

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

**O USO DE PROBIÓTICOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

**SPENCER SILVA SANTOS**

**BELO HORIZONTE**

**2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

## **O USO DE PROBIÓTICOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

**SPENCER SILVA SANTOS**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requerimento a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Aplicada à Ciências da Saúde.

**Orientador: Dr. Flaviano dos Santos Martins**

**BELO HORIZONTE**

**2012**

*Dedico esta monografia a pessoa mais importante da minha vida,  
minha mãe Marcia.*

## **AGRADECIMENTOS**

A **DEUS**, pelo amor único e verdadeiro, pelas graças, pela amizade verdadeira e por todo amor que ELE dedica a mim;

A minha **família**, por todo apoio, confiança e amor que depositaram em mim diante de todos os meus sonhos;

Aos meus pais **João e Marcia**, e aos meus irmãos **Tássio e Thiago** por todo amor, carinho e ajuda incondicional;

A minha avó **Lourdes** por todo carinho, amor e sabedoria doados a mim;

A minha irmã **Karise**, por todo amor e pelo maior presente que recebi, o meu sobrinho **Nícolas**;

Ao professor **Flaviano dos Santos Martins** por ter sido a primeira pessoa a ter me proporcionado uma oportunidade de estágio dentro da UFMG, por ter acompanhado de perto toda minha trajetória acadêmica e por todo apoio sempre estando pronto a me ajudar;

A professora Dr.<sup>a</sup> **Vera Lucia dos Santos**, por ter me recebido em seu laboratório, obrigado pelo incentivo e disponibilidade dos recursos do Laboratório de Microbiologia Aplicada do Departamento de Microbiologia da UFMG.

A Dr.<sup>a</sup> **Fernanda Fraga**, pela incumbência de me ensinar todas as técnicas de laboratório, pela amizade, pelo carinho e companhia em toda minha trajetória dentro da UFMG, obrigado por tudo.

Aos meus amigos do Laboratório de Microbiologia Aplicada, **Irany, Gabriela, Vitor, Daniel, Lucas, Rafael, Andressa e Ana Flávia** por toda ajuda, amizade e carinho.

A minha amiga **Natália Oliveira** pela companhia, carinho, ajuda e apoio diante da difícil trajetória dentro da UFMG.

A minha amiga **Aline**, pelos conselhos, pelos abraços, por me escutar nos momentos difíceis e pela sua verdadeira amizade.

Aos amigos do Laboratório de Ecologia e Fisiologia de Microrganismos, **Ariane, Luciana, Éricka e Fabiana**, por todo carinho, amizade e companheirismo.

Ao meu amigo/irmão **Galileu**, por toda amizade, ajuda e apoio nos momentos mais complicados de minha estadia em Belo Horizonte, sem a sua ajuda tudo seria muito mais complicado.

A secretaria do curso de pós-graduação, ICB, UFMG;

Por fim, agradeço a todos que de certa forma participaram de toda minha trajetória pessoal e acadêmica, o meu muito Obrigado!

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. JUSTIFICATIVA .....	12
3. OBJETIVOS .....	13
3.1 Geral .....	13
3.2 Específicos .....	13
4. METODOLOGIA.....	15
5. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
5.1 Microbiota Intestinal .....	16
5.2 Doenças Inflamatórias Intestinais .....	17
5.1.2 Colite Ulcerativa.....	20
5.1.3 Doença de Crohn .....	21
5.3 Probióticos .....	25
5.4 Uso de Probióticos nas Doenças Inflamatórias Intestinais.....	28
6. CONCLUSÃO.....	33
7. REFERÊNCIA .....	35

## RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (IBD) são um grupo de doenças crônicas de etiologia desconhecida que possui duas formas principais de apresentação: a Doença de Crohn (CD) e a Colite Ulcerativa (UC). As causas da doença de Crohn e da Colite Ulcerativa ainda são indeterminadas, as quais em virtude de apresentarem aspectos epidemiológicos, genéticos, imunológicos, clínicos e terapêuticos comuns, são englobadas no mesmo grupo de doenças. Dados epidemiológicos demonstram um aumento acentuado da incidência da doença nos países do hemisfério sul, embora continue a ser mais prevalente nos países do hemisfério norte e nos estratos socioeconômicos mais altos. Nos últimos anos, com o avanço tecnológico, o diagnóstico tem sido facilitado. A microbiota intestinal humana tem papel importante na saúde. Em alguns momentos este equilíbrio não é alcançado e por esta razão a suplementação da dieta com probióticos se faz necessária, para assegurar uma microbiota favorável, como por exemplo, em terapias antimicrobianas no tratamento de infecções bacterianas. Atualmente, com a introdução dos probióticos como terapêutica, a utilização desses micro-organismos benéficos à saúde tem-se mostrado bastante eficaz no prolongamento do tempo de remissão da IBD, permitindo uma melhora significativa na qualidade de vida dos doentes. O presente estudo descreve alguns conceitos e os benefícios que estas substâncias conferem à saúde humana, em especial na recuperação da microbiota intestinal.

**Palavras-Chave:** Doenças inflamatórias intestinais, probióticos, microbiota intestinal.

## **ABSTRACT**

The Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is a group of chronic diseases of unknown etiology that has two main forms of presentation: Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). The causes of Crohn's disease and ulcerative colitis are still undetermined, which by virtue of presenting epidemiological, genetic, immunological, clinical and therapeutic common, are included in the same disease. Epidemiological data show a marked increase in the incidence of the disease in the southern hemisphere, although it continues to be more prevalent in northern countries and higher socioeconomic strata. In recent years, with technological advances, the diagnosis has been facilitated. The intestinal microbiota plays an important role in human health. In some moments this equilibrium is not achieved and for this reason dietary supplementation with probiotics is necessary to ensure a favorable microbiota, such as in antimicrobial therapy for the treatment of bacterial infections. Currently, with the introduction of therapeutic with probiotics, the use of these microorganisms beneficial to health, has been quite effective in prolonging the remission of IBD, allowing a significantly improves in the quality of life of patients. The present study describes some concepts of their substances and the benefits they confer to human health, especially in the recovery of intestinal microbiota.

**Key-words:** Inflammatory bowel diseases, probiotic, intestinal microbiota.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABCD-** Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn

**CD-** Doença de Crohn (*Crohn Disease*)

**FAO-** Organização de Alimentos e Agricultura

**IBD-** Doenças Inflamatórias Intestinais (*Inflammatory Bowel Disease*)

**IFN- $\gamma$ -** Interferon Gama

**IgA-** Imunoglobulina A

**IL-** Interleucina

**MAP-** *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

**pH-** potencial de hidrogênio

**TGF- $\beta$ -** fator de transformação e crescimento beta

**Th1-** células T secretoras do padrão 1 de citocinas

**TNF-** fator de necrose tumoral

**UC-** Colite Ulcerativa (*Ulcerative Colitis*)

**WHO-** Organização Mundial da Saúde

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (do inglês *Inflammatory Bowel Disease*, IBD) formam um grupo de condições inflamatórias do intestino delgado e grosso. Os principais tipos de IBD são a doença de Crohn (*Crohn's Disease*, CD) e a colite ulcerativa (*Ulcerative Colitis*, UC) (Madsen, 2002). Embora a causa exata das IBD seja desconhecida, uma resposta inflamatória anormal direcionada contra a microbiota entérica em um hospedeiro geneticamente susceptível tem sido proposta (Ogura *et al.*, 2001).

A principal diferença entre CD e UC é a localização e a natureza das mudanças inflamatórias. Em pacientes com CD, o padrão de citocinas expressas pelos linfócitos da mucosa tende a ser consistente com uma resposta Th1, incluindo um aumento precoce na expressão de IFN- $\gamma$ , IL-2 e IL-12, seguido de um aumento subsequente de TNF e IL-18, além de um aumento compensatório de IL-10 e TGF- $\beta$  (Madsen, 2002). A CD pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, mas com predisposição pela porção final do intestino delgado e a porção proximal do intestino grosso. UC, ao contrário, é restrita ao cólon e reto, sendo observado um aumento nos níveis de IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (Madsen, 2002).

Embora sejam doenças diferentes, ambas podem apresentar sintomas semelhantes, como dor abdominal, vômito, diarreia, sangue nas fezes, perda de peso e várias complicações associadas a esses sintomas. (Baumgart & Carding, 2007). Apesar da intensa investigação nesta área, a etiologia da CD ainda é desconhecida, por isso várias hipóteses vêm sendo propostas. A resposta imunitária inata e adaptativa são inadequadas, com incapacidade de reconhecimento e eliminação dos antígenos bacterianos, ativação exagerada e diminuição da apoptose das células Th1 e inativação de células T regulatórias.

