

O efeito do uso de probióticos no tratamento da Doença de Crohn e da Colite Ulcerativa

The effect of using probiotics in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis

Efeito probióticos colite e Crohn

Nádia Oliveira Rosa – Graduanda em Nutrição. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição, Goiânia, Goiás, Brasil. Endereço para correspondência: nadiaoliveirarosa@outlook.com

Flavia Melo – Nutricionista, Mestre em Ciências da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição. Goiânia, Goiás, Brasil.

Resumo

Introdução: A doença de Crohn e a colite ulcerativa são consideradas doenças inflamatórias intestinais, pois afetam o trato gastrointestinal e possuem a causa específica ainda desconhecida. Para o seu tratamento, sugere-se que o uso dos probióticos possa auxiliar na melhora dos sintomas das doenças induzindo a remissão. **Objetivo:** Realizar uma busca bibliográfica com o intuito de avaliar a eficácia do uso de probióticos no tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerativa. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Virtual de Saúde e National Institutes of Health's National Library of Medicine, nos idiomas português, espanhol e inglês, em artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020. **Resultados:** Após as buscas foi possível comprovar que existem resultados positivos no uso dos probióticos nas doenças pesquisadas, com melhoras dos sintomas e recorrências. Entretanto, são necessários mais estudos sobre as cepas para definir a que melhor apresenta efeitos benéficos e a forma de utilização. **Conclusões:** O uso dos probióticos por pessoas com doenças inflamatórias intestinais apresenta um aspecto positivo na

maioria dos estudos, mas ainda são necessárias mais pesquisas para comprovar a sua eficácia. Observou-se também que a administração farmacológica é mais eficaz quando comparado com a administração oral com bebidas fermentadas.

Palavras-chave: Doença de Crohn, colite ulcerativa, probióticos, terapia nutricional.

Abstract

Introduction: Crohn's disease and ulcerative colitis are considered inflammatory bowel diseases that affect the gastrointestinal tract and have a specific cause still unknown, for this reason some studies suggest that probiotics may help to improve the symptoms of diseases inducing remission. **Objective:** To carry out a bibliographic search in order to evaluate the effectiveness of the use of probiotics in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Methods:** Searches were carried out in the Scientific Electronic Library Online, Virtual Health Library (BVS) and National Institutes of Health's National Library of Medicine databases, in Portuguese, Spanish and English, between 2010 to 2020. **Results:** After the searches it was possible to notice that there are positive results from the use of probiotics in diseases with improvement of symptoms and recurrences, however more studies on the strains are needed to define the one that best presents beneficial effects. **Conclusions:** The use of probiotics in IBDs has a positive aspect in most studies, but more research is needed to prove its effectiveness. It was also seen that pharmacological administration is more effective when compared to oral administration with fermented drinks.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, probiotics, nutritional therapy.

Introdução

A Doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU) são consideradas doenças inflamatórias intestinais (DII's), ou seja, são doenças crônicas que causam inflamações dos intestinos com variadas intensidades, podendo acometer todas as faixas etárias sendo que, para ambas, as causas ainda são desconhecidas, mas sugerem que fatores imunológicos, ambientais e genéticos são os mais prováveis para o aparecimento dessas DII's¹.

Os sintomas dessas duas doenças inflamatórias intestinais são bastante parecido se, dentre eles, destacam-se diarreia, cólicas abdominais, perda de apetite, perda de peso, febre, dores articulares, aftas e fissuras labiais. A DC pode afetar todo o trato gastrointestinal (TGI), mas, em sua maioria, acomete o íleo distal e cólon, e tem como características apresentar lesões alternadas, classificada como não contínua, tendo partes dos intestinos saudáveis entre as partes não saudáveis².

Já na colite ulcerativa a inflamação acontece em sua maioria no intestino grosso (cólon) e no reto, sendo assim, quase não afeta o intestino delgado e apresenta-se de forma parcial (em uma parte do intestino) ou total pelo restante do intestino grosso, ou seja, acontece de forma contínua¹.

