

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES
GASTROINTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JENNIFER ALEXANDRA CASTANHO VIEIRA FRIEDRICH

Orientador (a): Luciana Oliveira de Fariña

CASCAVEL - PR

2020

i

JENNIFER ALEXANDRA CASTANHO VIEIRA FRIEDRICH

**USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES
GASTROINTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na Área de concentração em Ciências Farmacêuticas, Linha de Prospecção de microrganismos e substâncias bioativas com aplicações biotecnológicas em saúde.

Prof.^a Dr.^a Luciana Oliveira de Fariña

CASCADEL – PR

2020

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Friedrich, Jennifer Alexandra Castanho Vieira
Uso de probióticos em doenças autoimunes
gastrointestinais: uma revisão sistemática / Jennifer
Alexandra Castanho Vieira Friedrich; orientador(a),
Luciana Oliveira de Fariña, 2020.
80 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste
do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Médicas
e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, 2020.

1. Probióticos. 2. Doenças autoimunes gastrointestinais.
I. Oliveira de Fariña, Luciana. II. Título.

JENNIFER ALEXANDRA CASTANHO VIEIRA FRIEDRICH

**USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES
GASTROINTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

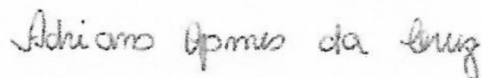
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Prospecção de microrganismos e substâncias bioativas com aplicações biotecnológicas em saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luciana Oliveira de Fariña


BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Luciana Oliveira de Fariña
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE



Prof. Dr. Adriano Cruz
Instituto Federal do Paraná - RJ
IFRJ



Prof. Dr. Sara Cristina Sagae
Schneider
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE

Cascavel - PR

BIOGRAFIA RESUMIDA

Jennifer Alexandra Castanho Vieira Friedrich, natural de Assis Chateaubriand, Paraná, Brasil, nascida em 27 de Março de 1987.

Iniciou a graduação em Farmácia na Universidade Paranaense, Toledo, Paraná, no ano de 2006; é bolsista do PROUNI e participou do programa de iniciação científica (PIBIC) de 2008 a 2010, sendo bolsista da Fundação Araucária e desenvolvendo projeto intitulado “Estudo dos constituintes químicos do gênero *Piper* nativas do estado do Paraná”.

Em 2011, iniciou sua atuação profissional na indústria farmacêutica Prati, Donaduzzi e Cia Ltda, na área da Garantia da Qualidade, e, posteriormente, em 2012, foi transferida para a área de Assuntos Regulatórios, onde ainda atua como supervisora da equipe de Novos Registros.

Pós-graduada em Farmacologia Clínica (Universidade Paranaense - 2013), Gestão da Qualidade e Auditoria em Processos Industriais (ICTQ – 2017) e MBA em Gestão Empresarial: Liderança (Fundação Getúlio Vargas).

Ingressou no Programa de Pós-graduação stricto sensu, em nível de mestrado, em Ciências Farmacêuticas, na UNIOESTE, no ano de 2018. Desenvolve projeto experimental de dissertação junto à linha “Prospecção de microrganismos e substâncias bioativas com aplicações biotecnológicas em saúde”, orientada pela Profa. Luciana Oliveira de Fariña.

Dedico este trabalho...

Ao meu marido Marcelo; aos meus filhos, Pedro e Francisco; aos meus pais, Cleide e Valdir; aos meus avós, Francisco e Herondina (in memorian); aos meus familiares e a todos os meus amigos e colegas que me incentivaram a encarar e prosseguir firme no propósito de concluir este desafio.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me proporcionar saúde e disposição para conseguir concluir essa importante etapa em minha vida.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Luciana Oliveira de Fariña, pela paciência, compreensão, por acreditar no meu potencial e por me motivar a seguir firme com o propósito de finalizar o mestrado.

Aos meus pais, Cleide e Valdir, por não medirem esforços para me proporcionar toda educação e valores para alcançar meus objetivos e sonhos de maneira ética e honesta.

Ao meu marido, Marcelo, e aos meus filhos, Pedro e Francisco, pelo amor, paciência e cooperação, que foram essenciais para finalizar essa caminhada, e que me motivam, a cada dia, a ser uma pessoa melhor.

Aos meus avós, Francisco (*in memoriam*) e Herondina (*in memoriam*), por sempre acreditarem em mim e nos meus sonhos, contribuindo sempre com minha formação e me motivando a novas conquistas, sempre vibrando por elas.

Aos meus avós, Jandiro e Durvalina, pelo carinho e compressão que sempre me dedicaram, tornando essa jornada mais leve e doce.

A toda minha querida família e aos meus amigos, por me apoiarem sempre e me darem forças para concluir essa missão.

Aos meus colegas de trabalho e, principalmente, à minha equipe e à minha diretora, Laura, pela compreensão e cooperação no que tange aos dias em que estive ausente do trabalho.

USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES GASTROINTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Os probióticos afetam benéficamente a microbiota intestinal, estimulando os mecanismos imunológicos e não imunológicos da mucosa intestinal, por meio de um antagonismo com os patógenos potenciais. Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o próprio organismo, sendo que muitas dessas doenças afetam o sistema gastrointestinal. O objetivo deste trabalho foi avaliar o uso de bactérias probióticas no tratamento de doenças autoimunes, por meio de uma revisão sistemática em estudos in vivo, conduzidos em pacientes portadores de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal (gastrite autoimune; doenças inflamatórias intestinais: doença de Crohn e colite ulcerativa; doença celíaca e enteropatia autoimune). Dessa forma, foi realizada uma revisão sistemática nas seguintes bases de dados: Pubmed, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, utilizando estratégias avançadas de busca. O gerenciamento dos dados foi feito com a utilização dos programas Microsoft Office Excel e EndNote. Foram recuperados 2868 artigos, sendo que, após a triagem de artigos duplicados e avaliação dos resumos quanto aos critérios de elegibilidade, foram selecionados 47 artigos para o desenvolvimento da revisão sistemática. Dentre os artigos selecionados, a grande maioria foi referente à colite ulcerativa, apresentando 81,08 % com desfecho benéfico quanto ao uso de probióticos; já referente à doença de Crohn, apenas 55,56 % apresentaram desfecho positivo. Referente à doença celíaca, 85,71 % demonstraram efeito benéfico no uso de probióticos. Não foram selecionados artigos referentes à gastrite autoimune e nem à enteropatia autoimune. Após avaliação dos artigos, sugere-se que a intervenção com probióticos apresente benefícios no tratamento da doença celíaca, juntamente à dieta livre de glúten. Já referente às Doenças inflamatórias intestinais (DII), sugere-se que a ingestão de probióticos também apresente benefícios em pacientes com colite ulcerativa. No entanto, não é possível concluir o efeito benéfico no uso de probióticos na doença de Crohn.

Palavras chaves: Probióticos, inflamação, microbiota intestinal, imunomodulação.

THE USE OF PROBIOTICS IN GASTROINTESTINAL AUTOIMMUNE DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Probiotics affect the intestinal microbiota, stimulating immunological and non-immunological mechanisms of the intestinal mucosa through antagonism with a potential pathogen. In autoimmune diseases, the immune system attacks and harms the body itself, and many of these diseases affect the gastrointestinal system. The objective of this work was to evaluate the use of probiotic bacteria in the treatment of autoimmune diseases through a systematic review of in vivo studies conducted in patients with autoimmune diseases of the gastrointestinal system (autoimmune gastritis; inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis; celiac disease and autoimmune enteropathy). Thus, a systematic review was carried out in the following databases: Pubmed, Cochrane Library, Scopus and Web of Science using advanced search strategies. Data management was performed using Microsoft Office Excel and EndNote. 2868 articles were retrieved, and after screening duplicate articles and evaluating the abstracts regarding the eligibility criteria, 47 articles were selected for the development of the systematic review. Among the selected articles, the majority were related to ulcerative colitis, with 81.08% with a beneficial outcome regarding the use of probiotics, whereas with Crohn's disease, only 55.56% had a positive outcome. Regarding celiac disease, 85.71% demonstrate a beneficial effect in the use of probiotics. No articles were selected regarding autoimmune gastritis and autoimmune enteropathy. After evaluating the articles, it is suggested that the intervention with probiotics has benefits in the treatment of celiac disease along with a gluten-free diet. Regarding IBDs, it is suggested that the ingestion of probiotics also has benefits in patients with ulcerative colitis, however, it is not possible to conclude the beneficial effect in the use of probiotics in Crohn's disease.

Keywords: Probiotics, inflammation, intestinal microbiota, immunomodulation

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 Objetivo Geral	2
2.2 Objetivos Específicos	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1 Microbiota intestinal	3
3.2 Probióticos	3
3.2.1 Principais efeitos probióticos	7
3.3 Doenças autoimunes gastrointestinais.....	11
3.2.1 Gastrite autoimune.....	12
3.2.2 Doenças inflamatórias intestinais.....	12
3.2.3 Doença celíaca	14
3.2.4 Enteropatia autoimune.....	15
3.4 Tratamento das Doenças autoimunes gastrointestinais.....	15
4. Capítulo 1	17
RESUMO.....	17
1 INTRODUÇÃO	19
2. METODOLOGIA.....	21
2.1 Delineamento da pesquisa.....	21
2.2 Busca e seleção de artigos	22
2.3 Critérios de seleção	22
2.4 Triagem e extração de dados	23
3. RESULTADOS	23
4. DISCUSSÃO	25
4.1 Doença Celíaca.....	25
4.2 Doença Inflamatória Intestinal.....	28
4.2.1 Colite ulcerativa	29
4.2.2 Doença de Crohn.....	32

5. CONCLUSÕES	34
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
8. ANEXOS	45
8.1 Anexo 1.....	45
8.2 Anexo 2.....	50
8.3 Anexo 3.....	53
8.4 Anexo 4.....	67
8.5 Anexo 5.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Requisitos mínimos para uso de probióticos em alimentos.....	06
Tabela 2.	Mecanismos de ação de probióticos: benefícios imunológicos e não- imunológicos.....	10
Tabela 3.	Características que diferem entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.....	13
Tabela 4.	Quantidade de artigos selecionados por doenças	24

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Tecido linfoide associado ao intestino e sua interação e 10
ativação com probióticos e microbiota intestinal.....
- Figura 2 Fluxograma da seleção de estudos para revisão sistemática.... 24

1. INTRODUÇÃO

Os probióticos são micro-organismos vivos que, em quantidades suficientes e consumidos regularmente, devem produzir efeito benéfico à saúde, além de efeitos nutricionais que beneficiam o equilíbrio da microbiota do hospedeiro.

A microbiota intestinal é composta por inúmeras colônias de micro-organismos que interagem com o hospedeiro, desempenhando um papel fundamental na manutenção da saúde, mas também, quando não estiver regulada, pode desencadear algum processo patológico.

Os probióticos apresentam efeitos importantes no metabolismo e na fisiologia do hospedeiro, pois fazem interação com o ambiente e também são metabolicamente ativos. Os probióticos, além dos efeitos já bem conhecidos quanto à regulação da microbiota intestinal, possuem efeitos benéficos sobre as inflamações intestinais, geralmente associados à secreção de produtos bacterianos, inibição de crescimento de patógenos, modulação da resposta imune do epitélio intestinal e de células imunes da mucosa.

Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o próprio organismo, sendo que, muitas dessas doenças, acometem o sistema gastrointestinal, como gastrite autoimune, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), doença celíaca e enteropatia autoimune.

O tratamento dessas doenças, geralmente, é a fim de melhorar os sintomas e a inflamação ocasionada por elas; reduzir as complicações e manter a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, são doenças para as quais ainda não há tratamento eficaz para um processo de remissão e cura total.

A eficácia terapêutica com probióticos para as doenças autoimunes gastrointestinais é promissora, tendo em vista que os probióticos proporcionam efeitos benéficos referentes a diversos aspectos relacionados a essas doenças, como restauração da microbiota intestinal, redução da inflamação e regulação do sistema imune, sendo necessário aprofundamento nas pesquisas quanto ao uso dos probióticos no tratamento dessas enfermidades.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática a partir de estudos clínicos randomizados *in vivo* que reúnam evidências sobre a eficácia terapêutica do uso de bactérias probióticas no tratamento de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir as evidências clínicas no uso de bactérias probióticas no tratamento das doenças autoimunes do sistema gastrointestinal (gastrite autoimune, doença inflamatórias intestinais: doença de Crohn e colite ulcerativa; doença celíaca e enteropatia autoimune);
- Avaliar o mecanismo de ação das bactérias probióticas nessas doenças;
- Avaliar a eficácia do uso de bactérias probióticas no tratamento das doenças autoimunes do sistema gastrointestinal.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal humano abriga uma diversidade de micro-organismos, cuja composição varia ao longo deste e também entre a mucosa e o lúmen intestinal. Esse conjunto de micro-organismos é denominado microbiota intestinal e sofre alteração a todo o momento, o que é decorrente de diversos fatores, como alimentação, doença, genética, além de explicar o fato de cada indivíduo apresentar uma microbiota única (BADARÓ et al, 2008).

A população de micro-organismo e atividade metabólica se concentra no intestino grosso, sendo ainda pouco conhecida, mas possui um papel importante no organismo, relacionado à saúde e à nutrição humana (BADARÓ et al, 2008).

Sabe-se que a microbiota intestinal apresenta uma relação muito próxima com o hospedeiro, contribuindo, assim, para a normalidade da fisiologia humana. Ela pode promover uma barreira para a colonização de patógenos, estimular o sistema imune e também sintetizar vitaminas e outras substâncias benéficas para o organismo. Fatores ambientais podem desequilibrar essa microbiota, interrompendo a sua relação com o hospedeiro e mudando-a de uma condição de homeostase para um perfil associado à doença (CANDELA, et al, 2012).

Essa relação existente entre a microbiota intestinal e a saúde do hospedeiro é um dos fatores que despertam o interesse em pesquisas e o desenvolvimento de alimentos ou medicamentos, incluindo probióticos que possam modificar a microbiota, promovendo melhoria da imunidade da mucosa, permeabilidade intestinal e também síntese de substâncias que possam atuar contra possíveis patógenos (BADARÓ et al, 2008).

3.2 PROBIÓTICOS

O termo probiótico é conhecido desde o início do século XX; foi, inicialmente, introduzido por Lilly e Stillwell, em 1965, como “fatores de origem microbiológica que estimulam o crescimento de outros micro-organismos”. Após esse período, ocorreram outras definições para o termo, como, em 1974, Parker definiu-o como sendo organismos ou substâncias que contribuem para o equilíbrio microbiano intestinal. Além disso, em 1989, Roy Fuller apresentou a ideia de que esses micro-organismos promovem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro (RUIZ, 2017).

Atualmente, a legislação brasileira define probióticos como sendo micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do indivíduo (BRASIL, 2018a). Essa mesma definição também é adotada pela Organização das Nações Unidas, para Agricultura e Alimentação (FAO) e para a Organização Mundial de Saúde (WHO) (FAO; WHO, 2001).

Os probióticos, geralmente, são bactérias anaeróbicas gram-positivas e, em sua maioria, são produtoras de ácido láctico, como *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Lactococcus*. Nesse grupo, também se incluem as bifidobactérias, que se assemelham em características funcionais e bioquímicas. Esses micro-organismos compõem um importante percentual na microbiota intestinal. Também existem alguns micro-organismos probióticos não bacterianos, como algumas espécies de leveduras, tendo como exemplo as do gênero *Saccharomyces* (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Dentro dos probióticos mais estudados, estão as Bifidobactérias e os *Lactobacillus*, sendo que, dentre suas características mais importantes e comuns, estão o crescimento rápido e o poder de sobrevivência ao trato gastrintestinal - devido à sua capacidade de resistir ao pH ácido e à bile e a possuírem o ácido láctico como produto final de seu metabolismo (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Para garantir efeito continuado, os probióticos devem ser ingeridos diariamente. É conhecido que, fisiologicamente, o comportamento microbiano passa por quatro fases distintas: 1) fase lag ou adaptação; 2) fase log ou exponencial; 3) fase estacionária e 4) fase de morte. É na fase exponencial que a síntese de metabólitos acontece. Dessa forma, logo após, vem a morte. Considerando que o comportamento desses microrganismos no corpo humano segue essa lógica, têm-se aí a justificativa para a necessidade do consumo diário de probióticos (CHAVES, 2015).

A dose necessária de probiótico varia de acordo com a cepa e a forma como ela é veiculada. Embora muitos probióticos apresentem benefícios em doses de 1 a 10 bilhões de unidades formadoras de colônia (UFC), outros já se demonstram eficazes em doses menores. Por exemplo, para aliviar sintomas da síndrome de intestino irritável, a reposição de *Bifidobacterium infantis*, na dosagem de 100 milhões de UFC/dia, apresentou resultado eficaz; já outro estudo demonstrou uma eficácia na dose de 300 a 450 bilhões de UFC/dia, em uma mistura das cepas de *Streptococcus thermophilus*, três cepas de *Bifidobacterium* spp e quatro cepas de *Lactobacillus* spp. (RUIZ, 2017).

A ingestão de bactérias probióticas pode ser feitas na forma de preparações farmacêuticas, como cápsulas, pó, tabletes, e também preparações alimentícias, como iogurtes, queijos e outros alimentos fermentados. Esses tipos de produtos podem conter uma ou mais espécie de micro-organismos (KUMAR et al., 2018).

A discussão sobre a regulação de probióticos é um assunto importante entre as agências reguladoras, devido ao desafio em estabelecer regras que proporcionam segurança e eficácia aos produtos, mas sem impor barreiras desnecessárias para acesso aos probióticos e ao consumo. Também, por se tratar de micro-organismos vivos, possuem critérios muito particulares para comprovação de segurança e efeitos benéficos, além da necessidade de demonstração da identidade da linhagem (BRASIL, 2020).

Dessa forma, no recente marco regulatório para alimentos, a Anvisa publicou a Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 241/2018, a qual dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos (BRASIL, 2018).