Como resultado ocorre uma perda da tolerância à microbiota indígena e o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios exagerados (Sartor, 2007).

As alterações nas junções célula-célula, na produção de muco, IgA e defensinas, e o aumento da permeabilidade contribuem para uma inflamação persistente característica da CD. Uma alteração no balanço entre os micro-organismos protetores e agressivos da microbiota intestinal altera a homeostasia, tendo como consequência uma inflamação intestinal crônica em indivíduos susceptíveis, onde a CD pode ser desencadeada por diversos agentes patogênicos específicos, entre os quais *Escherichia coli* aderente-invasiva, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP), *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* e paramixovírus (Chassaing & Darfeuille-Michaud, 2011).

A CD não é curável médica ou cirurgicamente, por isso, os objetivos da terapêutica continuam a ser a indução e manutenção da sua remissão, reestabelecimento e manutenção de um bom estado nutricional e melhoria da qualidade de vida. A escolha do tratamento depende da severidade e localização da doença, dos seus efeitos secundários, se pretende induzir uma remissão ou se é necessária uma terapêutica de manutenção, de aspectos emocionais e sociais, e da eficácia comprovada e perfil de segurança dos medicamentos (Santos Jr., 1999).

Em termos gerais, os fármacos mais usados para controlar esta doença são os aminossalicilatos, corticóides, antibióticos, imunossupressores e as terapêuticas biológicas, onde entram os probióticos. De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (WHO) e da Organização de Alimentos e Agricultura (FAO), probióticos são “micro-organismos vivos que quando ingeridos em quantidade suficiente conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO 2002). A indicação de probióticos em casos de IBD é fundamentada em uma série de estudos em humanos e animais, indicando que a microbiota intestinal possui um papel central em sua patogênese (Ogura *et al.*, 2001).

A interação entre o hospedeiro e suas bactérias comensais é essencial para a saúde e homeostase do sistema imune (Hooper & Gordon, 2001; Macpherson & Harris, 2004). Assim, não seria surpresa se um desequilíbrio no

balanço fisiológico entre o sistema imunológico e a microbiota indígena pudesse levar a uma inflamação intestinal. Nos casos de IBD, a microbiota entérica poderia ser manipulada pelo uso de antibióticos e probióticos.

Entretanto, o uso prolongado de antibióticos pode causar sérios efeitos colaterais e alterar drasticamente a microbiota com consequências indesejáveis, como diarreia associada ao uso de antibióticos, colite pseudomembranosa e até mesmo o surgimento de micro-organismos resistentes. Nesses casos, o uso de probióticos seria o mais indicado.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Com o aumento na expectativa de vida da população, aliado ao crescimento exponencial dos custos médico-hospitalares, a sociedade necessita vencer novos desafios, por meio do desenvolvimento de novos conhecimentos científicos e de novas tecnologias que resultem em modificações importantes no estilo de vida da população.

O número de casos de doenças inflamatórias intestinais é grande e, de acordo com a ABCD (Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, 2006) têm-se observado um aumento considerável no número de casos de IBD. A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica da parede intestinal, de etiologia desconhecida, podendo acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, embora a porção distal do intestino delgado (íleo) e o cólon sejam mais comumente afetados. É uma doença que tende a reaparecer mesmo fazendo-se a ressecção do segmento inflamado (Sartor, 2007). Já a colite ulcerativa é caracterizada por uma inflamação difusa da mucosa, que acomete as regiões do cólon e do reto e possui extensão e gravidade variáveis.

O paciente acometido pela doença apresenta períodos de recidivas sintomáticas e remissões, apresentando como os principais sintomas: diarreia, enterorragia, tenesmo, eliminação de muco, náusea, vômito e dor abdominal hipogástrica.

No Brasil, são poucos os estudos epidemiológicos que permitem conhecer a incidência e a prevalência das doenças inflamatórias intestinais. Porém, sabe-se, hoje, que essa patologia já não é mais tão rara como se acreditava há alguns anos e vem ocorrendo um aumento da sua incidência, associado diretamente à ocidentalização no estilo de vida, incluindo hábitos alimentares e tabagismo, e ao maior grau de industrialização das regiões estudadas (Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari – comunicação pessoal).

Desde a descoberta dos efeitos benéficos do anti-inflamatório sulfasalazina em casos de UC, o número de drogas usadas para o tratamento de IBD vem aumentando. Uma das últimas adições a esse arsenal terapêutico são os probióticos.

Além disso, uma das principais preocupações da Organização Mundial da Saúde é a implementação de novas terapias que não atuem como uma forte pressão seletiva, propiciando a geração de patógenos cada vez mais agressivos e resistentes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar na literatura nacional e internacional o uso de probióticos nas doenças inflamatórias intestinais bem como os fatores envolvidos nesse processo inflamatório.

#### **3.2 Específicos**

- Aprofundar os conhecimentos sobre as Doenças Inflamatórias Intestinais;
- Aprofundar os conhecimentos sobre os probióticos e seu uso em terapias;

- Avaliar, por meio da literatura, os efeitos do probiótico na microbiota.
- Verificar se a microbiota é modificada, e se esta modificação está associada com padrão de micro-organismos que poderiam explicar uma melhora da doença.

#### 4. METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica, que segundo Noronha e Ferreira (2000) definem os estudos de revisão como os que analisam a produção bibliográfica em determinada área temática, dentro de um recorte de tempo, fornecendo uma visão geral ou um relatório do estado-da-arte sobre um tópico específico, evidenciando novas ideias, métodos, subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada. Foi explanada a relação do efeito dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais, proposto pelo objetivo do estudo.

O banco de estudo incluiu artigos sobre as doenças inflamatória intestinal e o uso de probióticos como forma de tratamento em literatura nacional e internacional indexada nos bancos de dados PUBMED (United States National Library of Medicine National Institutes of Health) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online), utilizando os descritores: Probiotico, IBD, Colite Ulcerativa, Doença de Crohn; e material obtido em livros e na Biblioteca do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB/UFMG).

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram artigos que responderam à variável de interesse: doenças inflamatórias intestinais e o uso de probióticos nessas patologias, em artigos publicados na última década. Dentre as publicações também foram analisadas aquelas de período anterior a 2000 quando se tratavam de referências de valor significativo para o tema em estudo.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 Microbiota Intestinal

O termo microbiota intestinal refere-se ao ecossistema essencialmente bacteriano que reside normalmente nos intestinos do homem. O trato gastrointestinal do feto é estéril, mas após o nascimento as superfícies e mucosas são colonizadas rapidamente por micro-organismos. A duração desse processo varia de 6 a 12 meses, até que uma microbiota semelhante à de um adulto se instale (Borba, 2003; Nicoli, 2000).

O parto tem uma influência grande neste processo uma vez que a microbiota intestinal materna é transmitida ao recém-nascido durante o parto normal, o que não ocorre nos partos cesáreos, reduzindo, assim, neste grupo, o estabelecimento das bactérias anaeróbias (Adlerberth, 1998). Outros fatores que podem ser citados são o colostro e o leite humano, que têm uma carga microbiana secundária variável, originada do mamilo, ductos lactíferos, pele circundante e mãos (Tannock, 1995).

Durante o estabelecimento da microbiota intestinal, o teor elevado de oxigênio no intestino do recém-nascido favorece primeiramente o crescimento de bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas, como enterobactérias, enterococos e estafilococos. Com o consumo do oxigênio por estes grupos, o ambiente torna-se altamente reduzido e, portanto, adequado ao crescimento de bactérias anaeróbias obrigatórias, ocasionando a proliferação de *Bacteroides*, bifidobactérias e *Clostridium* (Adlerberth, 1998).

No adulto, o número de bactérias da microbiota intestinal é 10 vezes maior que o número de células que formam os nossos órgãos e tecidos, isto é,  $10^{14}$  bactérias para  $10^{13}$  células humanas (Tannock, 1995). A localização de predominância da microbiota também varia. A *Escherichia coli*, por exemplo, predomina no íleo distal e, no cólon, predomina a microbiota anaeróbia, com

espécies do gênero *Bacteroides* e *Bifidobacterium* sendo encontradas com mais frequência (Borba, 2003).