Outra característica que difere as duas doenças inflamatórias entre si é a forma como as camadas da mucosa do intestino são afetadas. Na doença de Crohn a inflamação ocorre de forma transmural, afetando todas as camadas, apresentando espessamento da mucosa, enquanto na colite ulcerativa a inflamação acomete mais superficialmente na camada da mucosa^{1,3}. A causa ainda é desconhecida, mas sugere-se que fatores ambientais, genéticos e imunológicos possuem forte influência no surgimento das doenças e seus sinais. A genética pode ser explicada por mutações que ocorrem no organismo, afetando o aparecimento e o nível de agressão, assim como o sistema imunológico debilitado fica propenso a adesão de microrganismos patógenos, levando ao aparecimento de determinada doença^{1,3}.

Alguns fatores externos, considerados ambientais, também podem explicar, dentre eles, o tabagismo, estresse, alterações na permeabilidade intestinal, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e composição da dieta, onde uma ingestão alimentar com alto consumo de industrializados ou outros produtos não benéficos ao corpo, podem causar alterações na flora intestinal e interferir no bom funcionamento do organismo⁴.

Para que essas doenças apresentem uma melhora, ou seja, induza à remissão, é necessário que tenha uma boa nutrição, sendo assim, alguns estudos sugerem a utilização dos probióticos no tratamento das DII's, já que os probióticos contém microrganismos vivos com o objetivo de atuar na microbiota do TGI, gerando assim efeitos positivos na saúde do indivíduo, uma vez que, em uma microbiota normal existem microrganismos que contribuem para uma homeostase, mas quando

o organismo é acometido por alguma doença, essa homeostase não está em equilíbrio⁵.

Os probióticos também possuem a capacidade de regular a imunidade no hospedeiro, favorecendo o equilíbrio da microbiota intestinal, agindo de forma a competir com os microrganismos patogênicos que habitam o organismo, trazendo como benefícios a melhora da saúde, favorecendo a absorção de alguns nutrientes, melhorando a digestão e resultando na melhora da doença⁶.

Atualmente existem diversas formas de probióticos disponíveis no mercado, como cápsulas e alimentos e, também existem variadas cepas, sendo todas consideradas imunomoduladores, devido ao seu mecanismo de ação, competindo por sítios de adesão e formando uma barreira contra os agentes prejudiciais ao organismo⁴.

Com o intuito de detectar padrões de utilização e os resultados do uso dos probióticos, o objetivo desse trabalho foi verificar o efeito do uso de probióticos na melhora dos sintomas gastrintestinais em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Metodologia

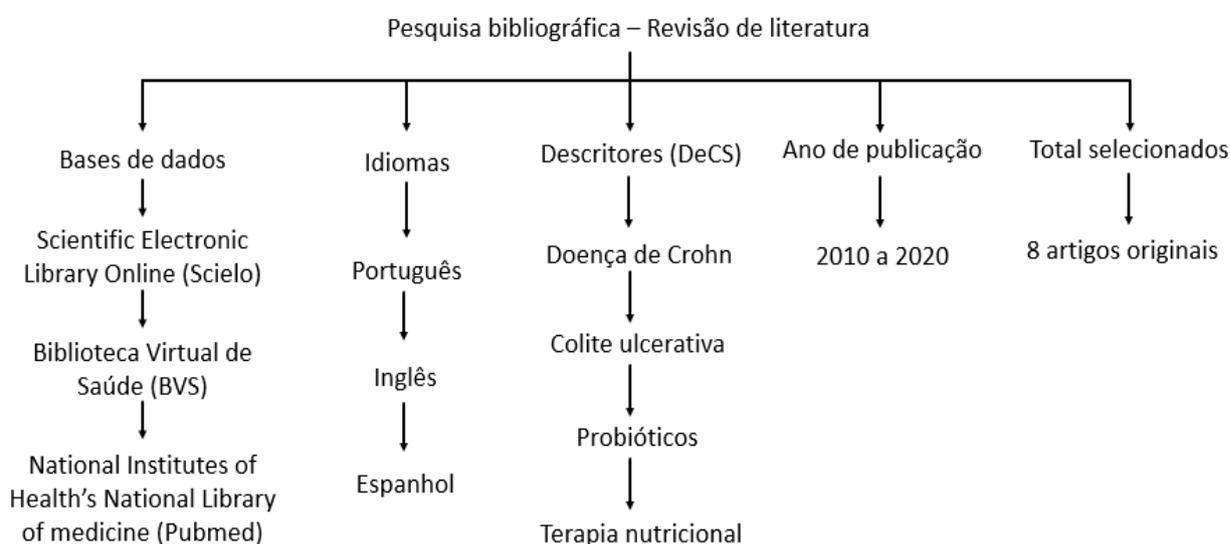
Este trabalho foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica em fontes secundárias nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e National Institutes of Health's National Library of Medicine (Pubmed), nos idiomas português, espanhol e inglês, utilizando-se os seguintes descritores, em português: "Doença de Crohn, colite ulcerativa, probióticos e terapia nutricional", em espanhol: "*Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, probióticos e terapia nutricional*" e em inglês: "*Crohn disease, ulcerative colitis, probiotics e nutrition therapy*", os quais foram verificados previamente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram considerados para a busca o assunto principal e o ano de publicação, compreendido de 2010 a 2020. Foram incluídos na pesquisa indivíduos adultos, tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino, somente os artigos originais, cujo texto completo estava disponível online. Excluiu-se da pesquisa, os editoriais, cartas, relatos breves, notícias, comentários, artigos de revisão e livros.

