIT, R., DE GIORI G. S., DE MORENO DE LEBLANC A., LEBLANC J.G. Evaluation of the effect of soymilk fermented by a riboflavin-producing *Lactobacillus plantarum* strain in a murine model of colitis. **Beneficial Microbes**, v. 8, n. 1, p. 65-72. 2016.

LIU, M.; ZHANG, X. HAO, Y.; DING, J.; SHEN, J.; XUE, Z.; QI, W.; LI, Z.; SONG, Y.; ZHANG, T.; WANG, N. Protective effects of a novel probiotic strain, *Lactococcus lactis* ML2018, in colitis: in vivo and in vitro evidence. **Food & Function**, v. 10, n. 2, p. 1132-1145, 2019.

MANN, E.; BERNARDO, D.; SPRANGER, H.; STAGG, A. A.; THOMAS, V. L. Human gut dendritic cells drive aberrant gut-specific T-cell responses in ulcerative colitis, characterized by increased IL-4 production and loss of IL-22 and IFN $\gamma$ , **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 12, p. 2299-2307, 2014.

MATRICON, J.; BARNICH, N.; ARDID, D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Self Nonself**, v.1, n.4, p.299-309, Austin, 2010.

MCLOUGHLIN, R.M; MILLS, K.H.G. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 5, p. 1097-1107, 2011.

MOURA, F. A. A Terapía antioxidante para tratamento de doença inflamatória intestinal: trabalhos. **Redox Biology**. v. 6, p. 617-639, 2015.

NEURATH, M. F. Alvos terapêuticos atuais e emergentes para IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 14, n 5, p. 269-278, 2017.

- OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. DO C.; & SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do estado de Minas Gerais. **Ciencia e Saude Coletiva**. v.15, .1, n.1, p.1031-1037, 2010.
- OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. do C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do estado de Minas Gerais. **Ciencia e Saude Coletiva**, v.15, n.1, p.1031-1037, Rio de Janeiro, 2010.
- PITHADIA, A. B.; JAIN, S. Tratamento da doença inflamatória intestinal (DII). **Pharmacological Reports**. v. 63, n 3, p. 629–64, 2011.
- RAIZEL, R. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência & Saúde**, v. 4, n. 2, p. 66-74, Porto Alegre, 2011.
- RAMIREZ, A.V.G. A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade. **International Journal Of Nutrology**, v. 10, n. 4, p.153-160. São José do Rio Preto, 2017.
- ROCHA, L.P. **Benefícios dos probióticos à saúde humana**. 31 f. Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2011.
- RODRIGUES, R.; GUERRA, G.; SOARES, J.; SANTOS, K.; ROLIME, F.; ASSIS, P.; ARAÚJO, D.; JÚNIOR, A. F. R.; VINÍCIUS B. GARCIA, B. V.; ARAÚJO, A. A.; QUEIROGA, R. Lactobacillus rhamnosus EM1107 in goat milk matrix modulates intestinal inflammation involving NF- $\kappa$ B p65 and SOCs-1 in an acid-induced colitis model. **Journal of Functional Foods**, v. 50, p. 78-92, 2018.
- RONNBLOM, A.; SAMUELSSON, S. M.; EKBOM, A. Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945–2007: incidence and clinical characteristics. **J. crohns. colitis**, , p.532-536, Amsterdam, 2010.
- SALVIANO F.N.; BURGOS MGP DE A.; SANTOS E.C. Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital. **Arq Gastroenterol**. v.44, n.2, p.99–106, 2007.
- SANDERS, M. E. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. **Gut**, v. 62, n. 5, p.787-796, 2013.
- SANTOS A.; MARTINS M. Efeitos de Imunomoduladores na Doença de Crohn. **Rev. Saúde Públ.** v.6, n.3, p.71-79, Santa Catarina, 2013.
- SANTOS, L. A. A. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire**. v.40, n.3, p.383-396, 2015.
- SANTOS, L. C. dos; CANÇADO, I. A. C. Probióticos e prebióticos: vale a pena incluí-los em nossa alimentação. **Revista Digital FAPAM**. n.1, p. 1-9, Pará de Minas, 2009.
- SARTOR, R. B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol**. v.7, n.3, p. 390-407, London, 2006.

SEO, S. Anticolite effect of *Lactobacillus sakei* K040706 via suppression of inflammatory processes in the mouse model with sodium-induced colitis and dextran sulfate. **Functional Foods diary**. v. 29, p. 256–268, 2017.

SILVA, A. F. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. **ABCD, arquivos brasileiros de cirurgias digestivas**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 154-158, 2010.

SILVA, M.L.T.; VASCONCELOS, M. I. L. Nutrição na doença inflamatória intestinal. In: Cardozo CP, Sobrado CW. **Doença inflamatória intestinal.**; p. 299-339, Barueri: Manole, 2012.

SOUZA M.H.L.P.; TRONCON L.E. DE A.; RODRIGUES C.M.; VIANA C.F.G.; ONOFRE P.H.C.; MONTEIRO R.A. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.39, n.2, p.98–105, 2002.

SOUZA, M. M. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo. v. 24, n. 4, p. 479-484, 2011.

ŠTOFILOVÁ J.; LANGERHOLCB, T.; BOTTAC, C.;TREVEND, P.;GRADIŠNIKB, L.;SALAJE, R.; BERTKOVÁA,I.; HERTELYOVÁA, Z.; BOMBAA, A. Cytokine production in vitro and in rat model of colitis in response to *Lactobacillus plantarum* LS/07. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 1176- 1185, 2017.

VARALLO, M. A.; THOMÉ, J. N.; TESHIMA, E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 83-104, Londrina, 2008.

ZHANG, Y. J. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. v.16, n.4, p.7493–7519, Hong Kong, 2015.