Calcula-se que a microbiota intestinal compreenda em torno de 2000 espécies pertencentes a aproximadamente 50 gêneros, mas desses somente em torno de 20 a 30 são representados de maneira significativa. Os processos envolvidos na aquisição e subsequente estabelecimento de comunidades microbianas intestinais são complexos, envolvendo a sucessão de populações microbianas dentro de regiões específicas do intestino, além de interações micro-organismo hospedeiro favorecendo em inúmeras funções como descritas na **tabela 1** (Tannock, 1995).

**Tabela1-** Principais funções atribuídas á microbiota intestinal (Tannock, 1999).

FUNÇÃO	MECANISMO
<b>Antibacteriana</b>	Competição por sítios de adesão Competição por nutrientes Produção de um ambiente fisiologicamente restritivo Produção de substâncias antimicrobianas
<b>Imunomoduladora</b>	Estimulo para o sistema Imune Desenvolvimento de tolerância imunológica
<b>Nutricional/metabólica</b>	Salvamento energético Nutrição do colonócito Conversão do colesterol em coprostanol Conversão de bilirrubina em urobilina

## 5.2 Doenças Inflamatórias Intestinais

Doença inflamatória intestinal é uma doença inflamatória crônica que afeta o trato gastrointestinal. Os sintomas de IBD são o resultado da atividade

inflamatória crônica no trato intestinal. A doença pode apresentar-se com manifestações extraintestinais em pacientes quando a inflamação envolve órgãos não entéricos. IBD é caracterizada por recidiva dos sintomas e remissão. Atualmente não há cura para IBD, o que se tem feito é o controle da inflamação e controlar os sintomas.

A IBD caracteriza-se por duas doenças inflamatórias relatadas: Doença de Crohn (CD) e colite ulcerativa (UC). UC e CD podem ser distinguidas por padrões de inflamação de cada doença como descritas na tabela 2 (Chandler *et al.*, 2011).

A UC é caracterizada por inflamação crônica da mucosa do cólon, envolvendo primariamente o reto e, mais extensivamente, se estende através do segmento proximal do cólon de forma contínua. Sintomas comuns associados com UC incluem: dor abdominal e câimbra, diarreia com sangue, tenesmos e urgência de evacuação (Chandler *et al.*, 2011).

Em UC, existe uma resposta do tipo Th2 no cólon, e ocorre um aumento na produção de citocinas, tais como TNF, IL-6, IL-12 e IL-2. Para o desenvolvimento da inflamação intestinal, um importante processo é o de migração de leucócitos para o intestino, assim como adesão de moléculas, tais como as integrinas, mediante a ligação entre leucócitos e células endoteliais e, então, a migração de leucócitos levando à inflamação (Nakamura *et al.*, 2006).

Em intestinos afetados por CD uma forte resposta de Th1 é induzida, enquanto que a resposta de Th2 é mais regulada no cólon. Uma particularidade evidente de CD é que Th1 é dominante no processo imune desempenhando um importante papel na patogênese da doença (Nakamura *et al.*, 2006). A CD pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, mas é mais comum afetar a parte distal do intestino delgado e terminal do íleo.

A inflamação associada com CD pode ser limitada à mucosa intestinal ou envolver toda a espessura da parede do intestino. Dor abdominal e câimbra, diarreia, perda de peso e em casos mais graves, saciedade precoce, náuseas

e vômitos, são sintomas comuns de CD. Em alguns casos, pode ser clinicamente silenciosa até ocorrem complicações tais como estenoses, fístula e abscessos (Chandler *et al.*, 2011).

O principal tratamento para IBD são os esteróides e agentes imunossupressores, os quais não especificamente reduzem a imunidade e inflamação. Os recentes avanços na compreensão do mecanismo de inflamação do intestino levaram a uma tendência recente no desenvolvimento de terapias biológicas que inibem seletivamente a ação de moléculas essenciais para a resposta do processo inflamatório. Principais alvos de tais terapias são citocinas inflamatórias e seus receptores, e moléculas de adesão (Nakamura *et al.*, 2006).

**Tabela 2-** Diagnóstico diferencial entre DC e a CU (Baumgart *et al.*, 2007)

<b>Manifestações</b>	<b>Colite Ulcerativa</b>	<b>Doença de Crohn</b>
<b>Clínicas</b>		
<b>Hematoquezias</b>	Comum	Raro
<b>Muco ou pus nas</b>	Não	Sim
<b>Fezes</b>		
<b>Pode afetar o trato gastrointestinal superior</b>	Não	Sim
<b>Massa Abdominal</b>	Rara	Por vezes no quadrante inferior direito
<b>Obstrução do intestino delgado</b>	Raramente	Comum
<b>Obstrução do Colón</b>	Raramente	Comum
<b>Inflamação Transmural</b>	Não	Sim

### 5.2.1 Colite Ulcerativa

Colite ulcerativa é um processo inflamatório crônico, restrito às camadas mucosa e submucosa do intestino grosso, que geralmente tem início no reto, podendo estender-se cranialmente, sempre em continuidade, comprometendo parte ou todo o cólon. Essa afecção, juntamente com a CD, compõe as doenças inflamatórias intestinais. Em aproximadamente 10% dos casos não é possível, no momento do diagnóstico, a diferenciação entre a UC e a CD (Baldassano & Piccoli, 1999).

Essas enfermidades vêm aumentando de incidência nas últimas décadas, especialmente a CD, apesar de algumas casuísticas apontarem maior incremento da incidência da UC que da CD (Lindendberg *et al.*, 2000). A UC foi identificada em crianças desde 1920, porém até hoje é pouco lembrada como afecção possível no grupo pediátrico (Walker-Smith, 2000).

Aproximadamente 20% de todos os casos de UC iniciam a sintomatologia antes dos 20 anos de idade. Nessa faixa etária, a doença incide mais em adolescentes que em crianças, embora possa acometer até lactentes (Baldassano & Piccoli, 1999; Russel, 2000; Falcone *et al.*, 2000). O quadro clínico da UC nos pacientes pediátricos é menos típico que em adultos.

Muitas vezes, os sintomas intestinais são discretos ou inexistentes por meses ou anos, durante os quais predominam as manifestações extra-intestinais ou as repercussões sistêmicas da doença. Fato que torna o diagnóstico mais difícil nessa faixa etária (Sakata *et al.*, 2001; Buller, 1998).

Essa dificuldade colide com a necessidade de diagnóstico mais precoce para esses pacientes que para adultos, devido às suas particularidades, como velocidade de crescimento elevada, mudanças físicas e labilidade psíquica, que os tornam mais susceptíveis às consequências do atraso no diagnóstico (Buller, 1997; Saha *et al.*, 1998).

Além disso, a UC em crianças e adolescentes tem propensão para curso mais complicado, com tendência a extensão pancolônica e malignização ao longo da evolução (Rivosecchi *et al.*, 1996; Kirschner 1996). No nosso país, a prevalência elevada das doenças infecto-parasitárias, as quais podem manifestar-se com colite, é uma dificuldade a mais para o diagnóstico da UC, sobretudo se há resistência em se pensar nessa afecção em crianças.

Embora as afecções infecto-parasitárias devam ser consideradas por sua importância epidemiológica, principalmente nas classes economicamente desfavorecidas, não podemos negar a esses pacientes a chance de diagnóstico diferencial com precocidade, quando for necessário (Spivak *et al.*, 1995; Watson *et al.*, 2002).

As manifestações iniciais e os métodos diagnósticos da UC já estão bastante consolidados na literatura. Contudo, a pequena divulgação das casuísticas nacionais contribui para a não uniformização dos dados e a perpetuação de possíveis erros.

### **5.2.2 Doença de Crohn**

A doença de Crohn foi descrita pela primeira vez há cerca de quatrocentos anos. Em 1612, Gullielmus Fabricius Hildenus verificou na autópsia de um rapaz com “dor sub-hepática” em que o ceco estava contraído e invaginado no íleo, de tal forma que não era possível que o conteúdo intestinal passasse para o cólon. Ao extrair o ceco, este se apresentava ulcerado e fibroso (Kirsner *et al.*, 1995; Arnott *et al.*, 2003).

Posteriormente, Crohn e seus colaboradores publicaram um estudo clínico no qual descrevia sintomas de dores abdominais, diarreia, febre, emagrecimento e anemia, presença de obstruções e fístulas. A doença passou a denominar-se ileíte regional, pois a partir deste ponto, já não era descrita somente com manifestações no íleo, e sim, com processo inflamatório em outras regiões do intestino. Posteriormente, em 1967, Crohn revisou diversos

trabalhos publicados nesta época e conciliou sua experiência com as doenças inflamatórias granulomatosas do intestino delgado e grosso. A partir desta época, esta patologia passou a ser conhecida como doença de Crohn (Magalhães, 1993).