A seleção dos artigos foi feita primeiramente pela leitura do resumo. Em seguida, foi feita a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados. Os dados encontrados foram registrados em uma planilha do Microsoft Word.

Os resultados foram avaliados de forma qualitativa, sendo que a comparação entre valores encontrados foi feita utilizando-se indicadores simples como média e percentual. Foram selecionados para o estudo oito artigos originais que encaixaram dentro das especificações, dos quais dois são específicos da Doença de Crohn, cinco são específicos da Colite ulcerativa, e um artigo que trata das duas doenças.

1. Fluxograma



Resultados

Nos artigos analisados, os testes foram realizados em um total de oitocentos e setenta e seis (876) indivíduos. Quatro artigos (342 indivíduos) apresentaram resultados positivos, dois artigos (197 indivíduos) não apresentaram resultados positivos, um artigo foi ineficaz (195 indivíduos) e, em um artigo que abordava as duas patologias, o resultado foi positivo para colite ulcerativa (81 indivíduos) e não apresentou resultado positivo para doença de Crohn (61 indivíduos). Sendo assim cinco (5) pesquisas apresentaram resultados positivos, em um total de 423 indivíduos, três (3) pesquisas não apresentaram resultados positivos, totalizando

258 indivíduos e, uma pesquisa apresentou resultado ineficaz, totalizando 195 indivíduos.

Tabela 1 – Resultados das pesquisas dos artigos selecionados

| | Quantidade | Quantidade de indivíduos | Doença |
|--|-------------------|---------------------------------|--|
| Pesquisa positiva | Cinco (5) | 423 | Somente uma (1) para DC e quatro (4) para CU |
| Pesquisa sem resultado positivo | Três (3) | 258 | Duas (2) para DC e somente uma (1) para CU |
| Pesquisa ineficaz | Uma (1) | 195 | Somente CU |

Os critérios classificados como positivos foram relacionados à melhora dos sintomas causados pelas doenças inflamatórias intestinais e, à indução da remissão de ambas as doenças. Os estudos que não alcançaram tais critérios foram considerados resultados sem efeito positivo. O estudo ineficaz foi classificado por conta da interrupção do mesmo por conta de reações adversas nos pacientes.

Os probióticos utilizados nos estudos foram o VSL #3 (mistura de oito espécies diferentes de probióticos bacterianos, sendo cepas de *Lactobacillus*, 3 cepas de *Bifidobacterium* e 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subespécies *thermophilus*), *Saccharomyces boulardii*, *Symprove*, *Bifidobacterium longum* 536(BB536), *Bifidobacterium* (Leite fermentado), Probio – TecAB-25 (*Lactobacillus acidophilus* La-5 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12).

Todos as cepas pesquisadas foram inseridas na forma farmacológica, exceto a cepa *Bifidobacterium*, a qual foi inserida por via oral a partir de produtos lácteos fermentados.