Esse novo marco regulatório adotou uma separação entre suplementos alimentares e alimentos convencionais, incluindo aqueles sem histórico de uso ou com alegações de propriedades funcionais ou de saúde. Os suplementos alimentares reuniram, em uma única categoria, uma grande parte dos produtos enquadrados como alimentos ou até mesmo como medicamento: (a) suplementos de vitaminas e minerais; (b) substâncias bioativas e probióticos; (c) novos alimentos; (d) alimentos com alegações de propriedades funcionais; (e) suplementos para atletas; (f) complementos alimentares para gestantes e nutrizes; e (f) medicamentos específicos isentos de prescrição (BRASIL, 2020).

A tabela 1 apresenta os requisitos mínimos descritos na RDC nº 241, de 27 de julho de 2018, para o uso de probióticos em alimentos, cuja avaliação é realizada contemplando três principais elementos: a comprovação inequívoca da identidade da linhagem do micro-organismo, da sua segurança e de seu efeito benéfico (BRASIL, 2018).

Tabela 1 Requisitos mínimos para uso de probióticos em alimentos. Adaptado de BRASIL (2018).

Identidade dos probióticos	Segurança dos probióticos	Benefício do probiótico
<p>A comprovação da segurança dos probióticos e dos seus benefícios à saúde requer a caracterização e identificação inequívoca da linhagem do micro-organismo, por meio de apresentação de documentos técnicos ou estudos científicos que:</p> <p>I- identifiquem a espécie, de acordo com a nomenclatura binomial mais atual;</p> <p>II- identifiquem e caracterizem a linhagem, por meio de métodos genotípicos e fenotípicos;</p> <p>III- especifiquem a origem da linhagem; e</p> <p>comprovem o depósito da linhagem em uma coleção de cultura internacionalmente reconhecida.</p>	<p>A comprovação da segurança deve ser realizada por meio de documentos técnicos ou estudos científicos que demonstrem:</p> <p>I- histórico de uso seguro;</p> <p>II- ausência de registros de eventos adversos relevantes, obtidos a partir de estudos clínicos ou vigilância pós-uso;</p> <p>III- ausência de fatores de virulência e patogenicidade relevantes para a saúde humana;</p> <p>IV- ausência de produção de substâncias ou metabólitos que representem risco à saúde humana;</p> <p>V- ausência de resistência potencialmente transferível a antibióticos relevantes para a saúde humana; e</p> <p>VI- susceptibilidade a, pelo menos, dois antibióticos.</p> <p>Quando os probióticos não forem isolados de alimentos ou da microbiota indígena humana e não tiverem sua segurança estabelecida em nível de gênero ou espécie, a segurança deve ser comprovada por meio dos seguintes estudos:</p> <p>I- genotoxicidade e mutagenicidade;</p> <p>II - toxicidade aguda;</p> <p>III - toxicidade subcrônica;</p> <p>IV - toxicidade em longo prazo; e</p> <p>V - toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, quando a linhagem for destinada a crianças menores de três anos e gestantes.</p>	<p>A comprovação do benefício para probióticos requer demonstração da sobrevivência às condições do trato digestório humano e evidência de efeito em humanos, obtida por meio de estudos que:</p> <p>I - sejam conduzidos com a linhagem do micro-organismo;</p> <p>II - envolvam um grupo representativo da população de interesse, ou cujos resultados possam ser extrapolados para aquela de interesse;</p> <p>III - considerem a quantidade mínima sugerida para obtenção do benefício;</p> <p>IV - avaliem desfechos relevantes para o benefício alegado; e</p> <p>V - minimizem vieses e fatores que possam gerar confusão.</p>

Portanto, os produtos em forma farmacêutica destinados a indivíduos saudáveis não serão enquadrados mais como novos alimentos ou alimentos com alegação de propriedade funcional ou de saúde, e deverão seguir os critérios para suplementos alimentares. As normativas referentes a novos alimentos (Resolução nº 16/1999) e a alimentos com alegação de propriedade funcional ou de saúde (Resolução nº 19/1999) continuarão a serem aplicáveis aos alimentos convencionais, por exemplo, um pão adicionado de fibras alimentares que veicule alguma alegação de propriedade funcional ou de saúde (BRASIL, 2020).

A principal diferenciação entre um suplemento alimentar e um medicamento é a sua finalidade de uso. O suplemento alimentar tem como finalidade complementar a alimentação de pessoas saudáveis, já os medicamentos devem possuir finalidade terapêutica ou medicamentosa comprovada (BRASIL, 2020).

A regulamentação específica para medicamentos probióticos é RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003. Essa norma define medicamento probiótico como aquele que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas, por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas, ou por outro mecanismo de ação (BRASIL, 2003).

Logurtes e bebidas lácteas fermentadas são produtos de competência do Ministério da Agricultura e Abastecimento (MAPA). Da mesma forma que probióticos utilizados em suplementos alimentares, as empresas devem utilizar linhagens de micro-organismos que já tenham sido avaliadas ou protocolar pedido de avaliação nos termos da RDC nº 241/2018. Portanto, a aprovação do MAPA para uso de probióticos em alimentos está condicionada à comprovação da identidade, segurança e eficácia da cepa probiótica pela Anvisa.

Além do que é englobado nas definições de probióticos e em suas exigências para uso em alimentos e medicamentos no Brasil, VANDENPLAS, HUYS e DAUBE (2015) destacam que os probióticos devem permanecer viáveis para que tenham seu efeito benéfico no hospedeiro. Esse é um dos grandes desafios do desenvolvimento tecnológico de alimentos contendo probióticos.

Há características importantes que os micro-organismos probióticos devem apresentar para que sejam utilizados em preparações probióticas, dentre elas estão: a capacidade de produção deles em larga escala e de maneira viável; serem armazenados e manterem sua viabilidade até o momento do uso; apresentarem condições para permanecerem no ambiente intestinal (PANCHENIAK, 2005).

3.2.1 Principais efeitos probióticos

Probióticos interagem com ambiente e são metabolicamente ativos, assim exercem papel importante no metabolismo e na fisiologia do hospedeiro. Embora em baixas concentrações, os probióticos são capazes de sintetizar nutrientes, como ácido fólico, niacina, riboflavina e vitaminas B6 e B12. Outra ação importante dos probióticos é sobre a digestão e o metabolismo de macronutrientes na dieta, protegendo a enzima lactase da acidez gástrica e auxiliando a sua liberação em função da atuação da bile,

podendo ser interessantes em pacientes portadores de intolerância à lactose (RUIZ, 2017).

Os probióticos podem conferir muitos efeitos benéficos à saúde, e, portanto, muito estudo para se elucidar esses efeitos no tratamento de doenças vêm sendo publicados. Uma grande parte dos estudos com probióticos é referente a tratamento e profilaxia de doenças gastrointestinais, como o estudo de Francavilla e colaboradores (2012), o qual demonstrou a eficácia no tratamento adjuvante da diarreia aguda em crianças, por meio da ingestão de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, proporcionando uma redução da frequência e duração da doença.

Outro estudo também realizado com *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 demonstrou que a administração diária desse probiótico parece ser segura em bebês recém-nascidos com cólicas, sugerindo uma resolução do problema em até três semanas (FATHEREE, et al, 2017).

Estudos também sugerem efeitos benéficos no tratamento da síndrome do intestino irritado (SII), doença comum na área de gastroenterologia, caracterizada por provocar sintomas como dor abdominal crônica ou recorrente, inchaço e alteração e consistência das fezes. De acordo com Agrawal, et al., 2008, o consumo diário de leite fermentado contendo *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, entre mulheres de 20 a 69 anos – se comparado ao produto não fermentado (grupo controle) – reduziu a distensão abdominal em pacientes com SII, bem como acelerou o trânsito dos intestinos delgado e grosso.

Um estudo com ratos comparou tratamentos probióticos para a redução da dor visceral, durante a distensão colorretal, e demonstrou que o tratamento de duas semanas com formulação probiótica, combinado com *Lactobacillus helveticus* R0053 e *Bifidobacterium longum* R0175, reduziu a hipersensibilidade visceral induzida por estresse crônico, em resposta à distensão colorretal, concluindo que a combinação foi mais eficaz que o probiótico administrado isoladamente (AIT-BELGNAOUI et al., 2018).

Além dos estudos relacionados a doenças do trato gastrointestinal, vêm sendo publicados estudos referentes a outras patologias. Bernini et al. (2016) realizaram um estudo com objetivo de avaliar o efeito do consumo de leite com *Bifidobacterium lactis* HN019, em parâmetros clássicos da síndrome metabólica e outros fatores de risco de doenças cardiovasculares. O estudo foi conduzido com 51 indivíduos com síndrome

metabólica, os quais foram divididos em grupos de controle, sendo que cada grupo consumiu leite fermentado por 45 dias.

O resultado desse estudo demonstrou que o consumo de 80 mL diário de leite fermentado com 2.72×10^{10} UFC teve uma redução significativa no IMC, no colesterol total e na lipoproteína de baixa densidade, em comparação a grupos controle. Além disso, apresentou também redução nos fatores necrose tumoral alfa e interleucina 6 (citocinas pró-inflamatórias). Dessa forma, esses achados demonstraram efeitos benéficos do *B. lactis* na redução de obesidade, de lipídios no sangue, e de algumas citocinas pró-inflamatórias que podem reduzir o risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica (BERNINI, et al., 2016).

Martinez et al. (2009) demonstraram um efeito benéfico na redução da resposta alérgica em crianças com um consumo diário de *Lactobacillus gasei* CECT5714 e *Lactobacillus coryniformis* CECT5711, possivelmente relacionado à alteração de parâmetros do sistema imunológico, como redução da IgE no plasma e aumento das células T reguladoras. Outros estudos também apresentam efeitos em modulação no sistema imunológico, que podem ser benéficos no tratamento de doenças, como diabetes, doença celíaca, rinite alérgica (UUSITALO, et al 2016; FRISULO, et al 2009; SINGH, et. al 2013).

Também, referente à atuação no sistema imunológico, o estudo de d'Ettorre, et al (2015) demonstrou que pacientes portadores de HIV com suplementação probiótica podem ter uma melhora da imunidade do trato gastrointestinal, mitigando possíveis sequelas inflamatórias que são causadas pela infecção pelo HIV.

Sabe-se que os probióticos afetam benéficamente o ecossistema intestinal, estimulando os mecanismos imunológicos e não imunológicos da mucosa intestinal, por meio de um antagonismo com os patógenos potenciais. A Tabela 02 demonstra os benefícios imunológicos e não imunológicos dos probióticos.

Tabela 2 Mecanismos de ação de probióticos e seus benefícios imunológicos e não imunológicos. Adaptado de RUIZ (2017).

Benefícios imunológicos		Ativam os macrófagos, aumentando a função apresentadora de antígenos aos linfócitos T. Aumentam a produção de imunoglobulina A (IgA) secretória, tanto local como sistematicamente. Modulam o perfil de citocinas. Induzem a diminuição da resposta aos antígenos dos alimentos.
Benefícios não imunológicos	não	Auxiliam a digestão dos macronutrientes. Melhoram a função de barreira intestinal. Estimulam a produção epitelial de mucina. Competem com os patógenos pelos nutrientes e sítios de adesão. Alteram o pH local para criar um ambiente desfavorável aos patógenos e favoráveis a sua própria proliferação. Produzem bacteriocinas, que destroem patógenos. Modificam o padrão de toxinas de origem patogênica

Então, segue abaixo uma figura demonstrando a complexidade do tecido linfóide associado ao intestino e sua interação e ativação com probióticos e microbiota intestinal:

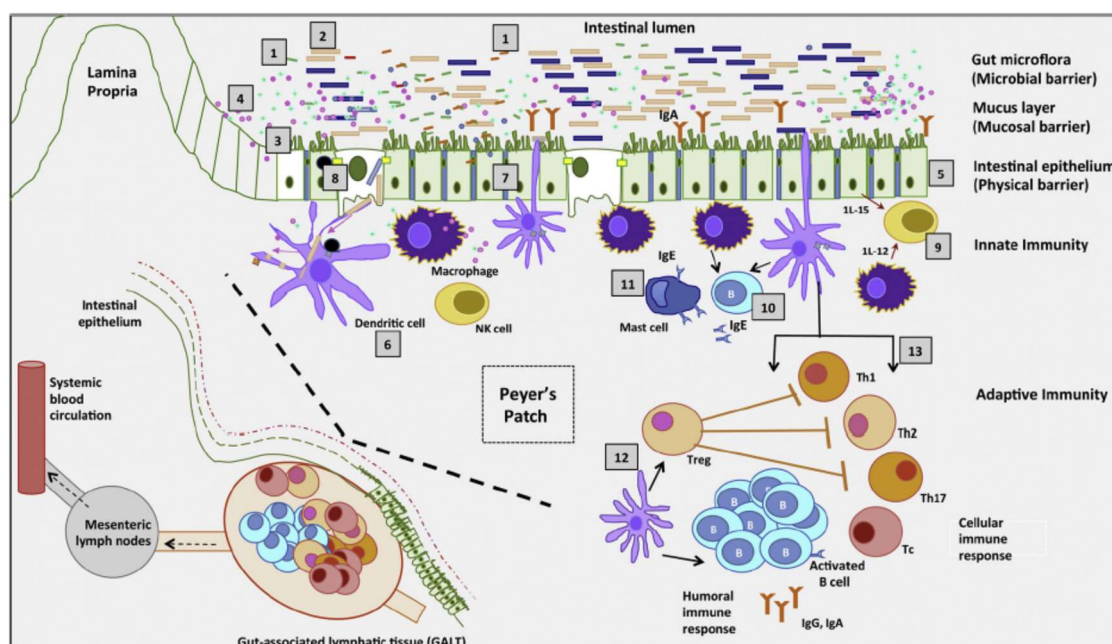


Figura 1 Tecido linfóide associado ao intestino (GALT - gut associated lymphoid tissue) e sua interação e ativação com probióticos e microbiota intestinal. Fonte: DARGAHI et al. (2019).

Conforme apresentado na figura 1, a microbiota probiótica e a comensal (1) desempenham colaborativamente a função de barreira e competem com os patógenos microbianos (2) por nutrientes e adesão à superfície epitelial (3). A secreção de mucina pelas células calciformes, que são responsáveis por proteger a barreira da mucosa, é estimulada pelos probióticos. Peptídeos antimicrobianos (4) dos

probióticos têm efeitos antagônicos contra patógenos. A indução de células epiteliais da mucosa (5) para secretar defensinas também pode ser uma ação destas. Células dendríticas (DCs) (6), produtos bacterianos da endocitose, vão estendendo-se para o lúmen entérico por meio de junções epiteliais estreitas (7) ou via trânsito bacteriano através das células M (8) ou via pinocitose de probióticos/microflora por células epiteliais (5) (DARGAHI et al., 2019).

A resposta imune inata (células *natural killer* (NK)) é desencadeada pela interleucina 12 (IL-12) secretada por macrófagos / DCs e interleucina 15 (IL-15) por células epiteliais (9). A ativação da resposta imune a patógenos extracelulares via células B é por macrófagos / DCs e secretam imunoglobulina E (IgE) (10), que estimulam os mastócitos (11), contribuindo para a imunidade inata (DARGAHI et al., 2019).

Respostas imunes adaptativas são desencadeadas por DCs, macrófagos e células epiteliais que processam e apresentam probióticos que estimulam células T reguladoras (Treg) (12) e citocinas tolerogênicas de TGF β , IL-10, levando à supressão da secreção de IgA e do auxiliar T efector (Th) -1, Th2, Th17 e a respostas de células T (Tc) citotóxicas (13). Se os patógenos ultrapassam a barreira epitelial, peptídeos patogênicos apresentados por DC / macrófagos desencadeiam uma série de respostas imunes; Respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias Th2 e Th17, que podem levar à patogenicidade do sistema imunológico, como inflamação, reações alérgicas, doenças autoimunes e câncer (DARGAHI et al., 2019).

A suplementação com probióticos pode modular tais distúrbios vinculados a essas respostas imunológicas. Sendo assim, os probióticos conferem uma série de benefícios nas atividades da barreira epitelial e nas respostas subsequentes dos sistemas imune e GALT da mucosa subjacente (DARGAHI et al., 2019).

3.3 DOENÇAS AUTOIMUNES GASTROINTESTINAIS

Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o próprio organismo. Há doenças autoimunes com respostas imunológicas associadas a um determinado órgão ou tecido e outras envolvendo diversos sistemas do organismo humano. Muitas doenças autoimunes acometem o sistema gastrointestinal, como gastrite autoimune, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), doença celíaca e enteropatia autoimune (MITCHELL et al., 2017).

3.2.1 Gastrite autoimune

A gastrite autoimune é uma doença inflamatória crônica com destruição das células parietais do corpo e do fundo do estômago. É importante notar que a gastrite atrófica crônica não é um sinônimo de gastrite autoimune, visto que a atrofia da mucosa é consequência de alguma doença inflamatória, que pode ser gastrite por *Helicobacter pylori* ou uma gastrite autoimune (KULNIGG-DABSCH, 2016).

O principal mecanismo patogênico dessa doença é a destruição autoimune mediada por linfócitos T CD4+ das células parietais. A citotoxicidade das células parietais leva a uma secreção defeituosa de ácido gástrico que deflagra hipergastrinemia e hiperplasia antral das células G. A reduzida produção do fator intrínseco impede a absorção de vitamina B12 ocasionando anemia perniciosa (MITCHELL et al., 2017).

Os indivíduos com a doença apresentam sintomas de anemia, deficiência da vitamina B12, podendo também manifestar glossite atrófica, má absorção, neuropatia periférica, lesões na medula espinal e disfunção cerebral. Há fortes indícios de que há uma base genética para a doença, e, em geral, ela está associada a demais doenças autoimunes, como diabetes e doença de Addison (MITCHELL et al., 2017).

3.2.2 Doenças inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo Doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCUI), são condições crônicas inflamatórias do trato gastrointestinal. A DC e RCUI apresentam características patológicas e clínicas distintas (SCHÖLMERICH, 1996).

Na tabela 3, são apresentadas as principais características macroscópicas, microscópicas e clínicas que diferenciam a doença de Crohn da colite ulcerativa.