No início do século XIX, Combe e Saunders descreveram o caso de um homem com queixas abdominais crônicas que na autópsia demonstrava espessamento, inflamação e estenoses do íleo (Kirsner *et al.*, 1995). No entanto, o artigo escrito por Crohn e colaboradores, já no século XX, que definitivamente definiu esta entidade que se viria a denominar CD (Kirsner *et al.*, 1995).

A CD é uma doença intestinal inflamatória granulomatosa (descrita na década de 30) como uma doença granulomatosa crônica do íleo terminal, sendo agora considerada um membro distinto da família das IBD (Kirsner *et al.*, 1995). É um processo inflamatório crônico de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e que acomete o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural (Sartor, 2006).

Acredita-se que a primeira descrição da CD tenha vindo de Charles Saunders Combe e William em um relatório do Royal College of Physicians de Londres, em quatro de julho de 1806 (Kirsner *et al.*, 1995). Um caso singular de estenose e de espessamento de íleo foi descrito como tendo três contrações distintas do intestino delgado devido a uma condição granulomatosa benigna que resultou em morte.

Em 1895, Senn diferenciou entre granuloma infeccioso e câncer do intestino, assim como fez Braun (1901), enquanto Moynihan (1907) relatou seis casos com massas intestinais (parecidos com câncer), sendo, no entanto, todos localizados no intestino grosso, um local incomum (Kirsner *et al.*, 1995).

A CD pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo jejuno, íleo e cólon as porções mais afetadas e a doença pode ser encontrada em fases agudas e crônicas (Hanauer & Sandborn 2001; Sartor, 2006).

De acordo com a sua localização, a doença tem sido descrita sob os nomes de granuloma não-infeccioso específico ou benigno do intestino, fleimão intestinal ou enterite crônica, enterite regional, enterite esclerosante, enterocolite regional, ileíte regional ou terminal, ou ainda ileojejunite.

Manifestações perianais podem ocorrer em mais de 50% dos pacientes. Já as manifestações extraintestinais, associadas ou isoladas, podem ocorrer e atingem mais frequentemente a pele, as articulações, os olhos, o fígado e trato urinário (Hanauer & Sandborn, 2001; Sartor, 2006). A doença afeta indivíduos de qualquer idade, mas o diagnóstico é realizado com maior frequência na segunda ou terceira décadas de vida.

É importante ressaltar que a CD oral tem sido relatada com frequência nas últimas três décadas, com ou sem manifestações intestinais, sendo considerada como granulomatose orofacial (Harikishan *et al.*, 2012). A miocardite é uma complicação extraintestinal rara de doença inflamatória intestinal que pode ocorrer como manifestação inicial da CD e também independentemente da atividade da doença intestinal, com casos bem documentados na literatura (Sartor, 2006).

Apesar da intensa investigação nesta área, a etiologia ainda é desconhecida e várias hipóteses têm sido propostas. Apesar de todas estas teorias contribuírem para a compreensão da patogênese da CD, a hipótese mais consensual postula que a esta doença resulta de uma interação entre fatores genéticos, ambientais, sistema imunitário, micro-organismos e epitélio intestinal.

Apesar da intensa investigação nesta área, a etiologia da CD ainda é desconhecida e várias hipóteses vêm sendo propostas. A resposta imune inata e adaptativa são inadequadas, com incapacidade de reconhecimento e

eliminação dos antígenos bacterianos, ativação exagerada e diminuição da apoptose das células Th1 e inativação de células T regulatórias. Como resultado ocorre uma perda da tolerância à microbiota indígena e o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios exagerados (Sartor, 2007).

As alterações nas junções célula-célula, na produção de muco, IgA e defensinas, e o aumento da permeabilidade contribuem para uma inflamação persistente característica da CD. Uma alteração no balanço entre os micro-organismos protetores e agressivos da microbiota intestinal altera a homeostasia, tendo como consequência uma inflamação intestinal crônica em indivíduos susceptíveis, onde a CD pode ser desencadeada por diversos agentes patogênicos específicos, entre os quais *E. coli* aderente-invasiva, MAP, *L. monocytogenes*, *Y. enterocolitica* e paramixovírus (Chassaing & Darfeuille-Michaud, 2011).

Apesar de todas estas teorias contribuírem para uma melhor compreensão da patogênese da CD, a hipótese mais consensual aponta que esta doença resulta de uma interação entre fatores genéticos, ambientais, sistema imunológico, micro-organismos e epitélio intestinal (Braun *et al.*, 2007).

A CD ocorre no mundo inteiro, mas há variação em relação à sua incidência e prevalência. Os países desenvolvidos do ocidente apresentam a maior prevalência, sendo muito frequente em populações da Europa e América do Norte, e atualmente há um aumento considerável em todo o mundo. Há estudos que relatam a incidência da CD na Suécia, Grã-Bretanha, América do Norte, África, Oriente Médio e Ásia.

A doença pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente na segunda e terceira década de vida, também com um pico, embora menor, entre os 60 e 80 anos (Phavichitr *et al.*, 2003; Pinsk *et al.*, 2007; Fauci *et al.*, 2008). Não há distinção de sexo, embora alguns autores citem o sexo feminino como o mais acometido. É comum em grandes centros urbanos, afetando classes socioeconômicas mais elevadas (Hanauer, 2006; Cosnes *et al.*, 2011), e quase que inexistente em zonas rurais.

Como fatores de risco destacam-se o tabaco e os contraceptivos orais (Aldhous *et al.*, 2007), proporcionando um aumento da gravidade da doença. A apendicectomia, que geralmente apresenta um papel protetor na UC, porém na CD não desempenha qualquer proteção (Phavichitr *et al.*, 2003; Pinsk *et al.*, 2007; Fauci *et al.*, 2008).

A incidência varia de acordo com a área geográfica, o que pode sugerir a intervenção de fatores ambientais (Lakatos, 2006). As maiores taxas são observadas na Europa ocidental e do norte, assim como nos Estados Unidos, enquanto as mais baixas são registradas na África, América do Sul e Ásia (Lakatos, 2006). É mais comum nos países desenvolvidos e industrializados, onde a urbanização também é sugerida como um possível fator de risco (Lakatos, 2006).

Além disso, a incidência tem aumentado em áreas consideradas com baixas taxas de incidência, o que pode estar relacionado com adoção de um estilo de vida mais ocidental: alterações na dieta, sedentarismo, tabagismo (como já citado) e maior exposição à poluição e químicos industriais (Hanauer, 2006).

### **5.3 Probióticos**

Consumidores preocupados com a saúde estão cada vez mais buscando alimentos que possam controlar sua própria saúde e o bem-estar. Esta crescente busca por uma alimentação equilibrada na manutenção da saúde tem colaborado para incentivar pesquisas de novos componentes naturais biologicamente ativos e tem mudado o entendimento do papel da dieta sobre a saúde (Ada, 2004; Thamer & Penna, 2006; Araújo, 2007).

Um importante grupo de alimentos funcionais é o dos probióticos, definidos como suplementos alimentares que contêm micro-organismos vivos, ou componentes microbianos que, quando ingeridos em determinado número, apresentam efeito benéfico sobre a saúde e bem-estar do hospedeiro. São capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos

positivos à saúde do indivíduo (Fig. 1) (Salminen *et al.*, 1999; Dupont, 2001; FAO/WHO, 2001; Isolauri, 2001; Reid *et al.*, 2001; Brasil, 2002; Sanders, 2003).

Muitos benefícios para a saúde têm sido relacionados ao consumo de probióticos (Oliveira & Damin, 2007). Efeitos benéficos causados por essas bactérias foram observados durante o tratamento de infecções intestinais, incluindo a estabilização da barreira da mucosa intestinal, prevenção e melhora da diarreia infantil e da associada ao uso de antibióticos (Sartor, 2006).

Pesquisas prévias com probióticos focaram na segurança e habilidade dos mesmos em sobreviver ao trânsito gastrointestinal, uma vez que os mesmos têm ampla utilização na agricultura e indústria de alimentos (Fedorak & Madsen, 2004). Os benefícios dos probióticos à saúde do hospedeiro podem ser classificados em dois grupos principais: efeitos decorrentes de sua atividade no cólon, relacionados à colonização e inibição do crescimento de patógenos, e efeitos relacionados ao aumento da resposta imune do hospedeiro e função de barreira via interações com células epiteliais e imunes ao longo do intestino delgado e cólon (Fedorak & Madsen, 2004).