Discussão

Fedorak, et al⁷ e Bourreille, et al⁸, fizeram estudos em portadores de doença de Crohn e utilizaram, como suplementação de probióticos, respectivamente, a mistura VSL #3 e o *Saccharomyces boulardii*. O estudo de Fedorak et al⁷, foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com o objetivo de investigar a capacidade da mistura VSL #3 para prevenção da recorrência da

doença de Crohn em 120 pacientes após cirurgia. A suplementação foi feita por 365 dias, e os pacientes que receberam o probiótico reduziram os níveis de citocinas inflamatórias da mucosa e tiveram taxa mais baixa de recorrência. A confirmação foi feita por meio de colonoscopia.

Já Bourreille et al⁸, realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, com 165 pacientes, cujo grupo de estudo recebeu *Saccharomyces boulardii* por 52 semanas. Houve recidiva da doença em ambos os grupos, e os outros parâmetros avaliados, como índice de atividade da doença, taxas de sedimentação dos eritrócitos e níveis médios de PCR, apresentaram-se sem diferenças significativas. O resultado, portanto, mostra uma utilização segura, porém não benéfica, para os pacientes com a Doença de Crohn.

Resultados semelhantes a Bourreille et al⁸ foram obtidos por Bjarnason et al⁹, em ensaio clínico de centro único, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia de um probiótico de múltiplas cepas (*Symprove e SymproveLtd, Farnham*) no que diz respeito à qualidade de vida e inflamação intestinal em indivíduos que possuíam a doença de Crohn (DC) assintomática. Foram 61 pacientes, que receberam a suplementação por quatro semanas. A medida de eficácia primária foi a diferença na mudança nos resultados do Questionário de Qualidade de Vida (QOL) na semana 4, já as medidas secundárias incluíram análises da mudança nos dados laboratoriais, como a calprotectina fecal (FCAL). Nenhuma mudança significativa foi observada, portanto, o probiótico não se mostrou eficaz para o tratamento de pacientes com DC.

A utilização de probióticos na colite ulcerativa foi estudada por Tursi et al¹⁰, Lee et al¹¹, Tamaki et al¹² e Wildt et al¹³. Os resultados não foram uniformes, porém os estudos com a mistura VSL#3 apresentaram melhores resultados. Essa mistura foi utilizada por Tursi et al¹⁰, que realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, em um total de 144 pacientes, por 8 semanas. O resultado foi a melhora significativa na pontuação do índice de atividade da doença e no sangramento retal nos pacientes suplementados. O período de remissão da doença também foi maior neste grupo.

Outro estudo utilizando a mistura VSL#3, com resultados positivos, foi feito por Lee et al¹¹, em pacientes que apresentam a CU de leve a moderada, com o

objetivo de avaliar a eficácia do mesmo na resposta clínica e nas alterações da concentração de citocinas no tecido colônico. Participaram 24 pacientes que foram suplementados durante 8 semanas, nos quais foram constatadas diminuição dos escores médios do índice de atividade da CU e dos escores endoscópicos médios em indivíduos com remissão.

Utilizando outro tipo de probiótico, o *Bifidobacterium longum* 536(BB536), Tamaki et al¹², também obtiveram resultados positivos, em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em um total de 56 indivíduos, suplementados por 8 semanas. Um total de 63% dos pacientes que receberam a BB536 apresentaram a remissão clínica, em comparação com 52% que receberam placebo. Houve ainda uma diminuição significativa das pontuações UCDAI e diminuição no índice endoscópico Rachmilewitz (EI) e no subtotal de Mayo. No grupo placebo não houve redução dos índices em estudo.

Bjarnason et al⁹, também estudaram 81 pacientes com CU, e ao contrário dos 61 pacientes estudados com DC, para os primeiros os resultados foram positivos, de acordo com a análise de FCAL, que se mostrou significativamente reduzida depois da administração do probiótico.

Apenas um estudo que foi realizado com características semelhantes não obteve resultados positivos. Wildt et al¹³ conduziram um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo, em 32 pacientes, tendo como objetivo investigar o efeito clínico da mistura Probio-Tec AB-25 (*Lactobacillus acidophilus* La-5 e *Bifidobacterium animalissubsp. Lactis* BB-12) na intenção de manter a remissão em pacientes com a colite ulcerosa. Mesmo que tenha sido bem tolerado, a mistura não mostrou benefícios quanto aos objetivos do estudo.

