

Doença de Crohn e uso de probióticos como tratamento adjuvante

Crohn's disease and use of probiotics as adjuvant treatment

DOI:10.34117/bjdv7n4-652

Recebimento dos originais: 26/03/2021

Aceitação para publicação: 29/04/2021

Paula da Silva Feitosa

Médica – Residente de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Jundiaí
Faculdade de Medicina de Jundiaí

Endereço: Rua Alves Guimarães, 367 – apartamento 32, Pinheiros (SP)

E-mail: paula.feitosa810@gmail.com

Alexandre Venâncio de Sousa

Mestre em Cirurgia e Coordenador da Residência Médica de Cirurgia Geral da
Faculdade de Medicina de Jundiaí
Faculdade de Medicina de Jundiaí

Endereço: Rua Capitão Cassiano Ricardo Toledo, 191 – sala 1303 – Golden Office,
Jundiaí (SP)

E-mail: medicina13@yahoo.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: a Doença de Crohn (DC) faz parte da gama das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). Cursa com reação inflamatória que pode acometer cronicamente todo trato gastrointestinal, podendo cursar com repercussões locais e sistêmicas que influenciarão na qualidade de vida dos pacientes. Nas últimas décadas tem havido um aumento na incidência da doença e consequentemente de pesquisas por medicamentos que aumentem a eficácia do tratamento. Nesse contexto, os probióticos, que há pouco haviam perdido influência, voltam a realizar papel importante na imunomodulação do processo inflamatório que caracteriza a doença. **OBJETIVO:** discutir, de modo objetivo, a alteração do curso da Doença de Crohn com o uso de probióticos como terapia adjuvante. **MÉTODO:** revisão de literatura sistemática com pesquisa bibliográfica em fontes secundárias Scielo, Pubmed e Cochrane. Foram empregados os termos Doença de Crohn, probióticos e microbiota, em publicações datadas entre o período de 1990 a 2019. **RESULTADOS:** a Doença de Crohn tem causa multifatorial. Aponta-se o envolvimento de genes como NOD2, ATG16L1 e IRGM que atuam em vias de ativação do sistema imunológico contra micro organismos. Associado a isso, acredita-se que haja uma perda de regulação da resposta imunológica contra bactérias não residentes no trato gastrointestinal, o que poderia levar a uma amplificação da resposta inflamatória contra esses antígenos. Perpetuando esse processo inflamatório há uma disbiose no ecossistema intestinal dos acometidos pela doença, com um aumento de bactérias com potencial patogênico como enterobactérias e redução das que tem papel essencial para manutenção da homeostase intestinal. Nesse contexto, o emprego de probióticos, que contém micro organismos que mimetizam a floral intestinal de um indivíduo normal, parece apresentar efeitos anti-inflamatórios, que refletem no aumento da tolerância imunológica e alteração do curso da doença. **CONCLUSÃO:** apesar dos resultados animadores que tem se notado com o uso de probióticos de modo adjuvante no tratamento da doença, mais estudos ainda devem ser realizados a fim de comprovar a sua eficácia. O que se nota é um futuro