Alguns mecanismos básicos de ação dos probióticos que poderiam ser associados à terapia das IBDs foram sugeridos. Primeiramente ocorre uma competição por receptor, onde os probióticos competem com patógenos microbianos por um número limitado de receptores presentes na superfície do epitélio. A imunomodulação ou estimulação do sistema imune do tecido linfóide intestinal também foi associada como um mecanismo de ação. Neste caso, a função imune é alterada para ser mais anti-inflamatório e menos pró-inflamatório.

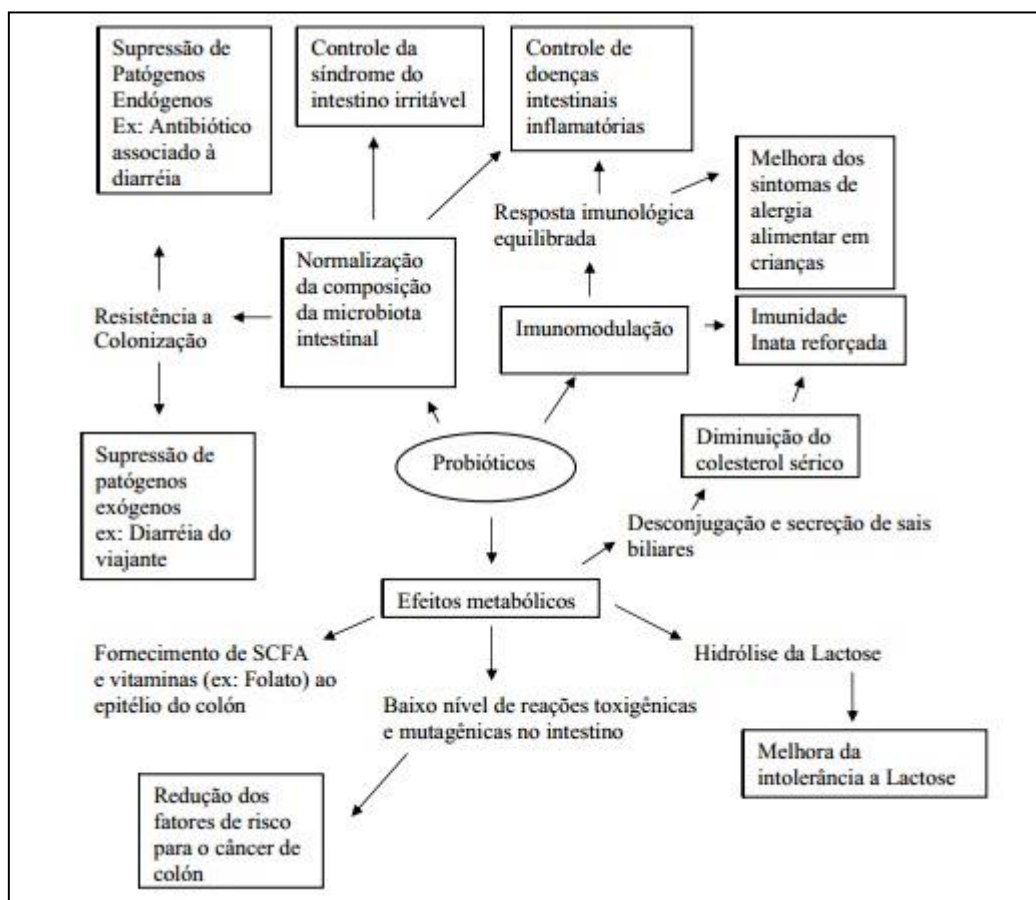
Há ainda estimulação de células dendríticas para torná-las menos responsivas e menos reativas a bactérias do lúmen intestinal. Este mecanismo parece ser particularmente importante na UC. Os probióticos ainda induzem a supressão do crescimento de patógenos por meio da liberação de fatores antimicrobianos como o ácido acético e láctico, peróxido de hidrogênio, e

bacteriocinas. Há o aumento da função de barreira na mucosa e indução da apoptose de células T na lâmina própria. Os probióticos ainda promovem o aumento da produção de muco, protegendo o epitélio intestinal de bactérias invasivas, assim como a consistência deste muco, modificando o padrão de adesão bacteriana (Fedorak & Madsen, 2004; Fedorak, 2010).

O mecanismo pelo qual os probióticos agem no tratamento das IBD e como a patofisiologia da doença é alterada, permanecem para ser elucidados (Fedorak & Madsen, 2004).

No entanto, quando administrados corretamente na dose e combinação ideais, os probióticos podem desempenhar um papel terapêutico importante na administração dessas doenças (Fedorak & Madsen, 2004).

**Figura 1-** Benefícios do consumo de probióticos a saúde humana.



Fonte: Nutr Clin Pract .2009;24:10-14

#### 5.4 Uso de Probióticos nas Doenças Inflamatórias Intestinais

Probióticos são definidos como “micro-organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades suficientes, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2002). Eles são usados em alimentos, especialmente em produtos fermentados de uso diário e em preparações farmacêuticas. Os principais micro-organismos utilizados como probióticos são as bactérias do ácido láctico, com o *Lactobacillus*, as bifidobactérias e algumas leveduras, como a *S. boulardii* (Generoso *et al.*, 2010).

Recentemente tem sido sugerido um importante papel da microbiota intestinal no desenvolvimento de artrite e inflamação intestinal (Sartor, 2003). Muitas bactérias não patogênicas estão normalmente presentes no intestino humano tais como os lactobacilos, as bifidobactérias e os enterococos (Guslandi, 2000). Este paradoxo na inter-relação entre a microbiota comensal e o hospedeiro é um detalhe importante para se fazer intervenções estratégicas na dieta, que não prejudiquem a microbiota intestinal normal (Hooper & Gordon, 2001).

A influência da microbiota residente na função imunológica da mucosa intestinal tornou-se uma área de importância científica e clínica. Por isso o trato gastrointestinal é considerado o maior alvo para terapias com probióticos (Pothoulakis, 2009). Além de infecções intestinais, probióticos demonstraram efeitos benéficos em doenças inflamatórias autoimunes como diabetes mellitus, artrite reumatóide e encefalomielite (Lessard *et al.*, 2009).

Nas últimas décadas, diversos estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar os efeitos do uso de micro-organismos probióticos, usando diferentes fórmulas e com propósitos de prevenção ou tratamento de doenças.

Dessa forma, há um acúmulo de evidências descrevendo a capacidade de linhagens probióticas em apresentar uma ou mais das seguintes atividades protetoras: modulação da microbiota intestinal, imunomodulação, redução de

sintomas alérgicos, alívio de gastroenterite aguda, redução da intolerância à lactose, redução da inflamação intestinal, produção de ácidos graxos de cadeia curta e alívio da constipação intestinal (Sartor, 2003), além de contribuir para a nutrição do hospedeiro, atuar contra micro-organismos patogênicos e influenciar a proliferação de células intestinais e a maturação do sistema imune (Hooper & Gordon, 2001).

As pesquisas que levaram ao conhecimento do papel benéfico da microbiota intestinal estimularam o desenvolvimento de produtos que possam favorecer o crescimento e o estabelecimento de bactérias benéficas ao intestino humano e, ao mesmo tempo, foi descoberto o papel da microbiota bacteriana e da barreira intestinal na etiopatogênese das IBD, iniciando investigações recentes com os probióticos, que sugerem estratégias futuras de tratamento (Sartor, 2003; Tamboli *et al.*, 2003; Seksik *et al.*, 2004; Shanahan *et al.*, 2005).

Em seu estudo, Damião e Sipahi (2004) observaram redução de 45% no escore macroscópico da lesão intestinal induzida pela indometacina com uso de probióticos na forma de  $6 \times 10^9$  micro-organismos vivos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulganicus* e *Streptococcus termophilus*). Enquanto na CD os probióticos geraram resultados positivos na fase aguda, na doença de remissão e na prevenção da recorrência pós-operatória, podendo aparecer como coadjuvante do tratamento.

Estudo publicado por Seksik e colaboradores (2004), relacionando probióticos com IBD, foi sugerido uma modulação da microbiota intestinal e imunidade em humanos portadores de CD e UC.

Em recentes estudos, a levedura *S. boulardii* parece proteger o trato gastrointestinal de processos inflamatórios, com eficácia clínica e experimental, por intermédio de modulação do sistema imunológico (Pothoulakis, 2009).