Tabela 3 Características que diferem a doença de Crohn da colite ulcerativa. Adaptado de (MITCHELL et al., 2017)

Característica	DC	RCUI
Macroscópica		
Região intestinal	Íleo ± cólon	Cólon somente
Distribuição	Lesões salteadas	Difusa
Estrangulamento	Sim	Rara
Aparência da parede	Espessa	Fina
Microscópica		
Inflamação	Transmural	Limitada à mucosa
Pseudopólipos	Moderados	Marcados
Úlceras	Profundas, do tipo faca	Superficial, de base ampla
Reação linfoide	Acentuada	Moderada
Fibrose	Acentuada	De leve a nenhuma
Serosite	Acentuada	De leve a nenhuma
Granulomas	Sim (aproximadamente 35 %)	Não
Fistulas e seios	Sim	Não
Clínica		
Fístula perianal	Sim (na doença colônica)	Não
Má absorção de gordura e vitamina	Sim	Não
Potencial maligno	Com envolvimento colônico	Sim
Recorrência após cirurgia	Comum	Não
Megacólon tóxico	Não	Sim

Essas doenças geralmente resultam de combinação de defeitos nas interações do hospedeiro com a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal e imunidade aberrante da mucosa. A DII é mais comum em mulheres, prevalecendo na adolescência e estendendo-se até os 20 anos (MITCHELL et al., 2017).

3.2.2.1 Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, crônica, debilitante, com uma etiologia não totalmente esclarecida. Porém, em indivíduos geneticamente susceptíveis a ela, uma resposta imune ambiental contra agentes microbianos pode estar envolvida no desenvolvimento da inflamação associada a essa enfermidade (CARTER, et al, 2004).

A doença apresenta crises com sintomas, como dor abdominal, febre e sinais clínicos de obstrução intestinal ou diarreia com sangue e/ ou muco, e também períodos assintomáticos que podem durar de semanas a meses (BAUMGART; SANDBORN, 2012; MITCHELL et al., 2017).

A prevalência e a incidência da doença em países desenvolvidos são de 50:100.000 e 5:100.000. Em estudo feito no estado de São Paulo, encontraram-se,

como estimativa de prevalência da doença, 14,8 casos por 100.000 habitantes (VICTORIA; SASSAKI; NUNES, 2009).

O tratamento da doença é complexo, devendo ser considerado o local (ileal, colon, outros), o padrão (inflamatório, estreitamento, fistulação) e a atividade da doença. A recomendação apresentada nas Diretrizes para o manejo da doença inflamatória intestinal é que o tratamento inicial para DC ileal ou ileocolônico seja feito com mesalazina, corticoesteróides, terapia nutricional ou até cirurgia (Carter, Lobo e Travis (CARTER; LOBO; TRAVIS, 2004)).

Para pacientes com recaídas com frequência maior que uma vez ao ano, é recomendada a imunomodulação com azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato, pois, nesses casos, os esteróides são retirados (CARTER; LOBO; TRAVIS, 2004).

3.2.2.2 Colite ulcerativa

A colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCUI) é uma doença inflamatória intestinal, a qual apresenta sintomas típicos, como diarreia com sangue e mucosa e dor abdominal caracterizada por períodos de recidiva e remissão (MITCHELL et al., 2017). Apesar da sua patogênese não estar totalmente definida, acredita-se que ela seja acionada por resposta imunes a antígenos no lúmen intestinal, como as bactérias comensais (MIZOGUCHI A, MIZOGUCHI E, BHAN AK., 2003).

O tratamento padrão inicial da RCUI é feito com corticosteróides e anti-inflamatórios, como mesalazina, juntamente à terapia para redução de sintomas e de agentes antidiarreicos e à reidratação, sendo que não há comprovações de que essas medidas controlem o curso clínico da doença (LANGAN, et al, 2007).

Um fato importante a ser considerado nos estudos é que já se tem o conhecimento de que há uma alteração na microbiota intestinal, em indivíduos com RCUI, em comparação aos indivíduos saudáveis, portanto, os probióticos são considerados potencial auxílio nas terapias convencionais para a doença (CUMMINGS, et al, 2003).

3.2.3 Doença celíaca

A doença celíaca é uma doença crônica do intestino delgado que é desencadeada pela reação imune ao glúten ou a prolaminas relacionadas a indivíduos geneticamente susceptível. A doença celíaca é mediada por células T, envolvendo as células T CD4 e CD8 contra os peptídeos de gliadina, bem como a produção de

células reguladoras T e natural killer (NK). A patologia é caracterizada por um dano na mucosa intestinal devido à consequência da resposta imunológica das proteínas no sistema do intestino delgado (LUNDIN, et al, 1995; SCHUPPAN, et al, 2005).

Atualmente, o tratamento para a doença e a redução dos sintomas ou do agravamento dela se dá por meio da dieta livre de glúten, sendo que a aderência a essa restrição da ingestão de glúten é importante para uma remissão clínica e também histológica, para a redução de complicações e para a melhoria na qualidade de vida do paciente. Mesmo sabendo da importância da dieta, há dificuldades em sua adesão, bem como os pacientes que a aderem sofrem o risco de uma ingestão nutricional desequilibrada (NACHMAN, et al, 2009; QUAGLIARIELLO, et al, 2016).

3.2.4 Enteropatia autoimune

A enteropatia autoimune é condição rara caracterizada por uma diarreia intratável, por mudanças histológicas em biopsia do intestino delgado e por falha na resposta à dieta. Essa doença é mais comum em crianças com até 6 meses, podendo também ser encontrada em adultos (MANUSCRIPT, 2014).

Trata-se de um distúrbio ligado ao X das crianças, caracterizado por diarreia persistente autoimune. Uma forma familiar grave deve-se a mutações germinativas no gene FOXP3e à transcrição de fatores responsáveis para a diferenciação dos linfócitos TCD4+ (MITCHELL et al., 2017).

Os pacientes acometidos por essa doença, geralmente, requerem um suporte nutricional e também terapia com imunossuppressores. Médicos devem suspeitar de uma enteropatia autoimune em pacientes que têm doença celíaca, mas que falham no que tange à dieta estrita e sem glúten (MANUSCRIPT, 2014).

3.4 TRATAMENTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES GASTROINTESTINAIS

O tratamento da maioria dessas doenças autoimunes do sistema gastrointestinal geralmente consiste em controle de alimentação associado a terapia farmacológica para redução da inflamação e melhoria clínica do paciente.

Em alguns tratamentos, como da doença de Crohn, além do tratamento farmacológico, que é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, pode ser necessário tratamento cirúrgico para tratar obstruções,

complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (FERREIRA, 2010).

Os probióticos possuem efeito benéfico nas inflamações intestinais, tendo como principais mecanismos relacionados: secreção de produtos antibacterianos e decomposição de antígenos luminiais patogênicos, inibição de crescimento de patógenos, aumento das junções epiteliais e modificação da permeabilidade intestinal, modulação da resposta imune do epitélio intestinal e das células imunes da mucosa (FERREIRA, 2010).

Além dos efeitos benéficos de probióticos especificamente nas inflamações intestinais, já existem evidências de que os probióticos alteram respostas imunes e também aumentam a tolerância imunológica em modelos animais e humanos. Portanto, o uso de probióticos pode manter ou restaurar o equilíbrio imunológico, e, assim, prevenir ou tratar doenças. O mecanismo pelo qual os probióticos afetam a saúde do organismo é multifatorial e ainda vem sendo discutido e abordado em diversos assuntos (DARGAHI et al., 2019).

Ainda, de acordo com Dargahi et al. (2019), atualmente, a evidência mais predominante sobre efeito dos probióticos no sistema imunológico é que estes modulam diferencialmente as respostas imunes celulares (Th1, Th2, Th17, Treg, Tc) e humorais (células B) específicas para as cepas probióticas e para a fisiopatologia da doença. No entanto, ainda há delicados pontos de discussão relacionados à elucidação de todo o mecanismo de ação, à viabilidade das cepas probióticas e à concentração de células necessárias para que o efeito benéfico na utilização de probióticos seja observado.

Diante das evidências científicas de efeitos relacionados à regulação da microbiota intestinal, redução da inflamação intestinal e à imunomodulação, é necessário um aprofundamento nas pesquisas quanto aos possíveis mecanismos de ação e aos efeitos terapêuticos nas doenças autoimunes, especialmente, as relacionadas ao sistema gastrointestinal.

4. CAPÍTULO 1

USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES GASTROINTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE USE OF PROBIOTICS IN GASTROINTESTINAL AUTOIMMUNE DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

RESUMO

Os probióticos afetam benéficamente a microbiota intestinal, estimulando os mecanismos imunológicos e não imunológicos da mucosa intestinal, por meio de um antagonismo com os patógenos potenciais. Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o próprio organismo, sendo que muitas dessas doenças afetam o sistema gastrointestinal. O objetivo deste trabalho foi avaliar o uso de bactérias probióticas no tratamento de doenças autoimunes, por meio de uma revisão sistemática em estudos in vivo, conduzidos em pacientes portadores de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal (gastrite autoimune; doenças inflamatórias intestinais: doença de Crohn e colite ulcerativa; doença celíaca e enteropatia autoimune). Dessa forma, foi realizada uma revisão sistemática nas seguintes bases de dados: Pubmed, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, utilizando estratégias avançadas de busca. O gerenciamento dos dados foi feito com a utilização dos programas Microsoft Office Excel e EndNote. Foram recuperados 2868 artigos, sendo que, após a triagem de artigos duplicados e avaliação dos resumos quanto aos critérios de elegibilidade, foram selecionados 47 artigos para o desenvolvimento da revisão sistemática. Dentre os artigos selecionados, a grande maioria foi referente à colite ulcerativa, apresentando 81,08 % com desfecho benéfico quanto ao uso de probióticos; já referente à doença de Crohn, apenas 55,56 % apresentaram desfecho positivo. Referente à doença celíaca, 85,71 % demonstraram efeito benéfico no uso de probióticos. Não foram selecionados artigos referentes à gastrite autoimune e nem à enteropatia autoimune. Após avaliação dos artigos, sugere-se que a intervenção com probióticos apresente benefícios no tratamento da doença celíaca, juntamente à dieta livre de glúten. Já referente às Doenças inflamatórias intestinais (DII), sugere-se que a ingestão de probióticos também apresente benefícios em pacientes com colite ulcerativa. No entanto, não é possível concluir o efeito benéfico no uso de probióticos na doença de Crohn.

Palavras chaves: Probióticos, inflamação, microbiota intestinal, imunomodulação.

ABSTRACT

Probiotics affect the intestinal microbiota, stimulating immunological and non-immunological mechanisms of the intestinal mucosa through antagonism with a potential pathogen. In autoimmune diseases, the immune system attacks and harms the body itself, and many of these diseases affect the gastrointestinal system. The objective of this work was to evaluate the use of probiotic bacteria in the treatment of autoimmune diseases through a systematic review of in vivo studies conducted in patients with autoimmune diseases of the gastrointestinal system (autoimmune gastritis; inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis; celiac disease and autoimmune enteropathy). Thus, a systematic review was carried out in the following databases: Pubmed, Cochrane Library, Scopus and Web of Science using advanced search strategies. Data management was performed using Microsoft Office Excel and EndNote. 2868 articles were retrieved, and after screening duplicate articles and evaluating the abstracts regarding the eligibility criteria, 47 articles were selected for the development of the systematic review. Among the selected articles, the majority were related to ulcerative colitis, with 81.08% with a beneficial outcome regarding the use of probiotics, whereas with Crohn's disease, only 55.56% had a positive outcome. Regarding celiac disease, 85.71% demonstrate a beneficial effect in the use of probiotics. No articles were selected regarding autoimmune gastritis and autoimmune enteropathy. After evaluating the articles, it is suggested that the intervention with probiotics has benefits in the treatment of celiac disease along with a gluten-free diet. Regarding IBDs, it is suggested that the ingestion of probiotics also has benefits in patients with ulcerative colitis, however, it is not possible to conclude the beneficial effect in the use of probiotics in Crohn's disease.

Keywords: Probiotics, inflammation, intestinal microbiota, immunomodulation

1 INTRODUÇÃO

Probióticos são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do indivíduo (BRASIL, 2018; FAO; WHO, 2001). Os probióticos interagem com ambiente e são metabolicamente ativos, assim, exercem papel importante no metabolismo e na fisiologia do hospedeiro. Embora em baixas concentrações, os probióticos são capazes de sintetizar nutrientes, como ácido fólico, niacina, riboflavina e vitaminas B6 e B12. (RUIZ, 2017).

A microbiota intestinal apresenta uma relação muito próxima ao hospedeiro, contribuindo assim para a normalidade da fisiologia humana. Isso pode promover uma barreira para a colonização de patógenos, estimular o sistema imune e também sintetizar vitaminas e outras substâncias benéficas para o organismo. Fatores ambientais podem desequilibrar essa microbiota, interrompendo essa relação com o hospedeiro e mudando de uma condição de homeostase para um perfil associada à doença (CANDELA, et al, 2012).

Sabe-se que os probióticos afetam benéficamente a microbiota intestinal, estimulando os mecanismos imunológicos, como modulação de citocinas e não imunológicos da mucosa intestinal, por meio de um antagonismo com os patógenos potenciais (RUIZ, 2017).

Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o próprio organismo. Há doenças autoimunes com respostas imunológicas associadas a um determinado órgão ou tecido, e há outras que envolvem diversos sistemas do organismo humano. Muitas doenças autoimunes acometem o sistema gastrointestinal, como gastrite autoimune, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), doença celíaca e enteropatia autoimune (MITCHELL et al., 2017).

A doença celíaca é uma doença crônica do intestino delgado, desencadeada pela reação imune ao glúten ou a prolaminas relacionadas em indivíduos geneticamente susceptível. A doença celíaca é mediada por células T, envolvendo as células T CD4 e CD8 contra os peptídeos de gliadina, bem como a produção de células reguladoras T e natural killer (NK). A patologia é caracterizada por um dano na mucosa intestinal, devido à consequência da resposta imunológica das proteínas no sistema do intestino delgado (LUNDIN, et al, 1995; SCHUPPAN, et al, 2005).

Atualmente, o tratamento para a doença e redução dos sintomas ou o agravamento dela ocorre por meio da dieta livre de glúten, sendo que a aderência a

essa restrição da ingestão de glúten é importante para uma remissão clínica e também histológica, para redução de complicações e para a melhoria na qualidade de vida do paciente. Mesmo sabendo da importância da dieta, há também uma dificuldade em sua adesão, bem como os pacientes sofrem o risco de uma ingestão nutricional desequilibrada (NACHMAN, et al, 2009; QUAGLIARIELLO, et al, 2016).

As doenças inflamatórias intestinais (DII) referem-se a patologias que apresentam uma inflamação intestinal crônica, sendo as principais nomeadas como doença de Crohn e colite ulcerativa (RHODES J, THOMAS G, EVANS BK, 1997). A colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCUI) é uma doença inflamatória intestinal, a qual apresenta sintomas típicos, como diarreia com sangue e mucosa e dor abdominal, caracterizada por períodos de recidiva e remissão (MITCHELL et al., 2017). Apesar da sua patogênese não estar totalmente definida, acredita que ela seja acionada por resposta imune à antígenos no lúmen intestinal, como as bactérias comensais (MIZOGUCHI A, MIZOGUCHI E, BHAN AK., 2003).

O tratamento padrão inicial da RCUI é feito com corticosteroides e anti-inflamatórios, como mesalazina, juntamente à terapia para redução de sintomas, reidratação e agentes antidiarreicos, sendo que não há comprovações de que estes controlam o curso clínico da doença (LANGAN, et al, 2007).

Um fato importante a ser considerado nos estudos é que já se tem o conhecimento de que há uma alteração na microbiota intestinal em indivíduos com RCUI, em comparação aos indivíduos saudáveis, portanto, os probióticos são considerados potencial auxílio nas terapias convencionais para a doença (CUMMINGS, et al, 2003).

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, crônica, debilitante, com uma etiologia não totalmente esclarecida. Porém, em indivíduos geneticamente susceptíveis à doença, uma resposta imune ambiental contra agentes microbianos pode estar envolvida no desenvolvimento da inflamação associada à doença (CARTER, et al, 2004).

A gastrite autoimune é uma doença inflamatória crônica com destruição das células parietais do corpo e do fundo do estômago. É importante notar que a gastrite atrófica crônica não é um sinônimo de gastrite autoimune, visto que a atrofia da mucosa é consequência de alguma doença inflamatória, que pode ser gastrite por *Helicobacter pylori* ou uma gastrite autoimune (KULNIGG-DABSCH, 2016).

A enteropatia autoimune é condição rara, caracterizada por uma diarreia intratável, por mudanças histológicas em biopsia do intestino delgado e por falha na resposta à dieta. Essa doença é mais comum em crianças com até 6 meses, podendo também ser encontrada em adultos (MANUSCRIPT, 2014).

Os probióticos possuem efeito benéfico nas inflamações intestinais, tendo como principais mecanismos relacionados: secreção de produtos antibacterianos e decomposição de antígenos luminais patogênicos; inibição de crescimento de patógenos; aumento das junções epiteliais e modificação da permeabilidade intestinal; modulação da resposta imune do epitélio intestinal e das células imunes da mucosa (FERREIRA, 2010).

Dargahi et al. (2019) demonstram em seu trabalho que os probióticos alteram respostas imunes e também aumentam a tolerância em modelos animais e humanos. Uma das abordagens para se manter ou restaurar o equilíbrio imunológico e, assim, prevenir ou tratar doenças, é pelo uso de probióticos, e essas evidências científicas vêm surgindo lentamente.

Além dos efeitos benéficos relacionados ao sistema gastrointestinal, há bactérias probióticas com diferentes efeitos imunológicos, portanto, faz-se necessário aprofundamento nas pesquisas sobre o mecanismo de ação dos probióticos para o tratamento para doenças autoimunes, especialmente, as relacionadas ao sistema gastrointestinal.

O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática, a partir de estudos clínicos randomizados *in vivo*, os quais reúnam evidências sobre a eficácia terapêutica do uso de bactérias probióticas no tratamento de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal.

2. METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática em que se utilizou a estratégia P.I.C.O.S. (**P**opulation. **I**ntervention. **C**omparision. **O**utcome. **S**tudy type) e que foi conduzida de acordo com a metodologia P.R.I.S.M.A. (**P**referred **R**eporting **I**tens for **S**ystematic **R**eviews and **M**eta **A**nalyses) (MOHER et al., 2015).

Dessa forma, o delineamento foi realizado considerando a população (P) de pacientes portadores de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal, participante de ensaios *in vivos*, a intervenção (I) foi a administração de bactérias probióticas, o controle (C) se realizou como sendo grupos sem a utilização de probióticos, e o desfecho (O, do inglês *outcome*) foi definido como efeitos benéficos na administração de probióticos no tratamento dessas doenças. Finalmente, os estudos incluídos nessa revisão foram os ensaios randomizados *in vivo*.

2.2 BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A busca sistemática foi realizada de agosto de 2019 a maio de 2020, segundo as bases de dados eletrônicas Pubmed, Cochrane Library, Scopus e Web of Science, com estratégias de busca avançadas, considerando artigos publicados nos últimos 20 anos.

As estratégias de busca foram compostas pelos termos “autoimmune gastritis”, “inflammatory bowel disease”, “crohn's disease”, “ulcerative colitis”, “celiac disease”, “autoimmune enteropathy”, “probiotics”, “randomized controlled trial”, incluindo também os termos relacionados, associados aos operadores booleanos AND ou OR, sendo ajustados de acordo com base de dados.

2.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os estudos recuperados na literatura científica, conforme as estratégias de busca indicadas, tiveram seus títulos e resumos avaliados com base nos seguintes critérios de elegibilidade:

- Estudos realizados com produtos alimentícios contendo bactérias probióticas, de forma exclusiva ou não, no tratamento de doenças autoimunes gastrointestinais (gastrite autoimune; doenças inflamatórias intestinais - doença de Crohn e Colite ulcerativa –; doença celíaca; enteropatia autoimune).

- Estudos realizados com formulações (suplementos alimentares ou medicamentos) contendo bactérias probióticas, de forma exclusiva ou não, no tratamento de doenças autoimunes gastrointestinais (gastrite autoimune; doenças inflamatórias intestinais - doença de Crohn e Colite ulcerativa-; doença celíaca; enteropatia autoimune).

Não foram incluídos, na pesquisa, estudos com probióticos não bacterianos, revisões bibliográficas, sistemáticas, meta-análises, capítulos de livro, resumos e

resumos expandidos. Também foram excluídos estudos com doenças autoimunes não elencadas e estudos *in vitro*.

2.4 TRIAGEM E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção inicial dos estudos, com base na avaliação de títulos e resumos, foi realizada pelo revisor principal. Posteriormente, os artigos selecionados serão avaliados na íntegra em seus conteúdos e, dessa forma, serão excluídos ou mantidos na revisão.

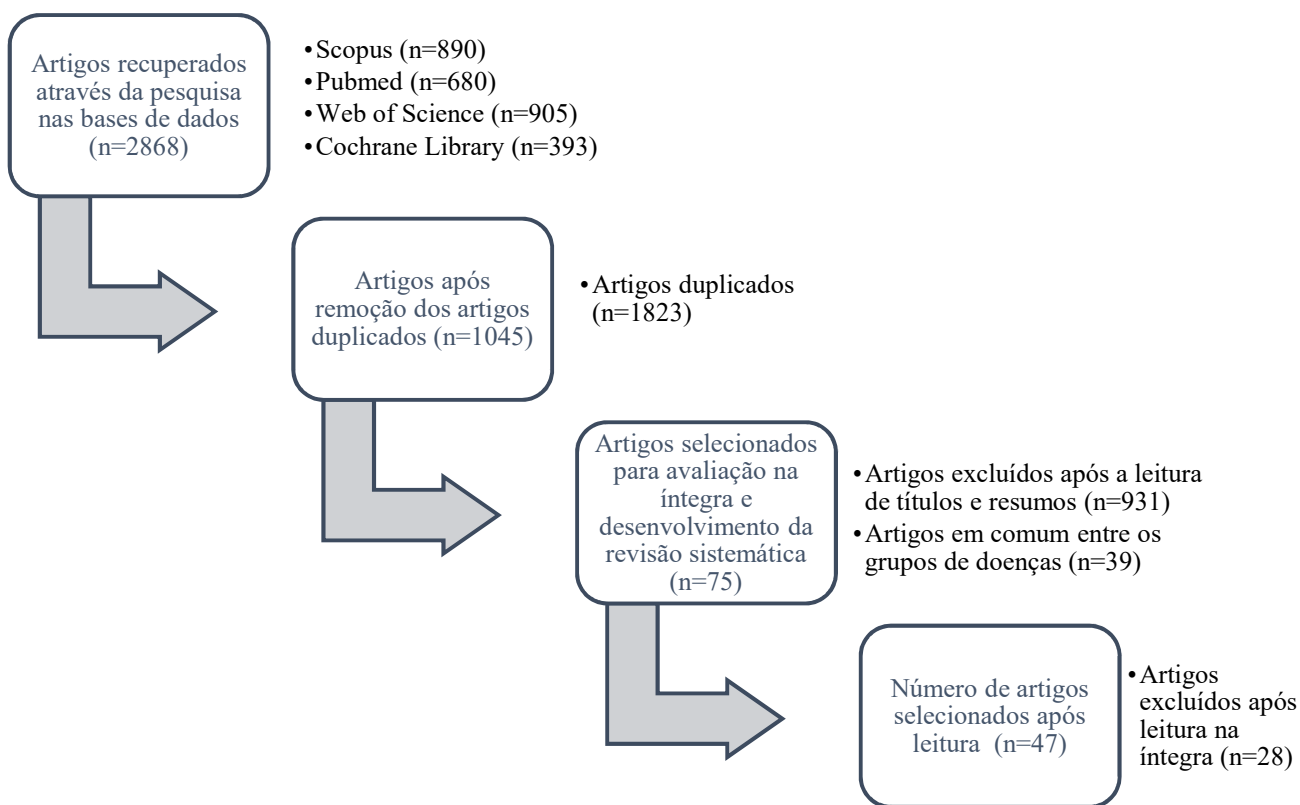
Foi utilizada a ferramenta EndNote para gerenciamento dos estudos. A extração de dados referente aos resumos dos artigos pré-selecionados foi realizada pelo revisor, com utilização do Programa Excel.

3. RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados, um total de 2868 artigos foram recuperados. Destes, 1671 foram excluídos por meio da ferramenta EndNote, devido à duplicação, sendo excluídos 152 artigos, também devido à duplicação, no momento da avaliação de título e resumo e, com isso, 1045 artigos tiveram seus títulos e resumos avaliados conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos para a pesquisa.

Nessa etapa de avaliação de títulos e resumos, 931 artigos foram excluídos e, dessa forma, 114 artigos foram selecionados para a leitura de seus conteúdos na íntegra. Visto que os artigos estavam agrupados no EndNote por tipo de doença, eles foram unificados e foram identificados mais 39 artigos em comum. Dessa forma, foram considerados um total de 75 artigos, englobando todas as doenças elencadas nessa primeira etapa de seleção para o desenvolvimento da revisão sistemática.

Na segunda etapa, após a leitura dos artigos na íntegra, foram excluídos 28 artigos que não se enquadraram integralmente nos critérios estabelecidos pela pesquisa. O fluxograma do desenvolvimento da pesquisa pode ser verificado na Figura 2.

Figura 2 Fluxograma da seleção de estudos para Revisão Sistemática

Dentre os artigos selecionados, 31 se referem a estudos realizados em pacientes com colite ulcerativa; 3 são referentes à doença de Crohn, 7, à doença celíaca; 4 à doença inflamatória intestinal e 2 artigos, à colite ulcerativa e à doença de Crohn. Não houve artigos que se enquadraram nos critérios de seleção para gastrite autoimune e enteropatia autoimune. Para detalhamento mais específico, segue a tabela 4 com o quantitativo dos estudos:

Tabela 4 Quantidade de artigos selecionados por doenças

Doença	Quantidade de estudos
Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCUI)	31
Doença de Crohn (DC)	3
Colite ulcerativa e doença de Crohn	2
Doença inflamatória intestinal (DII)	4
Doença celíaca	7

De acordo com os resultados obtidos, 37 artigos foram realizados com pacientes afetados com colite ulcerativa, considerando os 4 artigos da DII e 2 artigos realizados juntamente à doença de Crohn, sendo que 81,08% (30 artigos) deles apresentaram como desfecho algum efeito benéfico após o uso de probióticos na RCUI, 5,41% (2 artigos) apresentaram efeito equivalente à terapia medicamentosa, e 13,51% (5 artigos) não apresentaram efeito significativo na doença.

Por outro lado, referente à avaliação do desfecho dos estudos para doença de Crohn, 9 artigos foram selecionados, também considerando os 4 artigos da DII e 2 artigos realizados juntamente a RCUI, sendo que apenas 55,56 % (5 artigos) apresentaram algum efeito benéfico relacionado à doença, e 11,11 %, apenas 1 artigo específico para a doença, apresentaram efeito positivo.

Os artigos selecionados, referentes à doença celíaca, apresentaram resultados positivos na grande maioria dos estudos, sendo que 85,71 % (6 artigos) demonstraram efeitos benéficos no uso de probióticos relacionados à melhoria do estado de saúde dos pacientes, nos sintomas específicos da doença e também na modificação da microbiota intestinal e na modulação da resposta imune.

4. DISCUSSÃO

4.1 DOENÇA CELÍACA

Conforme resultados apresentados na pesquisa, a maioria dos estudos selecionados sugerem algum efeito positivo na administração de probióticos para tratamento da doença celíaca, em diversos fatores, sendo uma parte relacionada à alteração da microbiota intestinal e à melhoria da inflamação por meio da redução de citocinas inflamatórias e do efeito modulador.

A provável correlação entre a composição da microbiota intestinal e a doença celíaca vem sendo discutida, e vários estudos já demonstram benefícios envolvendo essa regulação da microbiota. Os pacientes com a doença podem desenvolver sintomas gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritado e a disbiose; sendo assim, a administração de probiótico pode auxiliar no tratamento e alívio dos sintomas (FRANCAVILLA et al., 2019).

A administração de uma mistura probiótica por 6 semanas demonstrou uma melhoria nos sintomas relacionados à síndrome do intestino irritado, em pacientes

com doença celíaca e com dieta livre de glúten, quando comparados à placebo. Dessa forma, acredita-se que parte desse efeito seja por uma modificação positiva da microbiota intestinal, a qual é demonstrada pelo aumento de bifidobactérias nas amostras de fezes dos pacientes participantes do estudo (FRANCAVILLA et al., 2019).

O estudo de Quagliariello et al. (2016) demonstrou uma alteração significativa da microbiota de indivíduos com a doença, restaurando a abundância de alguns microorganismos, ficando semelhante à microbiota de indivíduos saudáveis após a administração de 3 meses de *Bifidobacterium breve* (B632 e BR03) juntamente a uma dieta livre de glúten.

Olivares et al. (2014) também demonstraram, em seus estudos, que a ingestão de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 10^9 UFC por 3 meses neutralizou o desequilíbrio da microbiota intestinal em crianças com doença celíaca em dieta livre de glúten.

Esse mesmo estudo também avaliou outros parâmetros relacionados à patogênese da doença celíaca e à administração do probiótico, e foi observada uma diminuição significativa nos linfócitos T(CD3+) e linfócitos T HLA-DR+, o que pode indicar que o uso do probiótico pode contribuir para uma melhoria do estado inflamatório associado à fase ativa da doença, que é caracterizada pelo aumento da ativação das células T, levando a um processo inflamatório com aumento na produção das citocinas pró-inflamatórias. O probiótico avaliado também tende a diminuir a concentração de TNF- α , quando comparado ao grupo placebo, contribuindo ainda mais para a redução da inflamação (OLIVARES et al., 2014).

A redução na produção de citocina pro-inflamatória (TNF- α) foi relatada em estudo feito por Klemenark, et al, (2015), após o uso, por 3 meses, de *Bifidobacterium breve* BR03 e *B. breve* B632 (2×10^9 UFC), em crianças com doença celíaca e dieta restrita a glúten.

No entanto, é importante citar que o efeito foi observado somente enquanto ocorreu a intervenção com probióticos, sendo que, após 3 meses, já houve um retorno dos níveis de TNF $-\alpha$. Este é responsável pelo dano causado na mucosa intestinal nos pacientes com doença celíaca, atuando também como mediador inflamatório, ativando muitos tipos de células em nível sistêmico. Então, quando é reduzido o nível desta citocina pro-inflamatória (TNF $-\alpha$), ocorre também a redução das complicações intestinais e sistêmicas da doença celíaca (KLEMENARK et al., 2015).

Os estudos apresentados foram conduzidos com pacientes que seguiam dieta restrita a glúten, ou seja, os pacientes já estavam em tratamento da doença, demonstrando muitos benefícios em vários aspectos da patogênese da doença. No entanto, um estudo relatou ter sido o primeiro a fazer a avaliação do uso de probióticos para tratamento da doença celíaca em pacientes não tratados.

Sendo assim, este estudo avaliou o efeito da administração de duas cápsulas contendo *Bifidobacterium infantis* 2×10^9 UFC, antes das refeições, durante 3 semanas, como a única intervenção à doença, sugerindo então um efeito positivo ao alívio de sintomas da doença celíaca não tratada, como constipação, indigestão, refluxo gastroesofágico, porém, o referido probiótico não demonstrou efeito significativo na redução de alguns sintomas, como diarreia e dor abdominal. A ingestão da *B. infantis* também apresentou uma mudança na produção de anticorpos, no entanto, não houve uma significância estatística, mas, de qualquer forma, esse comportamento encontrado, dos anticorpos, sugere um efeito do *B. infantis* na alteração destes (SMECUOL et al., 2013).

Além da avaliação do probiótico como única intervenção, o estudo também teve como objetivo avaliar se o probiótico iria alterar a permeabilidade intestinal em paciente com DC consumindo glúten. No entanto, o estudo demonstrou que não houve alteração dessa permeabilidade, o que pode estar relacionado a vários fatores, como a dose do probiótico, o tempo curto do tratamento e a quantidade de voluntários (SMECUOL et al., 2013).

O mesmo grupo de autores realizam um novo estudo, utilizando a intervenção com 02 cápsulas de *Bifidobacterium infantis* 2×10^9 UFC, 3 vezes ao dia, durante 3 semanas, no entanto, com pacientes com uma dieta livre de glúten, mas apresentando sintomas. O resultado sugere que o tratamento com o probiótico melhora os sintomas específicos da doença em pacientes já tratados com a dieta, mas ainda apresentando maiores índices de sintomatologia (SMECUOL et al., 2019).

Entre os estudos selecionados durante a pesquisa, apenas um estudo não apresentou algum benefício com a intervenção de probióticos em pacientes com doença celíaca. Este estudo foi conduzido com pacientes com a doença e que seguiam uma dieta livre de glúten, sendo que a intervenção foi uma formulação em pó VSH #3, contendo 450 bilhões de bactérias viáveis liofilizadas (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, and

Lactobacillus delbrueckii subsp. *Bulgaricus*), administrada 02 vezes ao dia por 12 semanas, não apresentando, portanto, nenhuma alteração significativa na microbiota destes pacientes (HARNETT, MYERS, ROLFE, 2016).

Esse resultado negativo na alteração da microbiota pode estar relacionado a diversos fatores limitadores no estudo, como interferência do placebo, dose, período, viabilidade microbiana, formulação probiótica, homogeneidade da população e metodologia laboratorial. No entanto, a sugestão mais provável é que a dose e a duração do tratamento sejam responsáveis por esse resultado negativo, e isso deverá ser comprovado por novos estudos (HARNETT, MYERS, ROLFE, 2016).

Dentre os estudos selecionados, um ponto importante a ser considerado é que os efeitos benéficos foram encontrados em formulações contendo bifidobactérias. Portanto a predominância do uso desse gênero de bactéria probiótica pode estar relacionada a alguns fatores referentes à patogênese da doença.

Um dos fatores importantes é que alguns estudos sugerem que a microbiota de pacientes com doença celíaca apresenta um aumento no número de *Bacteroides* e uma redução no número de *Bifidobacterium* (COLLADO et al., 2009; DI CAGNO et al., 2011).

Há também estudos que demonstram que a administração de *Bifidobacterium* reduz os níveis de citocinas pro-inflamatórias, como interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 2 (IL-2), portanto, sendo um efeito importante também para o tratamento da doença celíaca (MEDINA, 2008; DE PALMA, 2010).

4.2 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

De acordo com os resultados apresentados, os 4 artigos selecionados referentes à doença inflamatória intestinal (DII) apresentaram algum benefício no uso de probióticos no tratamento das DIIs, principalmente referente à microbiota, à redução da inflamação e à melhoria de aspectos clínicos nos pacientes.

Fan et al. (2019) trazem resultados positivos quanto à combinação de tratamento com mesalazina e probióticos, em diferentes aspectos da DII, em pacientes apresentando doença de Crohn (DC) (4 pacientes no grupo controle e 5 pacientes no grupo probiótico) e colite ulcerativa (15 pacientes no grupo controle e 16 pacientes no grupo probiótico), como o reajuste da microbiota intestinal, mas também apresentou uma redução dos níveis de lactoferrina intestinal, 1- antitripsina e β 2-

microglobulina; além disso, demonstrou-se a inibição de fatores inflamatórios e a melhoria dos índices de atividade, além de redução da recorrência de enterites.

Referente ao efeito no reestabelecimento da microbiota intestinal, é importante mencionar que para ambos os grupos se observou uma redução significativa no número de *Enterobacteria*, *Enterococci*, *Saccharomyces* e *Bacteroides*, no entanto, com o tratamento de probióticos, houve um aumento significativo de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (FAN et al., 2019).