esperançoso não em relação a cura da doença, mas sim em relação ao seu controle, o que está relacionado a uma melhor qualidade de vida dos portadores da DC.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, microbiota, probióticos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Crohn's disease (CD) is part of the range of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). It develops with an inflammatory reaction that can chronically affect the entire gastrointestinal tract, and may have local and systemic repercussions that influence the quality of life of patients. In recent decades there has been an increase in the incidence of the disease and consequently of research for drugs that increase the effectiveness of treatment. In this context, probiotics, which had recently lost influence, are once again playing an important role in the immunomodulation of the inflammatory process that characterizes the disease. **OBJECTIVE:** To discuss, in an objective way, the alteration of the course of Crohn's disease with the use of probiotics as adjuvant therapy. **METHODS:** Systematic literature review with literature search in secondary sources Scielo, Pubmed, and Cochrane. The terms Crohn's Disease, probiotics and microbiota were employed in publications dated between the period 1990 to 2019. **RESULTS:** Crohn's disease has a multifactorial cause. It points to the involvement of genes such as NOD2, ATG16L1 and IRGM that act in immune system activation pathways against microorganisms. Associated with this, it is believed that there is a loss of regulation of the immune response against bacteria not resident in the gastrointestinal tract, which could lead to an amplification of the inflammatory response against these antigens. Perpetuating this inflammatory process is a dysbiosis in the intestinal ecosystem of those affected by the disease, with an increase in potentially pathogenic bacteria such as enterobacteria and a reduction in those with an essential role in maintaining intestinal homeostasis. In this context, the use of probiotics, which contain microorganisms that mimic the intestinal flora of a normal individual, seems to have anti-inflammatory effects, which reflect in increased immune tolerance and alter the course of the disease. **CONCLUSION:** Despite the encouraging results that have been noted with the use of probiotics in an adjuvant manner in the treatment of the disease, more studies still need to be conducted in order to prove their efficacy. What we can see is a hopeful future, not in relation to the cure of the disease, but in relation to its control, which is related to a better quality of life for CD patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, microbiota, probiotics.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) faz parte da gama das Doenças Inflamatórias Intestinais Idiopáticas e como tal, é caracterizada por um processo inflamatório crônico que pode atingir todo o trato gastrointestinal, apresentando no entanto, uma propensão maior pelo intestino delgado distal e intestino grosso proximal.¹ Sabe-se que a enfermidade tem caráter multifatorial, apresentando desde a participação de fatores genéticos a fatores

ambientais, que servem como gatilho para o desenvolvimento e perpetuação do estado inflamatório que caracteriza a doença.

A doença pode acometer de modo descontínuo e transmural todo o eixo longitudinal do trato gastrointestinal. Sistemicamente, o paciente portador da doença pode apresentar sintomas como diarreia, cólicas, osteoporose, anemia e outras manifestações decorrentes do acometimento intestinal, o que em muito colabora para uma piora da sua qualidade de vida. Globalmente, nas últimas décadas, tem-se notado um aumento progressivo de indivíduos acometidos pela doença e apesar de ainda não haver cura, a introdução de novos tratamentos, principalmente de terapia adjuvante com uso de medicamentos tem sido apontada como uma possível solução para alterar positivamente o curso natural da doença.¹

O primeiro estudo científico com probióticos data de 1908 com a descoberta do *Lactobacillus bulgaricus*, pelo cientista russo Élie Metchnikoff.² Com o aumento das pesquisas e evidências a respeito do mecanismo de ação dos probióticos, ganhou-se destaque a possibilidade de serem empregados de maneira adjuvante no tratamento de uma grande variedade de doenças, incluindo as do trato gastrointestinal. Nesse contexto, o seu uso no tratamento da Doença de Crohn vem apresentando grande importância, principalmente por estudos demonstrarem alterações significativas na microbiota dos pacientes acometidos pela doença. Acredita-se que o desequilíbrio na homeostase intestinal seja um dos pilares principais para desencadear e manter a doença ativa.

Baseado no aumento da incidência da Doença de Crohn e no ganho crescente de importância dos probióticos como possíveis moduladores da resposta inflamatória em pacientes acometidos pela enfermidade, no presente estudo discutiremos a respeito crescente importância do uso de probióticos como terapia adjuvante na DC, abarcando as características envolvidas no desenvolvimento da doença.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sistemática, baseado na análise e discussão de modo objetivo da fisiopatologia da Doença de Crohn e o mecanismo de imunomodulação dos probióticos no processo inflamatório que caracteriza a doença. Os artigos empregados são datados entre os anos de 1990 à 2019. Os dados empregados originam-se das bases de dados Scielo, Pubmed, Cochrane e Tratados de Gastroenterologia e Patologia, respectivamente. A pesquisa bibliográfica está embasada no uso de revisões de literatura, estudos observacionais e de intervenção e em

monografias, que tratam do tema discutido. Os descritores usados foram Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, probióticos e microbiota. Os artigos e monografias encontradas, foram triadas de acordo com as características de suas metodologias e de seus graus de confiabilidade. Foram selecionados 36 artigos relacionados aos temas e 2 monografias que discorriam a respeito da fisiopatologia da doença.