Dessa forma, a *S. boulardii*, é reconhecida como o único micro-organismo de origem ambiental com propriedades probióticas, que é utilizado,

atualmente, em todo o mundo. Dados obtidos por meio de modelos animais, também mostram que a translocação de *S. boulardii* é reduzida (Lessard et al., 2009). Além disso, estudos farmacocinéticos indicam que *S. boulardii* não persiste no organismo após 3-5 dias de interrompido o tratamento (Klein et al., 1993).

A utilização de *S. boulardii* torna-se, portanto, uma alternativa mais segura durante uma terapia realizada com antibióticos (Czerucka et al., 2007). A levedura *S. boulardii* tem sido testada em relação à eficácia clínica em diversos tipos de doenças agudas, incluindo diarreia associada ao uso de antibióticos, infecção por *Clostridium difficile*, diarreia do viajante e doença de Crohn (Mcfarland, 2010). *Saccharomyces boulardii* (Sb) tem sido usado para melhorar a permeabilidade intestinal em pacientes com CD (Vilela et al., 2008) e pode representar uma importante ferramenta na manutenção do tratamento de CD (Guslandi et al., 2000; Plein & Hotz, 1993).

Outro probiótico de grande importância nas IBD é a linhagem não-patogênica de *Escherichia coli* Nissle 1917 – EcN. Ela é provavelmente o probiótico mais explorado para o tratamento destes pacientes (Rogler, 10 2011). Essa bactéria, em um ensaio clínico, foi tão eficaz quanto o anti-inflamatório intestinal mesalazina na prevenção da recidiva de UC (Rembach et al., 1999).

Seus mecanismos de ação incluem atividade sobre patógenos, células epiteliais do hospedeiro, e sistema imune do hospedeiro. *In vitro*, EcN mostrou-se eficaz na prevenção da invasão de células do hospedeiro por alguns patógenos, incluindo *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Legionella*, *Listeria* e *E. coli* aderente-invasiva (Schierack et al., 2011).

A ação probiótica desta linhagem bacteriana está geralmente associada com a colonização do intestino. A colonização pode ser bem sucedida, mas é específica de cada indivíduo (Kleta et al., 2010; Prilassnig et al. 2007).

Os dados mais surpreendentes para EcN estão relacionados a manutenção da remissão na colite ulcerativa. Estudos destacam ainda a habilidade de EcN em iniciar a maturação e produção de citocinas (IL-6, IL-10, TNF-  $\alpha$  em baixas quantidades) nas células dendríticas das placas de Peyer, de linfonodos mesentéricos e do baço.

Outro importante probiótico é o VSL#3 que contém uma combinação de 900,000 milhões de micro-organismos viáveis contendo bactérias lácticas, incluindo quatro linhagens de *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*), três linhagens de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *Bifidobacterium infantis*) e uma de *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus* (Bibiloni *et al.*, 2005).

Em um estudo aleatório controlado por Bibiloni *et al.* (2005), 32 pacientes com colite ulcerativa de três centros de referência IBD, foi administrado por via oral 3.600.000 milhões de bactérias VSL#3 por dia, em duas doses divididas, durante seis semanas. Tanto no início e na conclusão do estudo de seis semanas, a presença bactérias foi medido utilizando uma sigmoidoscopia com endoscópica e feita a avaliação histológica da mucosa no local da atividade da doença. O desfecho primário do estudo foi o número de pacientes que entram remissão. Neste estudo incluem a remissão em 53% dos pacientes, a resposta em 24% dos pacientes, nenhuma resposta em 9% dos pacientes e piora em 9% dos pacientes (Bibiloni *et al.* 2005).

Os autores deste estudo afirmam que no tratamento de pacientes com colite ulcerativa leve a moderada não respondendo à convencional terapia, a mistura probiótica VSL#3 resulta numa indução de remissão. Tendo em conta os resultados do presente estudo, VSL#3 parece ser benéfico no tratamento da colite ulcerosa.

Sendo assim, para auxílio no tratamento e prevenção das doenças inflamatórias intestinais, os probióticos para sua eficácia poderiam atuar em três distintos mecanismos:

- ✓ Probióticos podem bloquear os efeitos de bactérias patogênicas por meio da produção de substâncias bactericidas e da competição por aderência no epitélio intestinal;
- ✓ Probióticos podem regular a resposta imune por meio da imunidade inata por modulação das vias de sinalização inflamatórias (receptor toll like);
- ✓ Probióticos podem regular a homeostase do epitélio intestinal.

Vários mecanismos de ação de micro-organismos usados como probióticos em infecções experimentais foram extensivamente estudados. Ensaio em animais e seres humanos, assim como estudos *in vitro*, mostraram que *S. boulardii*, *E. coli* Nissle 1917 dentre outros micro-organismos podem ter um papel protetor e atividades específicas contra vários patógenos entéricos, conforme revisado por CZERUCKA *et al.* (2007) e POTHOUKAKIS (2009).

## 6. CONCLUSÃO

Após extensa leitura do material bibliográfico obtido, foi observada promissora relação do uso dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais. Muita atenção tem sido dada à modulação da microbiota intestinal normal por adjuvantes microbianos vivos chamados de probióticos. O interesse no uso destes agentes microbianos vivos tem aumentado nesses últimos anos com o propósito de prevenção ou tratamento de um grande número de desordens gastrointestinais.

A grande vantagem da terapia com os probióticos é a ausência de efeitos secundários, como a seleção de bactérias resistentes, já que os mecanismos benéficos destes microrganismos são basicamente os mesmos da microbiota normal do corpo humano. Uma das últimas adições a esse arsenal terapêutico são os probióticos. Os mesmos aparecem no cenário atual como a grande promessa no tratamento das IBDs uma vez que estudos demonstram um grande potencial imunomodulador associado à utilização dos mesmos, a manutenção de períodos prolongados de remissão da doença e a não ocorrência de resistência por se tratar da utilização de micro-organismos naturalmente encontrados na microbiota comensal.

Segundo Martins e colaboradores (2005, 2011), a microbiota intestinal parece ser um fator importante na proteção da colite induzida por sulfato de sódio dextrana (DSS). Apesar dos benefícios, o mecanismo pelo qual os probióticos exercem os seus efeitos ainda permanece a ser elucidado.

As doenças inflamatórias intestinais vêm afetando um maior número de pessoas a cada ano, e o conhecimento de sua fisiopatologia torna-se fundamental para o planejamento de ações de saúde individualizadas. Defeitos na resposta imune mediada pelos linfócitos T auxiliares e a produção anormal de citocinas pró e anti-inflamatórias tem sido considerados como as principais causas do desenvolvimento e manutenção desse grupo de doenças. Dentro deste contexto, a maioria das ações terapêuticas é orientada a partir de alvos específicos descobertos em pesquisas moleculares envolvendo direta ou

indiretamente o sistema imunológico e seus produtos. Embora o tratamento convencional para as doenças inflamatórias intestinais seja um controle rigoroso da alimentação associado à terapia farmacológica, novos tratamentos não convencionais, como a utilização dos probióticos, tem ganhado destaque nos últimos anos, tendo em vista que nem sempre as alternativas terapêuticas clássicas alcançam os objetivos esperados.

Dentre os vários efeitos associados à ação dos probióticos junto à mucosa intestinal, se destacam a inibição do desenvolvimento de bactérias patogênicas, o controle da permeabilidade intestinal, a modulação da resposta imune do epitélio da mucosa intestinal e das células da mucosa intestinal, a secreção de produtos antimicrobianos e a decomposição de antígenos patogênicos a nível luminal.

Não obstante aos comprovados efeitos dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais existem diferentes micro-organismos com função probiótica que possuem distintos efeitos imunológicos, portanto, fazem-se necessárias ainda mais pesquisas contendo estes micro-organismos em modelos experimentais animais e humanos, para um melhor conhecimento de seus benefícios e uma padronização de sua utilização na terapêutica.

## 7. REFERÊNCIA

ABCD. **Revista da associação brasileira de Colite Ulcerativa e doença de Crohn**. São Paulo: Ano VI, 27, 2006.

ADA – American Dietetic Association. Position Of The American Dietetic Association: Functional Foods. **Journal Or American Dietetic Association**, V. 104, N. 5, P. 814-826. 2004.

Adlerberth I. Estabelecimento Da Microflora Intestinal Normal Do Recém Nascido. In: Probióticos, Outros Fatores Nutricionais E A Microflora Intestinal. Vevey. Suíça: **Nestlé nutrition Services**; P.7-10. 1998.

Aldhous Mc, Drummond He, Anderson N, Smith La, Arnott Idr, Satsangi J, Phil D. Does Cigarette Smoking Influence The Phenotype Of Crohn's Disease? Analysis Using The Montreal Classification. **Am J Gastroenterol**;102:577–88 2007.