O artigo de Shadnoush et al. (2015) também corrobora com essa evidência de restabelecimento da microbiota e apresenta como resultado a redução na concentração de *Bacterioides* e o aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, após a administração por 8 semanas de iogurte probiótico (*Lactobacillus acidophilus* La-5 e *Bifidobacterium* BB-12 10^6 UFC/g), em pacientes com DII (161 pacientes com RCUI e 15 pacientes com DC).

Além da alteração de microbiota intestinal, há evidências também de benefícios no declínio de citocinas pro-inflamatórias, como foi observado em um estudo, em que a intervenção utilizada foi um iogurte contendo 10^6 UFC/g *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, administrado diariamente, por 8 semanas, em pacientes com DII, levando a uma redução nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α , interleucina (IL-1 β) e os níveis de proteína C reativa. Ademais, foi observado, nesse estudo, uma redução dos níveis séricos de interleucina 6 (IL-6) e 10 (IL-10) (SHADNOUSH et al, 2013).

Um recente estudo realizado, também com pacientes com DII, apresentou um efeito diferente dos já relatados anteriormente, pois fornece dados importantes sobre o uso de probióticos no estresse oxidativo e em suas implicações na DII. Importa mencionar que o estudo foi conduzido com uma mistura de 15 cepas probióticas, incluindo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, numa concentração de 5 bilhões de UFC cada cepa (BALLINI et al, 2019).

4.2.1 Colite ulcerativa

Conforme já exposto nos resultados, a predominância de artigos é referente à colite ulcerativa (RCUI), sendo que a maioria apresenta desfecho positivo decorrente da intervenção com probióticos, em diferentes aspectos, como alterações na microbiota intestinal, redução da inflamação, melhoria do quadro clínico e da qualidade de vida dos pacientes, e regulação no sistema imune.

Sabe-se que, na RCUI, existe uma cascata inflamatória dentro dos tecidos intestinais, e que ela é caracterizada pelo recrutamento de leucócitos circulantes nos tecidos e também pela liberação de citocinas pró-inflamatórias. No estudo de Hegazy e El-Bedewy (2010), foi possível observar essa cascata inflamatória. Primeiramente, ocorreu um aumento na atividade de MPO (mieloperoxidase), um índice de infiltração de leucócitos, sugerindo que houve um recrutamento dessas células e, posteriormente, um aumento do nível de calprotectina fecal, representando uma infiltração de neutrófilos na mucosa e, por último, a expressão da interleucina IL-6 e TNF- α significativamente regulada.

Alguns estudos selecionados para a revisão sistemática apresentam uma combinação de probióticos juntamente ao tratamento com o anti-inflamatório mesalazina, demonstrando um melhor efeito na redução da inflamação, sugerindo também que a terapia combinada mantenha um efeito mais estável da inflamação, em comparação ao uso isolado do anti-inflamatório (HUANG et al., 2018; OLIVA et al., 2012).

Também é observado o efeito benéfico na redução da inflamação em outros artigos que utilizaram probiótico isoladamente comparando com o placebo, como é o caso dos estudos de Groeger et al. (2013) e Oliva et al. (2012).

As inflamações crônicas, como a RCUI, são caracterizadas pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias. A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda sintetizada em resposta ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa e interleucinas (EISENHARDT et al, 2009).

Alguns dos artigos, em que foi apresentado o efeito positivo na redução da inflamação, apresentam a avaliação de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α , interleucinas IL-6; IL-8; IL-10, corroborando com o fato de que os probióticos trazem benefícios na redução da inflamação, portanto, sendo importantes no tratamento da RCUI (GROEGER et al, 2013; HUANG et al, 2018; OLIVA et al, 2012; HEGAZY e EL-BEDEWY, 2010).

Ng et al (2010) apresentam também resultados importantes na redução da inflamação em pacientes com RCUI com tratamento de probióticos, mantendo o tratamento com corticoesteróides, aumentando as citocinas reguladoras (IL-10) e reduzindo as citocinas pró-inflamatórias (IL-12p40).

Referente ao efeito relacionado ao sistema imunológico, é importante incluir o resultado fornecido pelo estudo de D'Inca et al. (2011), em que é evidenciado o

conceito de que a atividade do sistema imunológico está associada à mucosa do cólon e pode ser manipulada na RCUI com a administração retal de probióticos. Portanto, há evidências de probióticos desempenhando imunomodulação importante na modificação da composição da flora intestinal e na expressão de receptores do tipo Toll (TLR) (D'INCA et al., 2011; NG et al., 2010).

Muitos estudos selecionados também demonstram uma melhoria nos aspectos clínicos do paciente e, conseqüentemente, uma melhora na qualidade de vida destes. A combinação de probióticos com mesalazina, além das evidências já descritas de uma possível sinergia do efeito anti-inflamatório, também apresenta uma melhoria no quadro clínico do paciente com RCUI (PALUMBO et al., 2016).

Palumbo et al. (2016) ainda sugerem que o tratamento com probióticos e a mesalazina possa ser uma alternativa à terapia utilizando corticoesteróides na RCUI leve a moderada.

Pode ser observado uma melhoria clínica do paciente, por meio da redução no índice de atividade clínica (CAI), bem como no índice de atividade endoscópica e de pontuações histológicas no estudo de Kato et al (2004), em que foi utilizado um leite fermentado contendo bifidobactérias, mantendo o tratamento tradicional com mesalazina ou sulfassalazina. O estudo aponta também que a administração do referido probiótico, juntamente ao tratamento tradicional, é segura e bem tolerada.

Os autores Tursi et al. (2010), Pórben et al. (2010), Sood et al. (2009), Tamaki et al. (2016) também corroboram que o tratamento medicamentoso, associado ao uso de probióticos, pode ter um efeito terapêutico importante na melhoria de aspectos clínicos dos pacientes, reduzindo o índice de atividade da doença RCUI, além da segurança no uso de probióticos.

Há também um estudo demonstrando um efeito melhor de probióticos, associado a outro anti-inflamatório, balsalazida, frente ao tratamento isolado de anti-inflamatórios, contribuindo com evidências apresentadas de que o uso de probióticos traz benefícios clínicos para o paciente com RCUI (TURSI et al., 2004).

Alguns estudos também apresentam achados importantes na manutenção da remissão da doença com o uso de probióticos, juntamente à terapia medicamentosa (YOSHIMATSU et al., 2015; MIELE et al., 2009; ZOCOO et al., 2006; HEGAZY e EL-BEDEWY, 2010; ISHIKAWA, 2003; KRAG et al., 2013).

Na seleção, foram também elencados estudos realizados que utilizam probióticos juntamente a prebióticos, ou seja, um tratamento com simbióticos, sendo

que esses estudos sugerem que há uma sinergia no tratamento da RCUI utilizando os simbióticos.

A melhoria no quadro clínico e na qualidade de vida desses pacientes, por meio da utilização de simbióticos, foi observada nos artigos dos autores Altun et al. (2019), Fujimori et al. (2009), Furrie et al. (2005), Matthes et al. (2010), Marrota et al. (2013). O estudo de Ishikawa et al. (2011) também usou simbiótico (Leite fermentado por bifidobactérias (*Bifidobacterium breve* Yakult) e de galacto-oligossacarídeo (GOS)) por um ano, e seus resultados induziram a uma melhora na condição da doença, a qual foi avaliada pelo índice colonoscópico e pela quantidade da enzima MPO na solução de lavagem (obtida na excreção durante preparo para colonoscopia), portanto, apresentando efeitos relacionados à microflora e pH.

A MPO é secretada por neutrófilos e macrófagos que são acumulados nas lesões inflamadas, estando relacionados à gravidade da doença; sendo assim, o estudo realizou a quantificação dessa substância, como um marcador da gravidade da RCUI, e, como já demonstrado acima, obteve redução na quantificação após tratamento com o simbiótico (ISHIKAWA et al., 2011).

Também foram identificados resultados importantes na terapia combinada a simbióticos, mantendo o tratamento medicamentoso convencional, na redução de citocinas pró-inflamatórias, conseqüentemente, sugerindo melhora no quadro inflamatório da doença (FEDERICO et al., 2009).

Apesar de a maioria dos artigos sugerirem efeitos benéficos em diversos aspectos da RCUI, alguns estudos afirmam que a remissão da doença foi equivalente ao tratamento com mesalazina, quando comparado ao grupo com administração de probiótico (REMBACKEN et al., 1999; KRUIS et al., 2004). Ademais, esses dois artigos relatam a utilização de *Escherichia coli*, sugerindo uma relação do efeito com o tipo de bactéria utilizada no estudo.

Petersen et al. (2014) utilizaram também *Escherichia coli*, cujo resultado sugere que não há benefício no uso desse probiótico na RCUI, corroborando o fato de que essa bactéria não é uma boa escolha para conferir efeitos positivos à doença estudada.

4.2.2 Doença de Crohn

Nesta revisão sistemática, foi encontrado apenas um artigo exclusivo que menciona benefícios para a doença de Crohn, diferentemente da colite ulcerativa e da

doença celíaca, para as quais já existem muitas evidências de benefícios em diversos aspectos.

Steed et al. (2010) demonstraram efeitos benéficos na administração diária, por 6 meses, de *Bifidobacterium longum*, juntamente a um prebiótico nos sintomas clínicos, e em pontuações histológicas em pacientes com doença de Crohn.

Nesse estudo foi utilizado indicador CDAI (Crohn's Disease Activity Index), que é considerado um padrão ouro para avaliação da atividade clínica da doença, por ser baseado em oito critérios, incluindo bem-estar, hábito de fezes, manifestações extraintestinais, dor abdominal, peso corporal, hematócrito, presença de massa inflamatória e uso de codeína.

Além desse resultado, o tratamento proposto demonstrou uma redução em TNF- α na mucosa inflamada, sendo sugerido, pelo autor, que o efeito deve dar-se pela escolha da bactéria probiótica, que já apresenta evidências de redução da TNF- α em células intestinais humanas, segundo estudo realizado anteriormente para colite ulcerativa (STEED et al., 2010; FURRIE et al., 2005).

Referente aos demais artigos selecionados nessa revisão, foram elencados os principais possíveis motivos relacionados à ausência de benefícios pelo uso de probióticos para a doença de Crohn, como a escolha da bactéria probiótica, o tempo de tratamento e a amostragem.

Bousvaros (2005) elenca, como principal motivo, a escolha da bactéria probiótica utilizada no estudo, a qual foi *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG (LGG), em uma combinação com um prebiótico (inulina), corroborando, portanto, com único artigo apresentado com efeito benéfico, feito exclusivamente em pacientes com doença de Crohn que defendem a utilização de bifidobactérias.

Além disso, outros autores, que também não conseguiram demonstrar um efeito benéfico relacionado à recorrência pós-cirúrgica da doença de Crohn, utilizaram bactérias do gênero *Lactobacillus* em seus estudos, corroborando que o resultado negativo pode estar relacionado à escolha da bactéria probiótica (CHERMESH, 2007; MARTEAU et al., 2006; PRANTERA et al., 2002; VAN, GOSSUM et al., 2007). Esses estudos foram excluídos na contabilização dos resultados devido ao não atendimento aos critérios de elegibilidade dessa pesquisa, mas contribuem com a hipótese referente à escolha do probiótico.

Já no estudo de Schultz et al. (2004), no qual também não pode ser demonstrado benefício no tratamento da doença de Crohn, os autores elencaram fatores como a amostragem pequena de pacientes e o período de tratamento.

Referente ao período de tratamento, o estudo de Bjarnason et al (2019) apresentou também resultados negativos, os quais podem ser devido ao curto período de tratamento, sendo de apenas 1 mês. Outro motivo é o uso de combinação de várias cepas probióticas, o que pode apresentar também mais um fator de variabilidade dentro do estudo.

Apesar de os resultados demonstrarem efeito benéfico em um único estudo exclusivo para doença de Crohn, há evidências – em estudos recentes feitos com pacientes com DII, incluindo a doença de Crohn – de que o efeito benéfico no uso de probióticos para a melhoria clínica da inflamação ocasionada pela doença parece ter muitas variáveis que precisam ser mais bem estudadas, como o tipo da cepa, a quantidade de bactérias viáveis e o tempo de tratamento (FAN et al., 2019; SHADNOUSH et al., 2015; BALLINI et al., 2019).

5. CONCLUSÕES

Este estudo reuniu evidências sobre a eficácia terapêutica do uso de bactérias probióticas no tratamento de doenças autoimunes do sistema gastrointestinal. A literatura selecionada a partir da metodologia aplicada indicou, por meio de estudos clínicos, que as intervenções utilizando probióticos apresentaram benefícios no tratamento da doença celíaca, juntamente à dieta livre de glúten, e na alteração da microbiota intestinal nos aspectos clínicos e na redução da inflamação.

Já referente às DIIs, as evidências deste estudo de revisão sistemática, sugerem que a ingestão de probióticos apresenta benefícios nos aspectos clínicos e na redução da inflamação em pacientes com colite ulcerativa (RCUI); no entanto, não é possível concluir o efeito benéfico no uso de probióticos, especificamente em relação à doença de Crohn, sendo necessária a realização de mais estudos, com um tempo maior de tratamento, e uma avaliação de possível eficácia de bifidobactérias.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa reuniu evidências clínicas referentes ao uso de bactérias probióticas em doenças autoimunes do sistema gastrointestinal, principalmente na doença celíaca e na colite ulcerativa.

Os artigos selecionados, conforme a metodologia científica empregada nesta revisão sistemática, conseguiram demonstrar, por meio de estudos clínicos randomizados, os efeitos benéficos quanto ao uso de probióticos em diversos aspectos na patogênese da doença celíaca e da colite ulcerativa. Entre os prováveis e principais mecanismos de ação dessas bactérias, estão a regulação de citocinas pro-inflamatórias, a modulação da resposta imune e a alteração na microbiota intestinal. Portanto, conclui-se que o uso de probióticos apresenta eficácia terapêutica no tratamento da doença celíaca e da colite ulcerativa.

Apesar de a pesquisa apresentar alguns artigos com efeitos benéficos referentes à doença de Crohn, ainda não há evidências suficientes que comprovem o efeito benéfico no tratamento dessa doença, sendo necessário, portanto, a realização de estudos utilizando um tempo de tratamento prolongado, bem como a avaliação de outras concentrações e cepas probióticas, principalmente as bifidobactérias.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A LUNDIN, K.E.; SCOTT, H.; FAUSA, O.; THORSBY, E.; SOLID, L.M. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. **Human Immunology**, v. 41, p. 285 – 291, 1994.

AGRAWAL, A.; HOUGHTON, L. A.; MORRIS, J.; REILLY, B.; GUYONNET, D.; GOUPIL FEUILLERAT, N.; SCHLUMBERGER, A.; JAKOB, S.; WHORWELL, P. J. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 29, p. 104–114, 2008.

AIT-BELGNAOUI, A.; PAYARD, I.; ROLLAND, C.; HARKAT, C.; BRANISTE, V.; THÉODOROU, V.; TOMPKINS, T. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 24, n. 1, p. 138 – 146, 2018.

BADARÓ, A.C.L.; GUTIERRES, A.P.M.; REZENDE, A.C.V.; STRINGHETA, P.C. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde – Parte 1. **Nutrir Gerais**, v. 2, n. 3, 2008.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, 2012.

BERNINI, Luciana Jesus; SIMÃO, Andrea Name Colado; ALFIERI, Daniela Frizon; LOZOVOY, Marcell Alysson Batisti; MARI, Naiara Lourenço; SOUZA, Cínthia Hoch Batista de; DICHÍ, Isaías; COSTA, Giselle Nobre. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. **Nutrition**, v. 32, p. 716 – 719, 2016.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003: Aprova o REGULAMENTO TÉCNICO DE REGISTRO, ALTERAÇÃO E REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DOS MEDICAMENTOS PROBIÓTICOS, conforme Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de novembro de 2003.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 241, de 26 de julho de 2018: Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimento. Diário Oficial da União, Brasília, 27 de julho de 2018.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Perguntas e respostas suplementos alimentares. 6ª edição, Brasília, 29 de junho de 2020.

CANDELA, M.; BIAGI, E.; MACCAFERRI, S.; TURRONI, S.; BRIGIDI, P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. **Trends in Microbiology**, v. 20, n. 8, p. 385 – 391, 2012.

CARTER MJ, LOBO AJ, TRAVIS SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**. v. 53, 2004.

CHAVES, D. F. S. **Nutrição Clínica Funcional Compostos Bioativos dos Alimentos**. 1ª Edição ed. São Paulo: 2015.

CUMMINGS JH, MACFARLANE GT, MACFARLANE S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. **Current Issues in Intestinal Microbiology**. v. 4, p.9–20, 2003.

DARGAHI, N. et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? **Maturitas**, v. 119, p. 25–38, 2019.

D'ETTORRE G, CECCARELLI G, GIUSTINI N, SERAFINO S, CALANTONE N, DE GIROLAMO G, BIANCHI L, BELLELLI V, ASCOLI-BARTOLI T, MARCELLINI S, TURRIZIANI O, BRENCHLEY JM, VULLO V. Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial. **PLoS One**. v. 10, n. 9, 2015.

DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E.; MARCHINI, S. J. **Ciências Nutricionais: aprendendo a aprender**. 2ª Edição ed. São Paulo: 2008.

FATHEREE, N. Y., LIU, Y., TAYLOR, C. M., HOANG, T. K., CAI, C., RAHBAR, M. H., HESSABI, M., FERRIS, M., MCMURTRY, V., WONG, C., VU, T., DANCSAK, T., WANG, T., GLEASON, W., BANDLA, V., NAVARRO, F., TRAN, D. Q., & RHOADS, J. M. *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. **The Journal of pediatrics**, v. 191, p. 170–178, 2017.

FERREIRA, A. A. Papel Do Sistema Imune E Atuação Dos Probióticos Na Doença. **Arquivos de ciências da saúde de UNIPAR**, v. 14, n. 2, p. 171–177, 2010.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. **FAO Food nd Nutrition Paper**, v. 85, p. 1 – 4, 2001.

FRANCAVILLA R, LIONETTI E, CASTELLANETA S, CIRUZZI F, INDRIO F, MASCIALE A, FONTANA C, LA ROSA MM, CAVALLO L, FRANCAVILLA A. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea--a double-blind study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 363 – 369, 2012.