3 EPIDEMIOLOGIA

A incidência das doenças inflamatórias intestinais (DII) tem aumentado significativamente nas últimas décadas, tanto na classe adulta como na pediátrica, principalmente em áreas antes de baixa prevalência da doença, como Ásia, América do Sul e Leste Europeu.³ Estima-se que haja cerca de 1,4 milhões e 250 mil portadores da doença nos Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente.⁴ A média de diagnóstico das DII apresenta pico de acometimento aos 39 anos e no caso da Doença de Crohn, a faixa de paciente mais acometidas está entre 20 a 24 anos de idade, afetando grande parte dos indivíduos em idade produtiva.^{4,5}

Acredita-se que esse aumento em locais que antes tinham baixa incidência dos diagnósticos das doenças inflamatórias intestinais como um todo, esteja relacionado com as melhorias de técnicas diagnósticas, associado com um processo de transformação do estilo de vida dado pelo processo de industrialização e consequente alteração socioeconômica da população.^{3,5} Em estudo comparativo da incidência das DII entre Ásia e Ocidente, o último ainda se mostra com um maior número de casos, mas dentro do continente asiático, a análise mais interessante que pode ser realizada é o aumento de incidência, principalmente, em regiões de maior processo industrial. Guangzhou (China Continental), seguida de Hong Kong e Macau, são as áreas mais afetadas. Dentro da China, quando se compara o fator industrialização e consequente urbanização, as áreas com maior desenvolvimento apresentam o maior número de casos. Em Guangzhou, acredita-se que o crescente número de casos em relação a áreas mais rurais como Xian e Chengdu, esteja relacionado a todo esse processo de transformação econômica, com ocidentalização do estilo de vida e mudança da dieta.⁴

Em relação ao predomínio das DII e particularmente em relação a Doença de Crohn, há uma prevalência maior no sexo feminino, nas áreas de maior incidência da doença na Ásia⁴, assim como no Brasil, que também é considerado local de baixa incidência de DII e onde os estudos da doença ainda são limitados tanto em função da

falta de diagnóstico, quanto das amostras populacionais serem restritas a grupos regionais. No entanto, esse panorama contrapõe-se aos dos países ocidentais de maior incidência da doença, em que em função do processo de industrialização mais antigo, acredita-se que os fatores ambientais estimuladores possam agir de forma mais prolongada em homens, elevando a incidência da doença, ainda que de forma discreta, na população masculina.⁶

Em um total de 893 pacientes portadores da DII analisados entre os anos de 1970 e 2010, no Condado de Minnesota, Estados Unidos, 410 apresentavam DC, com uma incidência de 8,6 por 100.000 habitantes em mulheres e 8,9 por 100.000 habitantes em homens.⁶ Em contraposição, estudo da população acometida por DII no Estado de São Paulo, maior contingente populacional do Brasil, entre os anos de 2012 e 2015, com 22.638 pacientes, demonstrou uma prevalência de 46,16% de Doença de Crohn e um predomínio da doença na população de sexo feminino.⁷

4 MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn, como parte integrante das Doenças Inflamatórias Intestinais, apresenta sua patogênese, ainda que não completamente esclarecida, atrelada aos efeitos combinados da interação resultante entre hospedeiro-microbiota intestinal; disfunção epitelial intestinal, resposta imunológica aberrante e por fim, composição aberrante da própria microbiota. Em estudos realizados com base em achados moleculares do genoma, foram identificados cerca de 160 genes associados ao desenvolvimento da doença. Dentre esses, há muitos que se sobrepõe aos genes envolvidos na resposta às micobactérias, o que sustenta a ideia do envolvimento da microbiota com o desenvolvimento da doença.⁸

Um dos genes envolvidos no aparecimento da doença é NOD 2 (Domínio de Ligação de Oligomerização de Nucleotídeo), responsável pela codificação de proteínas intracelulares que se conectam aos peptidoglicanos bacterianos e ativam, dessa maneira, vias de sinalização para respostas antimicrobianas. Outros genes são ATG16L1 E IRGM, envolvidos no funcionamento de vias autofágicas essenciais para desenvolvimento de respostas celulares à bactérias intracelulares, bem como na manutenção da homeostase epitelial.^{8,9} Dessa maneira, as três vias citadas estão envolvidas no reconhecimento e resposta a patógenos, justificando a hipótese de resposta imunológica inapropriada à bactérias intraluminais como um dos possíveis fatores para o desenvolvimento da doença.