Araújo, E. A. **Desenvolvimento e caracterização de queijo tipo cottage adicionado de lactobacillus delbrueckii ufv h2b20 e de inulina**. 2007. 54f. Dissertação (Mestrado Em Ciência E Tecnologia De Alimentos)-Programa De Pós-Graduação Em Ciência E Tecnologia De Alimentos, Viçosa, Mg, 2007.

Arnott Idr, Satsangi J. **Disease behaviour in crohn's disease is dynamic and not stable over time**. *Gut*;52:460-61, 2003.

Baldassano Rn, Piccoli Da. Inflammatory Bowel Disease In Pediatric And Adolescent Patients. **Gastroenterol Clin North Am**; 28: 445-58, 1999.

Baumgart Dc, Carding Sr. Inflammatory Bowel Disease: Cause And Immunobiology. **Lancet** 369: 1627-1640, 2007.

Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C & Sartor RB ; VSL#3 probioticmixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. **American Journal of Gastroenterology** 100, 1539–1546, 2005.

Borba Lm. Ferreira Clif. **Probióticos em bancos de leite humano**. In: Ferreira Clif. Prebióticos E Probióticos: Atualização E Prospecção. Viçosa: Ufv; P.103-22.2., 2003.

Brasil. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução De Diretoria Colegiada – Rdc – Nº. 02, De 07 De Janeiro De 2002. Aprova O Regulamento Técnico De Substâncias Bioativas E Probióticos Isolados Com Alegação De Propriedades Funcionais E Ou De Saúde. **Diário Oficial Da União**, 09 Jan. 2002.

Braun J, Wei B. Body Traffic: Ecology, Genetics, And Immunity In Inflammatory Bowel Disease. **Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.**;2:401–29, 2007.

Büller Ha. Problems In Diagnosis Of Ibd In Children. *Neth J Med* 1997; 50: S8-S11. Saha Mt, Ruuska T, Laippala P, Lenko Hi. Growth Of Pubertal Children With Inflammatory Bowel Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**; 26: 310-4, 1998.

Carvalho G. **Nutrição, Probióticos E Disbiose**. Disponível Em: <[Http://Www.Nutconsult.Com/Artigos.Htm](http://www.nutconsult.com/artigos.htm)>. Acessado Em 01 De Dezembro De 2012.

Chandler Mb., Zeddun Sm., Borum Ml. The Role Of Positron Emission Tomography In The Evaluation Of Inflammatory Bowel Disease. **Annals Of The New York Academy Of Sciences** 1228: 59–63, 2011.

Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The Commensal Microbiota And Enteropathogens In The Pathogenesis Of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology** 140: 1720-1728, 2011.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology And Natural History Of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**; 140: 1785-1794, 2011.

Czerucka, D.; piche, T.; rampal, P. Review article: yeast as probiotics - *Saccharomyces boulardii*. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 26, p. 767-778, 2007.

Damião Aomc, Sipahi Am. Doença Inflamatória Intestinal. In: Paula-Castro L, Coelho Lgv, **Eds. Gastroenterologia**. Rio De Janeiro: Medsi; 2004. P.1105-49.

Dunne, C. Adaptation Of Bacteria To The Intestinal Niche: Probiotics And Gut Disorder. **Inflam. Bowel Dis.**, V. 7, P. 136-145, 2001.

Dupont, C. Probiotiques Et Prébiotique. **Journal De Pédiatrie Et De Puériculture**, V. 14, N. 2, P. 77-81, 2001.

Falcone Ra, Lewis Lg, Warner Bw. Predicting The Need For Colectomy In Pediatric Patients With Ulcerative Colitis. **J Gastroenterol Surg**; 4: 201-6, 2000.

FAO/WHO Report. Food And Agricultural **Organization/World Health Organization** Working Group. Guidelines For The Evaluation Of Probiotics In Food. London, Ontario, Canada. April 30 And May 1, 2002.

Fauci As, Braunwald E, Isselbacher Kj, Wilson Jd, Martin Jb, Kasper Dl, Et Al, Editors. **Harrison's Principles Of Internal Medicine**. 17th Ed. New York: McGraw Hill, Health; Professions Division; 2008.

Fedorak Rn, & Madsen Kl. Probiotics And The Management Of Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases** 10: 286-99, 2004.

Fedorak Rn. Advances In Ibd. Current Developments In The Treatment Of Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory Bowel Diseases** 6: 688-690, 2010.

Food And Agriculture Organization Of The United Nations (FAO). World **Health Organization** (WHO). Evaluation Of Health And Nutritional Properties Of Probiotics In Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria. Córdoba, 2001. 34p.

Generoso Sv, Viana M, Santos R, Martins Fs, Machado Ja, Arantes Rm, Nicoli Jr, Correia Mi, Cardoso Vn. *Saccharomyces Cerevisiae* Strain Ufmg 905 Protects Against Bacterial Translocation, Preserves Gut Barrier Integrity And Stimulates The Immune System In A Murine Intestinal Obstruction Model. **Arch Microbiol** 192: 477-484, 2010.

Gingisetty Harikishan, Nagate Raghavendra Reddy, Harikrishnan Prasad And Subappa Anitha. Oral Crohn's Disease Without Intestinal Manifestations. **J Pharm Bioallied Sci**. 2012 August; 4(Suppl 2): S431–S434.

Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., Testoni, P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. **Dig. Dis. Sci**. 45: 1462-1464, 2000.

Hanauer Sb, Sandborn W. Practice Parameters Committee Of The American College Of Gastroenterology. Management Of Crohn's Disease In Adults. **Am J Gastroenterol**, 96:635-43, 2001.

Hanauer Sb. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, And Therapeutic Opportunities. **Inflamm Bowel Dis**, 12(1):3-9, 2006.

Hooper Lv, Gordon Ji. Commensal Host-Bacterial Relationships In The Gut. **Science** 292: 1115-1118, 2001.

In Soo Oh, Chang Hwan Choi, Ji Hoon Park, Ju Wan Kim, Bong Ki Cha, Jae Hyuk Do, Sae Kyung Chang And Gui Young Kwon. A Case Of Acute Myocarditis As The Initial Presentation Of Crohn's Disease. **Gut And Liver**, Vol. 6, No. 4, October 2012, Pp. 512-515.

Isolauri, E. Quelles Raisons Pour Un Traitement Probiotique Chez Les Nourrissons Allergiques? The Rationale Of Probiotic Therapy In Allergic Infants. **Revue Française D'allergologie Et D'immunologie Clinique**, V. 41, N. 7, P. 624-627, 2001.

Kirschner Bs. Ulcerative Colitis In Children. **Pediatr Clin N Am** 1996; 43: 235-54.

Kirsner Jb. The Historical Basis Of The Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. **Inflamm Bowel Dis**;1:2-26, 1995.

Klein, S.M.; elmer, G.W.; mcfarland, L.V.; surawicz, C.M.; levy, R.H. Recovery and elimination of the biotherapeutic agent, *Saccharomyces boulardii*, in healthy human volunteers. **Pharm. Res.**, v. 10, p. 1615-1619, 1993.

Kleta S, Steinrück H, Breves G, Duncker S, Laturnus C, Wieler LH, Schierack P. Detection and distribution of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 clones in swine herds in Germany. **Journal of Applied Microbiology** 101: 1357-66, 2006.

Lakatos PI. Recent Trends In The Epidemiology Of Inflammatory Bowel Diseases: Up Or Down? **World J Gastroenterol** October 14;12(38):6102-08, 2006.

Lessard, M.; dupuis, M.; gagnon, N.; nadeau, E.; matte, J.J.; goulet, J.; fairbrother, J.M. Administration of *Pediococcus acidilactici* or *Saccharomyces cerevisiae boulardii* modulates development of porcine mucosal immunity and reduces intestinal bacterial translocation after *Escherichia coli* challenge. **J. Anim. Sci.** v. 55, p. 922-934, 2009.

Lindendberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory Bowel Disease In Children And Adolescents In Sweden,1984-1995. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**; 30: 259-64, 2000.

Macpherson Aj, Harris NI. Interactions Between Commensal Bacteria And The Immune System. **Nat Rev Immunol** 4: 478-485, 2004.

Madsen K. Combining T Cells And Il-10: A New Therapy For Crohn's Disease? **Gastroenterology** 123: 2140-2124, 2002.

Magalhães Afn. Doença De Crohn. **Gastroenterologia Clínica**. 3. Ed. V.1. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, P. 765-777, 1993.