KULNIGG-DABSCH S. Autoimmune gastritis. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 166, n. 13-14, p. 424 – 430, 2016.

KUMAR, K.; SAADI, M.; RAMSEY, F.; SCHEY, R.; PARKMAN, H. Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (Align) on the Lactulose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 63, n. 4, p. 989 – 995, 2018.

LANGAN RC, GOTSCH PB, KRAFCZYK MA, SKILLINGE DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. **Am Fam Physician**, v. 76, p. 1323 – 1330, 2007.

MANUSCRIPT, A. Autoimmune Enteropathy. v. 14, n. 5, p. 380–385, 2014.

MARTÍNEZ-CAÑAVATE A, SIERRA S, LARA-VILLOSLADA F, ROMERO J, MALDONADO J, BOZA J, XAUS J, OLIVARES M. A probiotic dairy product containing *L. gasser* CECT5714 and *L. coryniformis* CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 20, n. 6, p. 592 – 600, 2009.

MITCHELL, R. N. et al. **Robbins e Cotran - Fundamentos de patologia**. 9a Edição ed. Rio de Janeiro: 2017.

MIZOGUCHI A, MIZOGUCHI E, BHAN AK: Immune networks in animal models of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**; v. 9, p.246–259, 2003.

NACHMAN F, MAURINˆO E, VA´ZQUEZ H, et al. Quality of life in celiac disease patients. Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. **Digestive and Liver Disease**. n. 41, p. 15–25, 2009.

QUAGLIARIELLO, A.; ALOISIO, I.; BOZZI, C. N.; LUISELLI, D. et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: a Pilot Study. **Nutrients**, v.8, n. 10, 2016.

RUIZ, K. Capítulo 15 - Probióticos e Prebióticos. **Nutracêuticos na prática: Terapias baseadas em evidências**. 2a Edição ed. São Paulo: 2017.

SCHÖLMERICH, J. Inflammatory bowel disease. **Endoscopy**, v. 28, n. 1, p. 77–82, 1996.

SCHUPPAN D, DENNIS MD, KELLY CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. **Nutricion on Clinical Care**. v. 8, p. 54–69, 2005.

SINGH A, HACINI-RACHINEL F, GOSONIU ML, BOURDEAU T, HOLVOET S, DOUCET-LADEVEZE R, BEAUMONT M, MERCENIER A, NUTTEN S. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 2, p. 161 – 167, 2013.

UUSITALO, U., LIU, X., YANG, J., ARONSSON, C. A., HUMMEL, S., BUTTERWORTH, M., LERNMARK, Å., REWERS, M., HAGOPIAN, W., SHE, J. X., SIMELL, O., TOPPARI, J., ZIEGLER, A. G., AKOLKAR, B., KRISCHER, J., NORRIS, J. M., VIRTANEN, S. M. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. **JAMA pediatrics**, v. 170, n. 1, p. 20–28 , 2016.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probiotics: na update. **Jornal de Pediatria**, v. 91, p. 6–21, 2015.

VICTORIA, C. R.; SASSAKI, L. Y.; NUNES, H. R. D. C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.

CAPÍTULO I - USO DE PROBIÓTICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES GASTROINTESTINAIS - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. ALTUN, H. K.; YILDIZ, E. A.; AKIN, M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. **Turkish Journal of Gastroenterology**, 30, n. 4, p. 313-320, 2019.

2. BALLINI, A.; SANTACROCE, L.; CANTORE, S.; BOTTALICO, L. et al. Probiotics Efficacy on Oxidative Stress Values in Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Pilot Study. **Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets**, v. 19, n. 3, p. 373-381, 2019.

3. BJARNASON, I.; SISSION, G.; HAYEE, B. H. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 465-473, 2019.

4. BOUSVAROS, A.; GUANDALINI, S.; BALDASSANO, R. N.; BOTELHO, C. et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.11, n. 9, p. 833-839, 2005.

5. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 de julho de 2018, edição 144, seção 1, 2018.

6. CHERMESH, I.; TAMIR, A.; RESHEF, R.; CHOWERS, Y. et al. Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, n. 2, p. 385-389, 2007.

7. COLLADO MC, DONAT E, RIBES-KONINCKX C, CALABUIG M, SANZ Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. **Journal of Clinical Pathology**., v. 62, p. 264–269, 2009.

8. CUMMINGS JH, MACFARLANE GT, MACFARLANE S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. **Current Issues in Intestinal Microbiology**. v. 4, p.9–20, 2003.

9. DARGAHI, N. et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? **Maturitas**, v. 119, p. 25–38, 2019.

10. DE PALMA G, CINOVA J, STEPANKOVA R, TUCKOVA L, SANZ Y. Pivotal Advance: *Bifidobacteria* and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 87, p. 765 - 778, 2010.

11. DI CAGNO R, DE ANGELIS M, DE PASQUALE I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. **BMC Microbiology**. v. 11, p. 219, 2011.
12. D'INCA, R.; BAROLLO, M.; SCARPA, M.; GRILLO, A. R. et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 4, p. 1178-1187, Apr 2011.
13. EISENHARDT SU, THIELE JR, BANNASCH H, STARK GB, PETER K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. **Cell Cycle** v. 8, n. 23, p. 3885 – 3892, 2009.
14. FAN H, DU J, LIU X, et al. Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. **Turkist Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 8, p. 680-685, 2019.
15. FEDERICO, A.; TUCCILLO, C.; GROSSI, E.; ABBIATI, R. et al. The effect of a new symbiotic formulation on plasma levels and peripheral blood mononuclear cell expression of some pro-inflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis: A pilot study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 13, n. 4, p. 285-293, 2009.
16. FERREIRA, A. A. Papel Do Sistema Imune E Atuação Dos Probióticos Na Doença. **Arquivos de ciências da saúde de UNIPAR**, v. 14, n. 2, p. 171–177, 2010.
17. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. **FAO Food nd Nutrition Paper**, v. 85, p. 1–4, 2001.
18. FRANCAVILLA, R.; PICCOLO, M.; FRANCAVILLA, A.; POLIMENO, L. et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients with Persistent IBS-type Symptoms: a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 53, n. 3, p. E117-e125, 2019.
19. FUJIMORI, S.; GUDIS, K.; MITSUI, K.; SEO, T. et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. **Nutrition**, v. 25, n. 5, p. 520-525, 2009.
20. FURRIE, E.; MACFARLANE, S.; KENNEDY, A.; CUMMINGS, J. H. et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. **Gut**, v. 54, n. 2, p. 242-249, Feb 2005.
21. GROEGER, D.; O'MAHONY, L.; MURPHY, E. F.; BOURKE, J. F. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. **Gut Microbes**, v. 4, n. 4, p. 325-339, Jul-Aug 2013.

22. HARNETT, J.; MYERS, S. P.; ROLFE, M. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2016.
23. HEGAZY, S. K.; EL-BEDEWY, M. M. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-kb activation in ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 33, p. 4145-4151, 2010.
24. HUANG, M. ;CHEN, Z. ;LANG, C. ;CHEN, J. ;YANG, B. ;XUE, L. ;ZHANG, Y. Efficacy of mesalazine in combination with bifid triple viable capsules on ulcerative colitis and the resultant effect on the inflammatory factors **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, p. 2891-2895, 2018.
25. ISHIKAWA, H.; AKEDO, I.; UMESAKI, Y.; TANAKA, R. et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 22, n. 1, p. 56-63, 2003.
26. ISHIKAWA, H.; MATSUMOTO, S.; OHASHI, Y.; IMAOKA, A. et al. Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium and Galacto-Oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study. **Digestion**, v. 84, n. 2, p. 128-133, 2011.
27. KATO, K.; MIZUNO, S.; UMESAKI, Y.; ISHII, Y. et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 20, n. 10, p. 1133-1141, Nov 15 2004.
28. KLEMENAK, M.; DOLINSEK, J.; LANGERHOLC, T.; DI, G. D. et al. Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF-alpha in Children with Celiac Disease. **Digestive diseases and sciences**, v. 60, n. 11, p. 3386-3392, 2015.
29. KRAG, A.; MUNKHOLM, P.; ISRAELSEN, H.; VON RYBERG, B. et al. Profermin is Efficacious in Patients with Active Ulcerative Colitis-A Randomized Controlled Trial. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 12, p. 2584-2592, Nov 2013.
30. KRUIS, W.; FRIC, P.; POKROTNIKES, J.; LUKAS, M. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. **Gut**, v. 53, n. 11, p. 1617-1623, Nov 2004.
31. KULNIGG-DABSCH, S. Autoimmungastritis. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 166, n. 13-14, p. 424-430, 2016.
32. A LUNDIN, K.E.; SCOTT, H.; FAUSA, O.; THORSBY, E.; SOLID, L.M. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. **Human Immunology**. v. 41, p. 285 – 291, 1994.
33. LANGAN RC, GOTSCH PB, KRAFCZYK MA, SKILLINGE DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 76, p. 323-30, 2007.

34. MANUSCRIPT, A. Autoimmune Enteropathy. v. 14, n. 5, p. 380–385, 2014.
35. MAROTTA, F.; NAITO, Y.; TAJIRI, H.; LIGHTHOUSE, J. et al. Disrupted mucosal barrier in quiescent ulcerative colitis: Effect of metronidazole and of a symbiotic preparation in a pilot cross-over study. **Chinese Journal of Digestive Diseases**, v. 4, n. 4, p. 180-185, 2003.
36. MARTEAU, P.; LEMANN, M.; SEKSIK, P.; LAHARIE, D. et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. **Gut**, v. 55, n. 6, p. 842-847, Jun 2006.
37. MATTHES, H.; KRUMMENERL, T.; GIENSCH, M.; WOLFF, C. et al. Clinical trial: Probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, 2010.
38. MEDINA M, DE PALMA G, RIBES-KONINCKX C, CALABUIG M, SANZ Y. *Bifidobacterium* strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. **Journal of Inflammation (Lond)**, v. 5, p.19, 2008.
39. MIZOGUCHI A, MIZOGUCHI E, BHAN AK: Immune networks in animal models of inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Disease**; v. 9, p.246–259, 2003.
40. MIELE, E.; PASCARELLA, F.; GIANNETTI, E.; QUAGLIETTA, L. et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 2, p. 437-443, 2009.
41. MITCHELL, R. N. et al. Robbins e Cotran - Fundamentos de patologia. 9ªed. Rio de Janeiro: 2017.
42. MOHER, D. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.
43. NACHMAN F, MAURINˆO E, VA´ZQUEZ H, et al. Quality of life in celiac disease patients. Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. **Digestive and Liver Disease**. n. 41, p. 15–25, 2009.
44. NG, S.; PLAMONDON, S.; KAMM, M.; HART, A. et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. **Inflammatory bowel diseases**, v.16, n. 8, p. 1286-1298, 2010.
45. OLIVA, S.; DI NARDO, G.; FERRARI, F.; MALLARDO, S. et al. Randomised clinical trial: The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, 35, n. 3, p. 327-334, 2012.

46. OLIVARES, M.; CASTILLEJO, G.; VAREA, V.; SANZ, Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. **British journal of nutrition**, v.112, n. 1, p. 30-40, 2014.
47. PALUMBO, V.; ROMEO, M.; MARINO, G. A.; CARINI, F. et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: a clinical study. **Biomedical papers of the medical faculty of the university palacky, olomouc, czechoslovakia**, v.160, n. 3, p. 372-377, 2016.
48. PETERSEN, A.; MIRSEPASI, H.; HALKJAER, S.; MORTENSEN, E. et al. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* nissle as add-on treatment in active ulcerative colitis; a double-blinded randomized placebo controlled clinical trial. **Gastroenterology**. v.146, n. 5 suppl. 1, p. S-591, 2014.
49. PORBÉN, S. S. Influence of a combination of lactobacilli and bifidobacteria upon disease activity, stool pattern and nutritional status of ulcerative colitis patients. **Nutricion Hospitalaria**, v. 25, n. 6, p. 971-983, 2010.
50. PRANTERA, C.; SCRIBANO, M. L.; FALASCO, G.; ANDREOLI, A. et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. **Gut**, v. 51, n. 3, p. 405-409, 2002.
51. QUAGLIARIELLO, A.; ALOISIO, I.; BOZZI, C. N.; LUISELLI, D. et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: a Pilot Study. **Nutrients**, v.8, n. 10, 2016.
52. REMBACKEN, B.; SNELLING, A.; HAWKEY, P.; CHALMERS, D. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. **Lancet** (london, england), v.354, n. 9179, p. 635-639, 1999.
53. RHODES J, THOMAS G, EVANS BK. Inflammatory Bowel **Disease Management. Drugs** v. 53, p.189-94, 1997.
54. RUIZ, K. Capítulo 15 - Probióticos e Prebióticos. **Nutraceuticos na prática: Terapias baseadas em evidências**. 2a Edição ed. São Paulo: 2017.
55. SCHULTZ, M.; TIMMER, A.; HERFARTH, H. H.; SARTOR, R. B. et al. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. **BMC Gastroenterology**, v. 4, 2004.
56. SHADNOUSH, M.; HOSSEINI, R. S.; KHALILNEZHAD, A.; NAVAI, L. et al. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. **The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi**, v. 65, n. 4, p. 215-221, 2015.
57. SHADNOUSH, M.; HOSSEINI, R. S.; MEHRABI, Y.; DELPISHEH, A. et al. Probiotic yogurt affects pro- and anti-inflammatory factors in patients with inflammatory bowel disease. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.12, n. 4, p. 929-936, 2013.

58. SCHUPPAN D, DENNIS MD, KELLY CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. **Nutricion on Clinical Care**. v. 8, p. 54–69, 2005.
59. SMECUOL, E.; HWANG, H. J.; SUGAI, E.; CORSO, L. et al. Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 47, n. 2, p. 139-147, Feb 2013.
60. SMECUOL, E.; TEMPRANO, P.; COSTA, A.; SUGAI, E. et al. Effect of *Bifidobacterium infantis* nsl super strain in highly symptomatic celiac disease patients on long-term gluten-free diet. a pilot study. **Gastroenterology**, v.156, n. 6, p. S-119-, 2019.
61. SOOD, A.; MIDHA, V.; MAKHARIA, G.; AHUJA, V. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v.7, n. 11, p. 1202-1209, 1209.e1201, 2009.
62. STEED, H.; MACFARLANE, G. T.; BLACKETT, K. L.; BAHRAMI, B. et al. Clinical trial: The microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - A randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 7, p. 872-883, 2010.
63. TAMAKI, H.; NAKASE, H.; INOUE, S.; KAWANAMI, C. 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**, v. 28, n. 1, p. 67-74, Jan 2016.
64. TURSI, A.; BRANDIMARTE, G.; GIORGETTI, G. M.; FORTI, G. et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. **Medicinal Science Monitor**, v. 10, n. 11, p. Pi126-131, Nov 2004.
65. TURSI, A.; BRANDIMARTE, G.; PAPA, A.; GIGLIO, A. 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. **American Journal of Gastroenterology**, v.105, n. 10, p. 2218-2227, Oct 2010.
66. VAN, G. A.; DEWIT, O.; LOUIS, E.; DE, H. G. et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. **Inflammatory bowel diseases**, v.13, n. 2, p. 135-142, 2007.
67. YOSHIMATSU, Y.; YAMADA, A.; FURUKAWA, R.; SONO, K. et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, p. 21, n. 19, p. 5985-5994, 2015.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1

Estratégias de busca

Scopus:

- 1) **Doença Inflamatória Intestinal:** ("inflammatory bowel diseases" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR "Bowel Diseases, Inflammatory") AND (probiotic OR probiotics) AND ("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial")
- 2) **Doença de Crohn:** ("crohn's disease" OR "crohn's enteritis" OR "regional enteritis" OR "crohn's disease" OR "crohns disease" OR "inflammatory bowel disease" OR "enteritis, granulomatous" OR "granulomatous enteritis" OR "enteritis, regional" OR "ileocolitis" OR "colitis, granulomatous" OR "granulomatous colitis" OR "ileitis, terminal" OR "terminal ileitis" OR "ileitis, regional" OR "regional ileitis" OR "regional ileitis") AND (probiotics OR probiotic) AND ("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial")
- 3) **Colite ulcerativa:** ("ulcerative colitis" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR "Ulcerative Colitis Type") AND (probiotics OR probiotic) AND ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial")
- 4) **Doença Celíaca:** ("celiac disease" OR "Disease, Celiac" OR "Gluten Enteropathy" OR "Enteropathy, Gluten" OR "Gluten Enteropathies" OR "Gluten-Sensitive Enteropathy" OR "Enteropathies, Gluten-Sensitive" OR "Enteropathy, Gluten-Sensitive" OR "Gluten Sensitive Enteropathy" OR "Gluten-Sensitive Enteropathies" OR "Sprue, Celiac" OR "Sprue, Nontropical" OR "Nontropical Sprue" OR "Celiac Sprue" OR "Sprue") AND (probiotics OR probiotic) AND ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial")

- 5) **Gastrite autoimune:** ("autoimmune gastritis") AND (probiotic OR probiotics) AND ("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial")
- 6) **Enteropatia autoimune:** ("autoimmune enteropathy") AND (probiotic OR probiotics) AND ("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial")