A resposta imunológica da mucosa, também apontada como um fator essencial para o desenvolvimento da doença, é caracterizada por resposta formada

preferencialmente por Th1 e Th17. Ao ser exposta a um antígeno, na mucosa intestinal, ocorre um processo de internalização dos antígenos em células apresentadoras de antígenos (APC) e posteriormente a degradação e exposição dos mesmos na forma de epítomos, que serão apresentados a células da qualidade T CD4⁺. A ativação dessas células, leva a um processo de produção de citocinas como IL-2, um fator de crescimento das células T. A diferenciação dessas em células efetoras é determinada pelo tipo de APC, tipo de citocinas a que estão expostas e pela natureza do sinal de coestimulação para ativação das células T CD4⁺. No caso da diferenciação de linfócitos em Th17, uma das citocinas envolvidas no processo é a IL-23. Normalmente, esse processo de resposta inflamatória é regulado pelo sistema de tolerância imunológica, o que na Doença de Crohn, acredita-se que esteja alterado, com a ampliação da resposta imunológica e de produção de citocinas pró-inflamatórias.^{8,9}

Algumas citocinas pró-inflamatórias promovem a exposição de moléculas de adesão em células endoteliais da vasculatura intestinal, fator importante para a ampliação dessa resposta inflamatória. Nesse processo, serão recrutadas para lâmina própria das vênulas, granulócitos e células mononucleares, que produzirão citocinas inflamatórias e outras substâncias responsáveis pela destruição tecidual, característica das doenças inflamatórias intestinais, de modo geral.⁹

Em relação a microbiota intestinal, essa é constituída por cerca de 100 trilhões de microbios, equivalendo a 10¹¹- 10¹² células /g de conteúdo colônico, sendo a maior densidade microbiana registrada em qualquer habitat.¹⁰ Em sua formação são encontradas bactérias, como principais componentes, além de fungos, archaeas e vírus.¹¹ O ecossistema intestinal pode ser classificado como complexo e dinâmico, sendo composto por membros residentes, que vivem em regime de simbiose e por membros transitórios, originários da alimentação, ingesta de água e de outras fontes do meio ambiente.¹⁰

A colonização bacteriana é essencial ao desenvolvimento e manutenção da homeostase intestinal. A flora bacteriana tem papel importante na maturação intestinal, manutenção de um equilibrado metabolismo, além de auxiliar no processo de absorção de nutrientes e fortificação do sistema imunológico, como ocorre com a produção de imunoglobulinas IgA, por exemplo.⁹ O início da colonização bacteriana do trato gastrointestinal é dada pela passagem do feto pelo canal de parto, seguido pelo período da amamentação e evoluindo para um ecossistema mais estável e compatível com o nível adulto por volta da idade de 2/3 anos, quando passa-se a ter um domínio dos filos

bacterianos Bacteroidetes e Firmicutes. A estabilização completa da microbiota dá-se após a primeira infância, com possíveis modificações ao longo da vida.^{9,11}

A composição da microbiota bacteriana intestinal pode ser subdividida em 4 classes, as Firmicutes, Bacteroidetes, Protobactérias e as Actinibactérias.^{9,11} Dentro do eixo longitudinal do trato gastrointestinal, principalmente a região de íleo distal e cólon, são os locais de maior abundância de microrganismos. Muitos daqueles que não são residentes no intestino são considerados potenciais antígenos que podem ativar a imunidade inata e adaptativa, promovendo respostas e a formação de produtos metabólicos que afetam as funções epiteliais e imunológicas do intestino.¹² Nesse contexto, fatores ambientais que exercem uma pressão seletiva tanto sobre o hospedeiro, quanto sobre a população microbiana, podem apresentar-se como um meio de estabelecer a homeostase, mas também como um fator responsável por uma disbiose, levando a prevalência de bactérias com potencial patogenicidade.¹³

Estudos mostram o grande impacto que a microbiota intestinal pode ocasionar na biologia do hospedeiro, variando desde a influência sobre a imunidade sistêmica e de mucosas até funções endócrinas no organismo.¹⁰ Um dos fatores influenciadores e tido como exemplo é o envelhecimento, quando há uma redução da população de bacterioides e de bifidobactérias, com redução da produção de ácidos graxos de cadeia curta, associado a um aumento de anaeróbios facultativos, tais como fusobacterias e clostrídias, associadas a um aumento da atividade proteolítica.¹¹ No caso da Doença de Crohn, a disbiose da microbiota intestinal que tem sido vista como possível fator causal e ao mesmo tempo como consequência da evolução do estado inflamatório crônico¹⁴, tem sido relacionada, em alguns estudos, com uma maior quantidade de bactérias associada à superfície da mucosa e com aumento da adesão e capacidade de invasão dessas.¹⁵