Martins Fs, Elian Sda, Vieira At, Tiago Fcp, Martins Aks, Silva Fcp, Souza Els, Sousa Lp, Araújo Hrc, Pimenta Pf, Bonjardim Ca, Arantes Rme, Teixeira Mm, Nicoli Jr. Oral Treatment With *Saccharomyces Cerevisiae* Strain Ufmg 905 Modulates Immune Responses And Interferes With Signal Pathways Involved In The Activation Of Inflammation In A Murine Model Of Typhoid Fever. **Int J Med Microbiol** 301: 359-364 2011.

Martins Fs, Nardi Rmd, Arantes Rme, Rosa Ca, Neves Mj, Nicoli Jr. Screening Of Yeast As Probiotic Based On Capacities To Colonize The Gastrointestinal Tract And To Protect Against Enteropathogen Challenge In Mice. **J Gen Appl Microbiol** 51: 83-92, 2005.

Martins Fs, Rodrigues Acp, Tiago Fcp, Penna Fj, Rosa Ca, Arantes Rme, Nardi Rmd, Neves Mj, Nicoli Jr. *Saccharomyces Cerevisiae* Strain 905 Reduces The Translocation Of *Salmonella Enterica* Serotype Typhimurium And Stimulates The Immune System In Gnotobiotic And Conventional Mice. **J Med Microbiol** 56: 352-359, 2007.

Mcfarland, L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. **World J. Gastroenterol.** . v. 14, p. 2202-2222, 2010.

Nakamura K., Honda K., Mizutani T., Akiho H., Harada N. Novel Strategies For The Treatment Of Inflammatory Bowel Disease: Selective Inhibition Of Cytokines And Adhesion Molecules. **World Journal Of Gastroenterology** 29: 4628-4635, 2006.

Nicoli Jr, Vieira Lq. Probióticos, Prebióticos E Simbióticos. **Rev Ciência Hoje**. 2000; 163:34-8.

Noronha, Daisy Pires; Ferreira, Sueli Mara S. P. Revisões De Literatura. In: Campello, Bernadete Santos; Condón, Beatriz Valadares; Kremer, Jeannette Marguerite (Orgs.). **Fontes De Informação Para Pesquisadores E Profissionais**. Belo Horizonte: Ufmg, 2000.

Ogura Y, Bonen Dk, Inohara N, Nicolae Dl, Chen Ff, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr Rh, Achkar Jp, Brant Sr, Bayless Tm, Kirschner Bs, Hanauer Sb, Nuñez G, Cho Jh. A Frameshift Mutation In Nod2 Associated With Susceptibility To Crohn's Disease. **Nature** 41: 603-606, 2001.

Oliveira, M. N.; Damin, M. R. **Efeito do teor de sólidos e da concentração de sacarose na acidificação, firmeza e viabilidade de bactérias do iogurte e probióticas em leite fermentado**. **Ciência e tecnologia de alimentos**, 2007.

Phavichitr N, Cameron Dj, Catto-Smith Ag. Increasing Incidence Of Crohn's Disease In Victorian Children. **J Gastroenterol Hepatol** 2003; 18: 329-332.

Pinsk V, Lemberg Da, Grewal K, Barker Cc, Schreiber Ra, Jacobson K. Inflammatory Bowel Disease In The South Asian Pediatric Population Of British Columbia. **Am J Gastroenterol**; 102: 1077-1083, 2007.

Plein, K., Hotz, J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea--a pilot study. **Z. Gastroenterol**. 31: 129-134, 1993.

Pothoulakis, C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 15, p.- 826-833,2009.

Prilassnig M, Wenisch C, Daxboeck F, Feierl G. Are probiotics detectable in human feces 20 after oral uptake by healthy volunteers?. **Wiener klinische Wochenschrift** 119: 456-62, 2007.

Reid, G.; Bruce, A. W.; Fraser, N.; Heinemann, C.; Owen, J.; Henning, B. Oral Probiotics Can Resolve Urogenital Infections. **Fems Immunology Medical Microbiology**, V. 30, P. 49-52, 2001.

Rembachen, B.J., Snelling, A.M., Hawkey, P.M., Chalmers, D.M., Axon, A.T.R. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 354: 635-639, 1999.

Rivosecchi M, Lucchetti Mc, Dall'oglio L, Ponticelli A, Federici G, Zaccara A, Ferretti F, Castro M. Ulcerative Colitis In Children Under 10 Years Of Age: Medical And Surgical Treatment. **Acta Chir Belg** 1996; 96: 104-7.

Rogler G. Prebiotics And Probiotics In Ulcerative Colitis: Where Do We Stand? **Digestion** 84: 126-127, 2011.

Russel Mg. Changes In The Incidence Of Inflammatory Bowel Disease: What Does It Mean? **Eur J Intern Med**; 11: 191-6, 2000

Sakata T, Niwa Y, Goto H, Hirooka Y, Hayakawa T, Ohmiya N, Kobayashi S. Asymptomatic Inflammatory Bowel Disease With Special Reference To Ulcerative Colitis In Apparently Healthy Persons. **Am J Gastroenterol**; 96: 735-9, 2001.

Salminen, S.; Ouwehand, A.; Benno, Y.; Lee, Y. K. Probiotics: How Should They Be Defined? **Trends In Food Science & Technology**, V. 10. P. 107-110, 1999.

Sanders, M. E. Probiotics: Considerations For Human Health. **Nutrition Review**, V. 61, N. 3, P. 91-99, 2003.

Santos Jr Jcm. Doença De Crohn – Aspectos Clínicos E Diagnósticos. **Rev Bras Coloproct** 19: 276-285, 1999.

Sartor Rb. Bacteria In Crohn Disease: Mechanisms Of Inflammation And Therapeutics Implications. **J Clin Gastroenterol** 41: 37-43, 2007.

Sartor Rb. Mechanisms Of Disease: Pathogenesis Of Crohn'S Disease And Ulcerative Colitis. **Nature** Jul;3(7): 390-407, 2006.

Sartor Rb. Targeting Enteric Bacteria In Treatment Of Inflammatory Bowel Diseases: Why, How, And When. **Curr Opin Gastroenterol**, 19(4):358-65, 2003.

Schierack P, Kleta S, Tedin K, Babila JT, Oswald S, Oelschlaeger TA, Hiemann R, et al. 10 *E. coli* Nissle 1917 affects *Salmonella* adhesion to porcine intestinal epithelial cells. **PLoS One** 6: e14712, 2011.

Seksik P, Marteau P. Probiotics In Inflammatory Bowel Disease: Controlled Trials And Perspectives. **Therapie**, 59(1):83-7, 2004.

Shanahan F. Physiological Basis For Novel Drug Therapies Used To Treat The Inflammatory Bowel Diseases I. Pathophysiological Basis And Prospects For Probiotic Therapy In Inflammatory Bowel Disease. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 288(3):G417-21, 2005.

Spivak W, Sockolow R, Rigas A. The Relationship Between Insurance Class And Severity Of Presentation Of Inflammatory Bowel Disease In Children. **Am J Gastroenterol**; 90: 982-7, 1995.

Tamboli Cp, Caucheteux C, Cortot A, Colombel Jf, Desreumaux P. Probiotics In Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, 17(5):805-20, 2003.

Tannock, G.W., Normal Microflora, London: **Chapman & Hall**, 1995.

Thamer, K. G.; Penna, A. L. B. Caracterização de bebidas lácteas funcionais fermentadas por probióticos e acrescidas de prebiótico. **Ciência e tecnologia de alimentos**, V. 26, N. 3, P. 589-595, 2006.

Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JI, Mouterde O, Merle V, Salomez JI, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel Jf. Natural History Of Pediatric Crohn's Disease: A Populationbased Cohort Study. **Gastroenterology** 2008; 135: 1106-1113.

Vilela, G.E., Ferrari, M.L.A., Torres, H.O.G., Pinto, A.G., Aguirre, A.C.C., Martins, F.P., Goulart, E.M.A.G., Cunha, A.S. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand. J. Gastroenterol.* 43: 842-848, 2008.

Walker-Smith Ja. Chronic Inflammatory Bowel Disease In Children: A Complex Problem In Management. **Postgrad Med J**; 76: 469-72, 2000.

Watson Aj, Johnston At, Barker Pm, Youngson Gg, Bisset Wm, Mahomed Aa. The Presentation And Management Of Juvenile-Onset Chronic Inflammatory Bowel Disease In Northeastern Scotland. **J Pediatr Surg**; 37: 83-6, 2002.