Pubmed

- 1) **Doença Inflamatória Intestinal:** (((((inflammatory bowel diseases) OR Inflammatory Bowel Disease) OR Bowel Diseases, Inflammatory)) AND ((probiotics) OR probiotic)) AND (((randomized controlled trial) OR controlled clinical trial) OR clinical trial)
- 2) **Doença de Crohn:** (((((((((((((((((((crohn's disease) OR crohn's enteritis) OR regional enteritis) OR crohn's disease) OR crohns disease) OR inflammatory bowel disease 1) OR enteritis, granulomatous) OR granulomatous enteritis) OR enteritis, regional) OR ileocolitis) OR colitis, granulomatous) OR granulomatous colitis) OR ileitis, terminal) OR terminal ileitis) OR ileitis, regional) OR regional ileitis) OR regional ileitis)) AND ((probiotics) OR probiotic)) AND (((randomized controlled trial) OR controlled clinical trial) OR clinical trial)
- 3) **Colite ulcerativa:** (((((((ulcerative colitis) OR Idiopathic Proctocolitis) OR Ulcerative Colitis) OR Colitis Gravis) OR Inflammatory Bowel Disease) OR Ulcerative Colitis Type)) AND ((probiotic) OR probiotics)) AND (((Randomized Controlled Trial) OR Controlled Clinical Trial) OR Clinical Trial)
- 4) **Doença celíaca:** (((((((((((((((((((celiac disease) OR Disease, Celiac) OR Gluten Enteropathy) OR Enteropathy, Gluten) OR Gluten Enteropathies) OR Gluten-Sensitive Enteropathy) OR Enteropathies, Gluten-Sensitive) OR Enteropathy, Gluten-Sensitive) OR Gluten Sensitive Enteropathy) OR Gluten-Sensitive Enteropathies) OR Sprue, Celiac) OR Sprue, Nontropical) OR Nontropical Sprue) OR Celiac Sprue) OR Sprue)) AND ((probiotic) OR probiotics)) AND (((Randomized Controlled Trial) OR Controlled Clinical Trial) OR Clinical Trial)

- 5) Gastrite autoimune:** ((autoimmune gastritis) AND ((probiotic) OR probiotics)) AND (((Randomized Controlled Trial) OR Controlled Clinical Trial) OR Clinical Trial)
- 6) Enteropatia autoimune:** ((autoimmune enteropathy) AND ((probiotic) OR probiotics)) AND (((Randomized Controlled Trial) OR Controlled Clinical Trial) OR Clinical Trial)

Web of Science

- 1) Doença Inflamatória Intestinal:** TS=(inflammatory bowel diseases OR Inflammatory Bowel Disease OR Bowel Diseases, Inflammatory) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)
- 2) Doença de Crohn:** TS=(crohn's disease OR crohn's enteritis OR regional enteritis OR crohn's disease OR crohns disease OR inflammatory bowel disease 1 OR enteritis, granulomatous OR granulomatous enteritis OR enteritis, regional OR ileocolitis OR colitis, granulomatous OR granulomatous colitis OR ileitis, terminal OR terminal ileitis OR ileitis, regional OR regional ileitis OR regional ileitis) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)
- 3) Colite ulcerativa:** TS=(ulcerative colitis OR Idiopathic Proctocolitis OR Ulcerative Colitis OR Colitis Gravis OR Inflammatory Bowel Disease OR Ulcerative Colitis Type) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)
- 4) Doença celíaca:** TS=(celiac disease OR Disease, Celiac OR Gluten Enteropathy OR Enteropathy, Gluten OR Gluten Enteropathies OR Gluten-Sensitive Enteropathy OR Enteropathies, Gluten-Sensitive OR Enteropathy, Gluten-Sensitive OR Gluten Sensitive Enteropathy OR Gluten-Sensitive Enteropathies OR Sprue, Celiac OR Sprue, Nontropical OR Nontropical Sprue)

OR Celiac Sprue OR Sprue) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)

- 5) Gastrite autoimune:** TS=(autoimmune gastritis) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)
- 6) Enteropatia autoimune:** TS=(autoimmune enteropathy) AND TS=(probiotics OR probiotic) AND TS=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial)

Cochrane Library

1) Doença Inflamatória Intestinal:

#1: probiotics OR probiotic

#2: "inflammatory bowel diseases" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR "Bowel Diseases, Inflammatory"

#3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

#4: #1 AND #2 AND #3

2) Doença de Crohn:

1: probiotics OR probiotic

2: "crohn's disease" OR "crohn's enteritis" OR "regional enteritis" OR "crohn's disease" OR "crohns disease" OR "inflammatory bowel disease 1" OR "enteritis, granulomatous" OR "granulomatous enteritis" OR "enteritis, regional" OR "ileocolitis" OR "colitis, granulomatous" OR "granulomatous colitis" OR "ileitis, terminal" OR "terminal ileitis" OR "ileitis, regional" OR "regional ileitis" OR "regional ileit"

3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

4: #1 AND #2 AND #3

3) Colite ulcerativa:

1: probiotics OR probiotic

2: "ulcerative colitis" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR "Ulcerative Colitis Type"

3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

4: #1 AND #2 AND #3

4) Doença celíaca:

1: probiotics OR probiotic

2: "celiac disease" OR "Disease, Celiac" OR "Gluten Enteropathy" OR "Enteropathy, Gluten" OR "Gluten Enteropathies" OR "Gluten-Sensitive Enteropathy" OR "Enteropathies, Gluten-Sensitive" OR "Enteropathy, Gluten-Sensitive" OR "Gluten Sensitive Enteropathy" OR "Gluten-Sensitive Enteropathies" OR "Sprue, Celiac" OR "Sprue, Nontropical" OR "Nontropical Sprue" OR "Celiac Sprue" OR "Sprue"

3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

4: #1 AND #2 AND #3

5) Gastrite autoimune:

1: probiotics OR probiotic

2: "autoimmune gastritis"

3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

4: #1 AND #2 AND #3

6) Enteropatia autoimune:

1: probiotics OR probiotic

2: "autoimmune enteropathy"

3: "Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial"

4: #1 AND #2 AND #3

8.2 ANEXO 2
Artigos excluídos após a leitura na íntegra

Autor (es)	Título	Motivo da exclusão
Bengtsson, J., et al, 2016	Effect of probiotics (<i>Lactobacillus plantarum</i> 299 plus <i>Bifidobacterium</i> Cure21) in patients with poor ileal pouch function: a randomised controlled trial	População
Chermesh, I., 2007	Failure of Synbiotic 2000 to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease	População
Cui, H. H., 2003	The effects of bifidobacterium on the intestinal mucosa of the patients with ulcerative colitis	Desfecho
Fang, W. B., Cai, Q. F., 2018	Mesalazine combined with golden bifid for treatment of patients with ulcerative colitis: Effect on inflammatory response and anorectal motility	Artigo não disponível
Fedorak, Rn, et al, 2015	The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease	População
Gionchetti, P., et al, 2000	Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial	População
Gionchetti, P., et al, 2003	Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial	Desfecho
Gosselink, M. P., 2004	Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the Probiotic strain <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Desfecho
Håkansson A. et al, 2019	Effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> and <i>Lactobacillus paracasei</i> on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	População
Kühbacher, T. et al, 2006	Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis	População
Kuisma, J. et al, 2003	Effect of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG on ileal pouch inflammation and microbial flora	População

Li, K., et al, 2013	Efficacy of probiotics on ulcerative colitis and its mechanism	Artigo não disponível
Marteau, P. , et al, 2006	Ineffectiveness of <i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial	População
Mimura, T., et al, 2004	Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis	População
Persborn, M., et al, 2013	The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis	População
Prantera, C. , et al, 2002	Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with <i>Lactobacillus</i> GG	População
Primec M. et al., 2019	Clinical intervention using <i>Bifidobacterium</i> strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF-a and short-chain fatty acids	Desfecho
Pronio, A., et al, 2008	Probiotic Administration in Patients with Ileal Pouch–Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis Is Associated with Expansion of Mucosal Regulatory Cells	População
Rostami-Nejad, M., et al, 2019	Effect of probiotic supplement in symptomatic celiac disease patients on long-term gluten-free diet: A pilot study	Artigo não disponível
Sanchez-Morales, A., 2019	Probiotics' effectiveness on symptoms, histological features and feeding tolerance in ulcerative colitis	Artigo não disponível
Sisson, G., Hayee, B, Bjarnason, I., 2015	Assessment of a Multi Strain Probiotic (Symprove) in IBD	Artigo não disponível
Tomasello, G., et al, 2014	Probiotics and conventional therapy: New frontier in therapeutic approach in articular manifestations of IBD	Artigo não disponível
Tomasello, G., et al, 2015	Beneficial effect of probiotics administration in inflammatory bowel disease and related spondyloarthropathy: a prospective study	População
Van, Gossum A., et al, 2007	Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (<i>Lactobacillus johnsonii</i> , LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection	População

Vejdani, R., 2017	Effects of <i>Lactobacillus casei</i> probiotic on mild to moderate ulcerative colitis: a placebo controlled study	Artigo não disponível
Yasueda, A., et al, 2016	The effect of <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis	Desfecho
Ye, J-T., et al, 2017	Sulfasalazin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: effect on prognosis and inflammatory factors	Artigo não disponível
Zhang, Y., et al, 2018	Effect of adjuvant therapy with <i>Bifidobacterium</i> quadruple bacteria tablets on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients	Artigo não disponível

8.3 ANEXO 3

Avaliação dos artigos selecionados para revisão sistemática

Artigo	Doença	Intervenção	Controle	Desfecho
Ahmed, J et al, 2013	Colite ulcerativa Doença de Crohn	Preparação simbiótica (<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5®, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12® and <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31™ na concentração de 4×10^9 UFC por cápsulas) por 1 mês	Placebo por 1 mês	Este estudo sugere que não há diferença na microflora colônica entre pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa e que o espectro de bactérias não foi alterado pela administração dos simbióticos.
Altun, H. K. Yıldız, E. A. Akin, M., 2019	Colite ulcerativa	Simbiótico (<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> 3×10^9 UFC e frutooligossacarídeo 225 mg / comprimido por 8 semanas	Placebo	O uso da terapia simbiótica em pacientes com RCUI tem um efeito significativo na melhora da atividade clínica.

Ballini, A, et al 2019	Doença inflamatória intestinal	Probiótico (Hyperbiotic PRO-15: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> - 75 milhões de UFC) 3 vezes ao dia no primeiro mês e 1 vez ao dia nos dois meses seguintes	Placebo	A administração oral de probióticos específicos demonstrou sua eficácia e segurança em pacientes afetados com DII.
Bamba, S, et al 2018	Colite ulcerativa	Bebida fermentada (<i>Pediococcus pentosaceus</i> cepa IDS885) por 8 semanas	Bebida fermentada (<i>Pediococcus pentosaceus</i> cepa IDS885) por 8 semanas	A bebida fermentada melhorou os sintomas das fezes soltas, embora a atividade da RUCI não tenha melhorado.

Bjarnason, I; Sission, G; Hayee, B, 2019	Colite ulcerativa Doença de Crohn	Symprove (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 30173, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30175 and <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176) por 4 semanas (1mL / Kg/ dia)	Placebo	Este probiótico de múltiplas cepas está associado à diminuição da inflamação intestinal em pacientes com colite ulcerativa, mas não na doença de Crohn, sendo bem tolerado em ambas as doenças.
Bousvaros, A., 2005	Doença de Crohn	Simbiótico (Probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> cepa GG (LGG) 10 ¹⁰ + prebiótico (295 mg de inulina) 2 vezes ao dia por 3 meses e manutenção da terapia medicamentosa	Placebo (inulina) e manutenção da terapia medicamentosa	Este estudo sugere que o LGG não prolonga o tempo de recaída em crianças com DC quando administrado como um complemento à terapia padrão.
D'Inca, R. et al, 2011	Colite ulcerativa	<i>Lactobacillus casei</i> DG (8x10 ⁸ UFC) via oral e ácido 5-aminosalicílico oral (5-ASA) duas vezes ao dia por 8 semanas; <i>Lactobacillus casei</i> DG (8x10 ⁸ UFC) via retal e ácido 5-aminosalicílico oral (5-ASA) duas vezes ao dia por 8 semanas	Ácido 5-aminosalicílico oral (5-ASA) por 8 semanas	A manipulação da microbiota da mucosa pela <i>L. casei</i> DG e seus efeitos no sistema imunológico da mucosa parecem ser necessários para mediar as atividades benéficas dos probióticos em pacientes com RCUI.
Fan, H., et al, 2019	Doença inflamatória intestinal	2 comprimidos de probióticos (Bifico) uma e três vezes ao dia e um dieta nutricional à base de líquidos, além do regime de mesalazina	1-2 comprimidos de mesalazina de ação prolongada, uma e três vezes ao dia e uma dose de manutenção de 1 comprimido uma e três vezes a dia	A combinação de tratamento de mesalazina e probióticos apresentou resultado positivo, como o reajuste da microbiota intestinal; redução dos níveis de lactoferrina intestinal, 1-antitripsina e β2-microglobulina; inibição de fatores inflamatórios e a melhoria dos índices de atividade e redução da recorrência de enterites.

Federico, A., et al, 2009	Colite ulcerativa	Formulação simbiótica contendo <i>Lactobacillus Paracasei</i> B21060 5 × 10 ⁹ UFCs por 8 semanas e manutenção da terapia medicamentosa	Placebo por 8 semanas e manutenção da terapia medicamentosa	Os resultados preliminares sugerem que uma formulação simbiótica contendo <i>Lactobacillus paracasei</i> melhora significativamente o conteúdo plasmático e linfocitário de algumas citocinas pró-inflamatórias.
Francavilla, R, et al 2019	Doença celíaca	Mistura probiótica (<i>Lactobacillus casei</i> LMG 101/37 P-17504 (5×10 ⁹ UFC/sachê), <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 4528 (5×10 ⁹ UFC/sachê), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi1 LMG P-17502 (10×10 ⁹ UFC/sachê), <i>Bifidobacterium breve</i> Bbr8 LMG P-17501 (10×10 ⁹ UFC/sachê), <i>B. breve</i> BI10 LMG P-17500 (10×10 ⁹ UFC/sachê) por 6 semanas	Placebo	Um tratamento probiótico de 6 semanas é eficaz para melhorar a gravidade dos sintomas do tipo síndrome do intestino irritado, em pacientes com DC em dieta livre de glúten, e está associado a uma modificação da microbiota intestinal, caracterizada por um aumento de bifidobactérias.
Fujimori, S. et al, 2009	Colite ulcerativa	Simbiótico (prebiótico + probiótico) diariamente por 4 semanas	2 grupos controles: Prebiótico ingeriu doses diárias de 8,0 g de <i>psyllium</i> Probiótico <i>Bifidobacterium longum</i> 2 × 10 ⁹ /cápsula	Pacientes com RCUI em terapia simbiótica experimentaram maiores mudanças na qualidade de vida do que pacientes em tratamento probiótico ou prebiótico. Esses dados sugerem que a terapia simbiótica pode ter um efeito sinérgico no tratamento da RCUI.

Furrie, E., et al, 2005	Colite ulcerativa	Simbiótico (<i>Bifidobacterium longum</i> 2×10^{11} UFC/ capsula e 6 g de mistura de fruto-oligossacarídeo / inulina) duas vezes ao dia por 1 mês	Placebo por 1 mês	O tratamento simbiótico de curto prazo da RCUI ativa resultou na melhoria do aspecto clínico completo da inflamação crônica nos pacientes que recebem essa terapia.
Groeger, D., et al, 2013	Colite ulcerativa	<i>B. infantis</i> 35624, por 6 - 8 semanas	Placebo	Os resultados demonstram a capacidade do <i>B. infantis</i> 35624 em reduzir biomarcadores pró-inflamatórios sistêmicos em condições gastrointestinais e não gastrointestinais.
Harnett, J., Myers, S. P., Rolfe, M., 2016	Doença celíaca	VSL 3# contendo 450 bilhões de bactérias viáveis de <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , and <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , duas vezes ao dia por 12 semanas	Placebo	A fórmula probiótica, quando administrada por via oral durante o período de 12 semanas, não alterou significativamente a microbiota medida nessa população.
Hegazy, S. K., El-Bedewy, M. M., 2010	Colite ulcerativa	Sulfassalazina 2400 mg com probiótico (<i>Lactobacillus delbrueckii</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i> 10 bilhões de UFC) por 8 semanas	Sulfassalazina 2400 mg ao dia por 8 semanas	A suplementação oral com probióticos pode ser útil na manutenção da remissão e na prevenção da recidiva da RCUI.
Huang, M. et al, 2018	Colite ulcerativa	4 cápsulas de mesalazina 0,25 g/cápsulas 3 vezes ao dia e 2 cápsulas de Bifid Triple Viable 3 vezes ao dia por 8 semanas	Mesalazina	A mesalazina em combinação com as cápsulas Bifid Triple Viable mostra um efeito protetor magnífico na mucosa dos pacientes com UC e reduz efetivamente as reações inflamatórias relacionadas à UC.

Ishikawa, H., 2003	Colite ulcerativa	Leite fermentado com bifidobactérias (<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , e <i>Lactobacillus acidophilus</i> YIT 0168) 10bilhões por 100 mL, consumidos uma vez ao dia por 1 ano e manutenção com tratamento medicamentoso	Sem ingestão do leite fermentado e manutenção do tratamento medicamentoso	A suplementação com o leite fermentado com bifidobactérias foi bem sucedida em manter a remissão e teve possíveis efeitos preventivos na recidiva da colite ulcerativa.
Ishikawa, H., 2011	Colite ulcerativa	1 g de <i>Bifidobacterium breve</i> Yakult 10 ⁹ UFC / g três vezes ao dia e 5,5 g de galacto-oligossacarídeo (GOS) uma vez ao dia durante um ano	Sem ingestão do simbiótico	A administração de <i>B. breve</i> Yakult e GOS pode melhorar a condição clínica de pacientes com RCU.
Kato, K., et al, 2004	Colite ulcerativa	100 mL / dia de leite fermentado por bifidobactéria por 12 semanas mantendo o tratamento convencional	Placebo com tratamento convencional	A suplementação com este produto de leite fermentado com bifidobactérias é segura e mais eficaz que o tratamento convencional, sugerindo possíveis efeitos benéficos no manejo da colite ulcerativa ativa.
Klemenak, M., et al, 2015	Doença celíaca	<i>Bifidobacterium breve</i> BR03 e <i>B. breve</i> B632 2 x 10 ⁹ UFC por 3 meses	Placebo	A intervenção probiótica com cepas de <i>B. breve</i> mostrou um efeito positivo na diminuição da produção de citocina pró-inflamatória TNF-alfa em crianças com doença celíaca na dieta livre de glúten.
Krag, A., et al, 2013	Colite ulcerativa	Profermin (água, aveia fermentada, malte de cevada, lecitina e <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v)	Fresubin	A suplementação com Profermin é segura, bem tolerada, palatável e capaz de reduzir os escores do SCCAI (Índice de Atividade de Colite Clínica Simples) em um nível estatisticamente e clinicamente significativo em pacientes com RCU leve a moderada com surto.