Em pesquisas, tem-se notado que a composição da microbiota intestinal de pacientes portadores de DC apresenta alterações de composição. Ocorre um aumento das famílias Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Fusobacteriaceae, Neisseriaceae e redução das famílias Bacteroidales, Clostridiales, Erysipelotrichaceae e Bifidobacteriaceae, que estão presentes em maior quantidade no intestino de indivíduos saudáveis.¹⁶ Em um estudo recente, com 73 pacientes com Doença Inflamatória intestinal no Hospital Universitário Dr. Josep Trueta, na Espanha, foi constatado que dentre os 45 pacientes portadores de DC, há um aumento considerável da população da bactéria Escherichia coli.¹⁷ Todos esses achados são de grande importância por compartilharem da mesma hipótese de associação entre microbiota e DC.

5 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn é marcada por uma grande diversidade de manifestações, que podem acometer todo o trato gastrointestinal, bem como apresentar envolvimento de outros sistemas, a depender da localização e extensão da doença. A principal região acometida pela doença é o íleo terminal, associado ao envolvimento conjunto de cólon proximal. A sintomatologia mais comum na DC é a diarreia, com média de 3 a 4 evacuações por dia, normalmente sem presença de sangue ou muco.¹⁸ Clinicamente o paciente pode também apresentar dor abdominal, principalmente localizada em quadrante inferior direito e a perda ponderal, que está atrelada a distúrbios nutricionais.

Em relação as manifestações extraintestinais, as mais frequentes são as reumatológicas, sendo comum artralgia/artrite, presente em cerca de 15 a 35% dos pacientes portadores da doença. Dentre os sintomas dermatológicos, destacam-se as aftas orais, que acometem uma porcentagem entre 10 a 30% dos doentes e o eritema nodoso, presente em até 15% dos portadores da enfermidade.¹ Outros acometimentos como o do sistema hepatobiliar, principalmente com presença de colelitíase não são de menor importância, podendo levar a complicações e instabilidade do paciente.

O diagnóstico da doença pode ser dado pela junção entre os achados de história e clínica em complementação com possíveis achados radiológicos, endoscópicos, histopatológicos e de exames laboratoriais. No exame de colonoscopia, realizado com biópsia, podem ser verificados lesões salteadas, com áreas de acometimento cercadas de regiões saudáveis. Pode haver presença de úlceras aftosas, de aspecto serpinginoso. É raro o acometimento retal pela doença. Em relação aos achados histológicos da doença, há o acometimento de modo transmural de parede intestinal, com presença de granulomas e áreas de fibrose.^{1, 19, 20}

Os achados laboratoriais são inespecíficos e podem vir acompanhados de hemograma com anemia hipocrômica microcítica, associado a trombocitose e leucocitose, além de elevação de provas de atividade inflamatória e algumas deficiências de compostos como vitamina B12 e ferro. Os marcadores ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) e p-ANCA (anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo) estão positivados em pacientes acometidos pela doença em porcentagem de cerca de 70% e 30%, respectivamente.¹⁹ Há ainda as possíveis complicações da doença, que envolvem componentes da doença perianal, com aparecimento em grande parte dos pacientes de fissuras, úlceras e estenose com

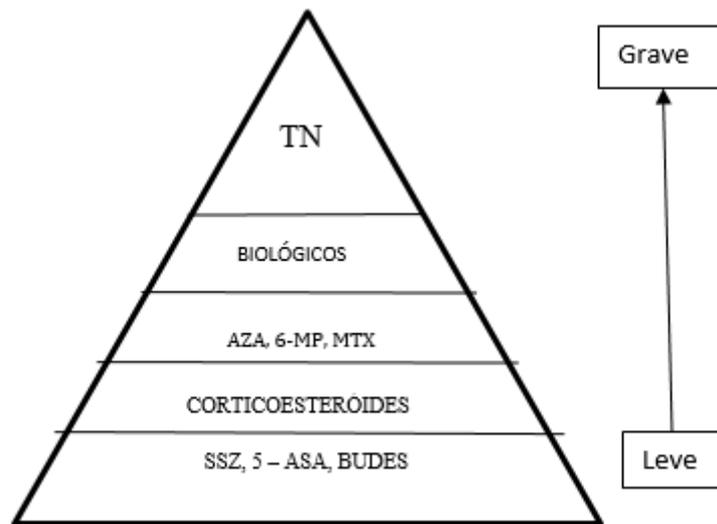
induração em canal anal, além de fístulas e lesões da pele da região perianal, como presença de maceração, erosões, abscessos e plicomas.²¹