À margem da suplementação farmacológica, foi encontrado um estudo de Matsuoka et al¹⁴, que analisou a eficácia da utilização de produtos lácteos fermentados contendo *Bifidobacterium breve* cepa Yakult (BFM)®, na manutenção da remissão da CU. Foi um estudo duplo-cego envolvendo 195 pacientes, em um período de 48 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de recidiva e, segundo os resultados, não tiveram diferenças significativas entre os grupos BFM e placebo, o que levou à suspensão do estudo.

Conclusão

Após a análise e discussão dos artigos selecionados, verificamos positividade no que diz respeito à eficácia da utilização de probióticos no tratamento da colite ulcerativa. Para a doença de Crohn, os resultados ainda não mostraram benefícios quanto ao uso de probióticos. A utilização de misturas de cepas específicas parece ser uma escolha mais assertiva, assim como a suplementação por um período um pouco mais extenso. Isso talvez seja motivado pela complexidade das patologias, assim como da microbiota intestinal, que pode demorar a se mostrar respondente.

Existem diversos tipos de cepas e variadas formas de utilização, para isso, estudos mais aprofundados são necessários para encontrar um probiótico totalmente eficaz, levando-se em consideração que, embora se trate de duas doenças inflamatórias intestinais, a complexidade de ambas exige estudos mais aprofundados centrados em suas características individuais.

Sendo assim, deve-se ressaltar a importância das pesquisas acerca desse tema, principalmente da área da Nutrição, uma vez que a cada descoberta torna-se mais eficaz, não só o diagnóstico, como também o tratamento das doenças, possibilitando um estilo de vida mais tranquilo e melhor qualidade de vida para o paciente.

Referências

¹Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar – Nutrição. 3ª ed. 2014.

²Belém MO; Oda JY. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 19, n.1, p. 73 – 79, 2015. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5267/3040>.

³Mahan LK; Escott-Stump S; Raymond JL. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

⁴Santos RB; Barbosa LPJL; Barbosa FHF. Probióticos: Microrganismos funcionais. Ciência equatorial, v. 1, n. 2, 2011. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/cienciaequatorial/article/view/562/396>.

⁵Santos LAA.; Dorna MS; Vulcano DSB.; Augusti L; Franzoni LC; Gondo FF. et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. Nutrire,

Botucatu – SP, p. 383 – 396, 2015. Disponível em: http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/486.pdf.

⁶Libânio J; Frazão K; Cunha M; Revoredo CMS. Doença de Crohn e probióticos: uma revisão. São Paulo: RASBRAN – Revista da Associação Brasileira de Nutrição, 2017. Disponível em: <https://rasbran.com.br/rasbran/article/view/474/178>.

⁷Fedorak RN; Feagan BG, Hotte N; Leddin D; Dieleman LA; Petrunia DM. et al. The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 13, p. 928-935, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460016/>.

⁸Bourreille A; Cadiot G.; Dreau GL.; Laharie D; Beaugerie L; Dupas, JL et al. *Saccharomyces boulardii* Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 11, p. 982-987, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466709/>.

⁹Bjarnason I; Sission G; Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammo pharmacology*, vol. 27, p. 465-473, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054010/>.

¹⁰Tursi 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. *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, p. 2218-2227, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517305/>.

¹¹Lee JH; Moon G; Kwon HJ; Jung WJ; Seo PJ; Baec TY et al. Effect of a probiotic preparation (VSL #3) in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*, vol. 60, p. 94-101, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926120/>.

¹²Tamaki H; Nakase H; Inoue S; Kawanami C; Itani T; Ohana M. et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive Endoscopy homepage*, vol. 28, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418574/>.

¹³Wildt S; Norgaard I; Hansen U; Brockmann E; Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 5, p. 115-121, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450747/>.

¹⁴Matsuoka K; Uemura Y; Kanai T; Kunisaki R; Suzuki Y; Yokoyama K et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative

Colitis. Digestive Diseases and Sciences, vol. 63, p. 1910-1919, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453880/>.