Kruis, W., et al, 2004	Colite ulcerativa	Medicamento probiótico de <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 uma vez ao dia por 12 meses	Mesalazina 500 mg três vezes ao dia por 12 meses	O medicamento probiótico <i>E coli</i> Nissle 1917 mostra eficácia e segurança na manutenção da remissão equivalente à mesalazina padrão-ouro em pacientes com colite ulcerosa. A eficácia do tratamento probiótico ressalta ainda mais o significado patogênico da flora entérica.
Marotta, F., et al, 2003	Colite ulcerativa	Mistura simbiótica SCM-III (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> e <i>Bifidobacteria brevis</i> em meio enriquecido com íons e vitaminas ; 3 mL por dia) por 2 semanas juntamente com a manutenção da terapia com mesalazina	Metronidazol 250 mg 3 vezes ao dia por 2 semanas juntamente com a manutenção da terapia com mesalazina	Embora esses resultados preliminares precisem ser tratados com cautela, eles sugerem a eficácia da administração a longo prazo de probióticos / simbióticos em conjunto com o tratamento padrão em pacientes com RCUI, mesmo se não houver atividade grave da doença.
Matsuoka, K., et al, 2018	Colite ulcerativa	Leite fermentado por dia [<i>Bifidobacterium breve</i> cepa Yakult (10 bilhões de bactérias) e <i>Lactobacillus acidophilus</i> (1 bilhão de bactérias)] por 48 semanas	Placebo por 48 semanas	O leite fermentado não teve efeito no tempo de recidiva em pacientes com RCUI, em comparação com o placebo.
Matthes, H., et al, 2010	Colite ulcerativa	Enemas de <i>E. coli</i> Nissle (ECN) 1 vez ao dia por 2 semanas	Placebo 1 vez ao dia por 2 semanas	Em contraste com a análise ITT, a eficácia da aplicação de ECN retal foi significativa em PP e aponta para a ECN como uma alternativa de tratamento bem tolerada em RCUI distal moderada

Miele, E., et al, 2009	Colite ulcerativa	VSL # 3 (<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , and <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , and <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>) + em conjunto com indução concomitante de esteróides e tratamento com manutenção de mesalazina por 1 ano.	Placebo + em conjunto com indução concomitante de esteróides e tratamento com manutenção de mesalazina por 1 ano.	Estudo sugere a eficácia e a segurança de uma mistura altamente concentrada de cepas bacterianas probióticas (VSL # 3) na RCUI ativa e demonstra seu papel na manutenção da remissão.
Ng, Sc., et al, 2010	Colite ulcerativa	2 sachês de VSL #3 - 900 bilhões de bactérias liofilizadas viáveis constituído por 4 estirpes de lactobacilos (<i>L. casei</i> , <i>L. Plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>), 3 linhagens de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i>) e 1 linhagem de <i>Streptococcus salivarius subsp. Thermophilu</i> 2 vezes ao dia por 8 semanas. Pacientes tratados com corticosteróides orais receberam prednisolona 40 mg por dia, reduzidos em 5 mg cada semana mais de 8 semanas	2 sachês de Placebo (amido de milho), 2 vezes ao dia por 8 semanas; Pacientes tratados com corticosteróides orais receberam prednisolona 40 mg por dia, reduzidos em 5 mg cada semana mais de 8 semanas	Apesar do pequeno número de CD colônicas humanas disponíveis, mostramos que o tratamento de pacientes com UC com VSL # 3 probiótico e corticosteróides induziu função CD intestinal "favorável" in vivo, aumentando citocinas reguladoras e diminuindo citocinas pró-inflamatórias e expressão de TLR. Esses efeitos podem contribuir para o benefício terapêutico.
Oliva, S., et al, 2012	Colite ulcerativa	Pacientes em tratamento com mesalazina (via oral): Enema contendo 10 ¹⁰ UFC <i>Lactobacillus (L) reuteri</i> ATCC 55730 por 8 semanas	Pacientes em tratamento com mesalazina (via oral): Placebo por 8 semanas	Em crianças com colite ulcerativa distal ativa, a infusão retal de <i>L. reuteri</i> é eficaz para melhorar a inflamação da mucosa e alterar na mucosa os níveis de expressão de algumas citocinas envolvidas nos mecanismos da doença inflamatória intestinal.

Olivares, M., et al, 2014	Doença celíaca	<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347 10 ⁹ UFC por 3 meses	Placebo	Os resultados sugerem que o <i>B. longum</i> CECT 7347 poderia ajudar a melhorar o estado de saúde de pacientes com doença celíaca que tendem a mostrar alterações na composição da microbiota intestinal e uma resposta imune tendenciosa mesmo em uma dieta livre de glúten.
Palumbo, Vd., et al, 2016	Colite ulcerativa	Única administração diária oral de 1200 mg de mesalazina e uma dupla administração diária de uma mistura probiótica de <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidus</i> , estirpe BGN4 por 2 anos	Única administração oral diária de mesalazina 1200 mg por 2 anos	Uma modalidade de tratamento a longo prazo de anti-inflamatórios e probióticos é viável e pode ser uma alternativa aos corticosteróides na colite ulcerativa leve a moderada.
Petersen, Am., et al, 2014	Colite ulcerativa	1: Ciprofloxacino (500 mg × 2 diariamente) por 1 semana seguida por <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (EcN) por 7 semanas (100 mg × 1 por 4 dias seguido por 100 mg × 2 por dia durante o resto do período) 2: placebo por 1 semana seguido por EcN por 7 semana	3: ciprofloxacino durante 1 semana seguido de placebo por 7 semanas 4: placebo por 1 semana seguido por placebo por 7 semanas	Nossos dados sugerem que não há benefício no uso da <i>E. coli</i> Nissle como um tratamento complementar às terapias convencionais para a maioria dos pacientes com colite ulcerativa ativa.

Porbén, S. S., 2010	Colite ulcerativa	Tratamento probiótico com produto contendo, <i>L. rhamnosus</i> : 660 x 10 ⁶ ; <i>L. plantarum</i> : 660 x 10 ⁶ ; <i>L. casei</i> : 660 x 10 ⁶ ; <i>L. acidophilus</i> : 660 x 10 ⁶ ; y <i>Bifidobacterium infantis</i> : 660 x 10 ⁶ 2 cápsulas por dia jejum, nas primeiras horas da manhã, acompanhado de um vidro (250 mililitros) de água. O tratamento durou 5 semanas. Manteve o tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico	Apesar da heterogeneidade clínica associada ao dano da mucosa na RCUI, o tratamento probiótico pode resultar em efeitos benéficos no padrão de fezes do paciente, composição corporal e indicadores bioquímicos selecionados da atividade da doença. A invariância da ingestão de alimentos pode implicar que as alterações observadas nas variáveis de resposta não foram o resultado de um efeito placebo da combinação probiótica usada.
Quagliariello, A., et al, 2016	Doença celíaca	<i>Bifidobacterium breve</i> (B632 e BR03) 10 ⁹ UFC por dia durante 3 meses	Placebo	Uma administração de três meses de cepas de <i>B. breve</i> ajuda a restaurar a porcentagem saudável dos principais componentes microbianos.
Rembacken, Bj., et al, 1999	Colite ulcerativa	<i>Escherichia coli</i> 2,5 x 10 ¹⁰ bactérias viáveis por cápsula, 2 cápsulas 3 vezes ao dia. Todos os pacientes também receberam terapia médica padrão, juntamente com um curso de uma semana de gentamicina oral. Após a remissão, os pacientes foram mantidos em mesalazina ou <i>E. coli</i> e acompanhados por um período máximo de 12 meses.	Mesalazina	Nossos resultados sugerem que o tratamento com uma <i>E. coli</i> não patogênica tem um efeito equivalente à mesalazina na manutenção da remissão da colite ulcerosa.
Schultz, M., et al, 2004	Doença de Crohn	<i>Lactobacillus GG</i> oral (<i>L. GG</i> (2 x 10 ⁹ CFU/day) por 6 meses	Placebo por 6 meses	Neste estudo, não foi possível demonstrar um benefício do <i>Lactobacillus GG</i> na indução ou manutenção da remissão induzida por medicamentos na DC.

Shadnoush, M. et al, 2013	Doença inflamatória intestinal	250 gramas de iogurte probiótico contendo <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> 10 ⁶ UFC/g diariamente por 8 semanas	<p>2 grupos controles:</p> <p>1) Pacientes com DII: 250 gramas de iogurte natural (PC) diariamente durante 8 semanas.</p> <p>2) Indivíduos saudáveis: 250 gramas de iogurte probiótico PI (<i>bifidobacterium</i> e <i>lactobacillus</i> 10⁶ UFC/g) diariamente por 8 semanas</p>	Após a intervenção, os níveis séricos de IL-1 β , TNF- α e PCR foram significativamente reduzidos no grupo PI em comparação com seus valores basais e grupos de intervenção. Os níveis séricos de IL-6 e IL-10 aumentaram significativamente após a intervenção em comparação com os valores basais e os níveis de PC (todos os valores de p <0,05).
Shadnoush, M. et al, 2015,	Doença inflamatória intestinal	250 gramas de iogurte probiótico contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium</i> BB-12 com a concentração média de 10 ⁶ UFC / g por 8 semanas	<p>2 grupos controles:</p> <p>1) Pacientes com DII: Placebo por 8 semanas</p> <p>2) Indivíduos saudáveis: 250 gramas de iogurte probiótico contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium</i> BB-12 com a concentração</p>	O consumo de iogurte probiótico em pacientes com DII pode ajudar a melhorar a função intestinal, aumentando o número de bactérias probióticas no intestino e no cólon.

			média de 10 ⁶ UFC / g por 8 semanas	
Smecuol, E., et al, 2019	Doença celíaca	<i>Bifidobacterium infantil NLS (B. infantil NSL-SS)</i> - 2 cápsulas 3 vezes ao dia; 2 x 10 ⁹ UFC/ cápsula por 3 semanas.	Placebo	Este estudo exploratório sugere que o <i>B. infantil NSL - SS</i> pode melhorar os sintomas específicos da Doença celíaca em um subgrupo de pacientes tratados com dieta rigorosa sem glúten com maior carga sintomática, apesar da adesão à dieta.
Smecuol, E., et al, 2013	Doença celíaca	<i>Bifidobacterium infantil natren life start (Lifestart 2)</i> - 2 x 10 ⁹ UFC - 2 cápsulas 3 vezes ao dia (antes das refeições) durante 3 semanas. Pacientes consumindo 12 g de glúten ao dia.	Placebo	O estudo sugere que <i>B. infantis</i> pode aliviar os sintomas na doença celíaca não tratada. O probiótico produziu algumas alterações imunológicas, mas não modificou a permeabilidade intestinal anormal. Mais estudos são necessários para confirmar e / ou expandir essas observações.

Sood, A., et al, 2009	Colite ulcerativa	VSL # 3 (<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subspecies bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) - 3,6 x 10 ¹² UFC duas vezes ao dia por 12 semanas juntamente com a manutenção da terapia medicamentosa	Placebo duas vezes ao dia por 12 semanas juntamente com terapia medicamentosa	O VSL # 3 é seguro e eficaz para obter respostas e remissões clínicas em pacientes com RCUI leve a moderadamente ativa.
Steed, H., et al, 2010	Doença de Crohn	Simbiótico (2 x 10 ¹¹ <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Synergy 1</i>) 2 vezes ao dia por 6 meses	Placebo por 6 meses	O consumo de simbiótico foi eficaz na melhora dos sintomas clínicos em pacientes com doença de Crohn ativa.
Tamaki, H., et al, 2016	Colite ulcerativa	<i>Bifidobacterium longum</i> 536 (BB536) viável liofilizado 2-3 x 10 ¹¹ por 8 semanas juntamente com a manutenção da terapia medicamentosa	Placebo por 8 semanas	A suplementação com BB536 foi segura e eficaz na redução dos escores do índice de atividade da doença RUCI em pacientes afetados por RUCI leve a moderada. Além disso, o BB536 melhorou os escores de índice endoscópico em pacientes com UC ativa após 8 semanas de tratamento.
Tursi, A., et al, 2004	Colite ulcerativa	Balsalazida em baixa dose (2,25 g / dia) + 3 g / dia de VLS # 3 - 300 bilhões de bactérias liofilizadas por grama de <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , and <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , and <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> (grupo A) por 8 semanas	Balsalazida em dose média isolada (grupo B) e com mesalazina (grupo C) por 8 semanas	Balsalazida / VSL # 3 pode ser uma escolha muito boa no tratamento de colite ulcerativa ativa leve a moderada ativa, em vez de balsalazida isolada ou mesalazina
Tursi, A., et al, 2010	Colite ulcerativa	VSL # 3 (<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , and <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , and <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) na dose de 3.600 bilhões de UFC / dia Pacientes com tratamento com ácido	Placebo Pacientes com ácido 5-aminosalicílico (ASA) e / ou imunossupressores em doses estáveis.	A suplementação com VSL # 3 é segura e capaz de reduzir os escores do índice de atividade da doença colite ulcerativa em pacientes afetados por RCUI leve a moderada que estão em tratamento com 5-ASA e / ou imunossupressores. Além disso, o VSL # 3 melhora o sangramento retal e parece reinduzir a remissão em pacientes com recidiva da RUCI após 8 semanas de


		5-aminosalicílico (ASA) e / ou imunossupressores em doses estáveis.		tratamento, embora esses parâmetros não atinjam significância estatística.
Wildt, S. et al, 2011	Colite ulcerativa	Probio-Tec AB-25, a mistura de <i>L. acidophilus cepa LA-5</i> e <i>B. animalis subsp. lactis estirpe BB-12</i> Uma cápsula continha $1,25 \times 10^{10}$ UFC	Placebo	Neste estudo randomizado controlado por placebo, nenhum benefício clínico significativo do Probio-Tec AB-25 pôde ser demonstrado em comparação com o placebo para manter a remissão em pacientes com colite ulcerativa do lado esquerdo.
Yoshimatsu, Y., et al, 2015	Colite ulcerativa	Bio-Three, cada comprimido um contendo 2 mg de lactomin (<i>Streptococcus faecalis</i> T-110), 10 mg de <i>Clostridium butyricum</i> TO-A e 10 mg de <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A) 9 comprimidos por dia por 12 meses com manutenção de terapia medicamentosa	Placebo por 12 meses com manutenção da terapia medicamentosa	Os probióticos podem ser eficazes para manter a remissão clínica em pacientes com RCUI, especialmente aqueles que pertencem ao cluster I na análise bacteriana fecal.
Zocco, Ma., et al, 2006	Colite ulcerativa	<i>Lactobacillus GG</i> 18×10^9 bactérias viáveis / dia por 12 meses <i>Lactobacillus GG</i> + mesalazina por 12 meses	Mesalazina 2400 mg / dia	O <i>Lactobacillus GG</i> parece ser eficaz e seguro para manter a remissão em pacientes com colite ulcerosa, e pode representar uma boa opção terapêutica para prevenir recaídas nesse grupo de pacientes.

8.4 ANEXO 4

Normas da revista Brazilian Journal of Health Review

18/01/2021

Submissions



Brazilian Journal of Health Review

ISSN: 2595-6825

HOME ABOUT LOGIN REGISTER SEARCH CURRENT ARCHIVES
ANNOUNCEMENTS EBOOK PUBLISHER ON LINE CONGRESS

Home > About the Journal > **Submissions**

Submissions

- [Online Submissions](#)
- [Author Guidelines](#)
- [Privacy Statement](#)

Online Submissions

Already have a Username/Password for Brazilian Journal of Health Review?
[GO TO LOGIN](#)

Need a Username/Password?
[GO TO REGISTRATION](#)

Registration and login are required to submit items online and to check the status of current submissions.

Author Guidelines

BJHR accepts only original articles, not published in other journals. We accept articles presented at events, provided that this information is made available by the authors.

The standards for formatting and preparation of originals are:

- Maximum of 20 pages;
- Times New Roman font size 12, line spacing 1.5;
- Figures and Tables should appear together with the text, editable, in font 10, both for the content and for the title (which should come just above the graphic elements) and font (which should come just below the graphic element).
- Title in Portuguese and English, at the beginning of the file, with source 14;
- Abstract, along with keywords, with simple spacing, just below the title;
- The submitted file should not contain the identification of the authors.

Upon receipt of the originals, the editor makes a prior review of content adequacy and verification of plagiarism and sends, within one week after receipt, for the analysis of at least two external reviewers, who can: accept the paper, accept with modifications, requires modifications and requests a new version for correction or refusal of the article.

This journal adopts as editorial policy the guidelines of good practices of scientific publication of the National Association of Research and Post-Graduation in Administration (ANPAD), available at: http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.

Publication fee:

- This journal does not charge a submission fee;
- This paper charges the publication of articles, in the amount of R\$ 490.00 per paper to be published.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

- 1.

OPEN JOURNAL SYSTEM

[Journal Help](#)

USER

Username

Password

Remember me

NOTIFICATIONS

- [View](#)
- [Subscribe](#)

LANGUAGE

Select Language

English

JOURNAL CONTENT

Search

Search Scope

All

Browse

- [By Issue](#)
- [By Author](#)
- [By Title](#)
- [Other Journals](#)


FONT SIZE

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/about/submissions#authorGuidelines>

1/2

8.5 ANEXO 5

Declaração da publicação do artigo na revista Brazilian Journal of Health Review



**Brazilian Journal of Health
Review**


DECLARAÇÃO

A Revista Brazilian Journal of Health Review, ISSN 2595-6825 avaliada pela CAPES como Qualis B3, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado “Uso de probióticos em doenças autoimunes gastrointestinais: Uma revisão sistemática” de autoria de Jennifer Alexandra Castanho Vieira Fried, Luciana Oliveira de Fariña, foi publicado no v.3, n.6, p. 17872-17893.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:
<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/issue/view/111>
DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-193>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

São José dos Pinhais, 06 dezembro de 2020.



Prof. Dr. Edilson Antonio Catapan
Editor Chefe