Alguns dos dados de achados clínicos e de exames complementares além de terem a função diagnóstica, estão atrelados a classificação de atividade inflamatória da Doença de Crohn, de acordo com o índice conhecido como CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Nesse são considerados o número de evacuações, presença de dor abdominal, estado geral, sintomatologias e sinais atrelados a doença, presença de massa abdominal, consumo de antidiarreicos, hematócrito e perda ponderal. Após a classificação, o paciente pode ser enquadrado em quatro grupos: remissão (<150), leve (150-250), moderada (250-350) e grave (>350). Essa maneira de estratificar os doentes é de grande serventia para a decisão terapêutica que será empregada nos mesmos.

Índice de atividade (IA) inflamatória na doença de Crohn de acordo com CDAI	
Multiplique	
1- Número de evacuações líquidas na última semana	2
2- Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
3- Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4) 7 Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
4- Número de sintomas e sinais associados (1) artralgia/artrite; (2) irite/uveíte; (3) eritema anal; (4) fístula ou abscesso; (5) febre	20
5- Consumo de antidiarreico (não = 0; sim = 1)	30
6- Massa Abdominal (ausente = 0; duvidoso = 2; bem definida = 5) 10	10
7- Déficit de hematócrito	6
8- Peso-porcentagem abaixo do esperado	1
Soma Total (IA): <150: remissão; 150-250: Leve; 250-350: Moderada; >350: Grave	

6 MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO DA DOENÇA DE CROHN

A abordagem terapêutica da Doença de Crohn visa o controle dos sintomas e o controle sustentado da inflamação, visando a cicatrização da mucosa e prevenção de lesões estruturais irreversíveis e suas complicações.^{22,23} A doença pode ser abordada de acordo com sua gravidade, sendo interpelada tradicionalmente pelo mecanismo “step-up”, representada por patamares em que os medicamentos seguem a escala de gravidade. Em casos graves, no entanto, a inversão da ordem tradicional de tratamento, chamada de “top-down”, em que se inicia o tratamento através da administração de um biológico, associado ou não a um imunossupressor tem-se mostrado mais eficiente do que a “step-up”.



Manejo terapêutico “Step up”- SSZ: sulfassalazina; 5-ASA: messalazina; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; TN: terapia nutricional; BUDES: budesonida ; MTX: metotrexato.

A manipulação clínica do paciente é baseada no grau de atividade da doença, bem como na sua extensão e comportamento (inflamatório, fistulizante ou estenosante).¹⁹ No entanto, na prática clínica, o que é empregado são os dados clínicos obtidos pela anamnese e exame físico.

Classificação indicado	Características	Tratamento
DC leve Budes (ileocecal), SSZ (cólon) ou corticoesteróide sistêmico.	Tratamento ambulatorial, com alimentação via oral, sem sinais de desidratação, toxicidade, desconforto abdominal massa dolorosa, obstrução ou perda >10% do peso.	
DC moderada Corticoesteróide + AZA ou MTX.	Falha de tratamento ou com sintomas mais proeminentes de febre, perda de peso, dor abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem obstrução intestinal) ou anemia importante.	
DC moderada/grave Anti-TNF associado ou não a AZA.	Sintomas persistentes mesmo com uso de corticoesteróides e/ou terapia biológica ou pacientes com febre, vômitos persistentes, evidências de obstrução intestinal, sinais de irritação peritoneal, caquexia ou presença de abscessos.	

Classificação de DC de acordo com história e clínica do paciente¹⁹ e manejo clínico^{19,24}.

Em relação ao mecanismo de ação dos medicamentos empregados para o tratamento farmacológico, a grande maioria age no sistema imunológico, o que vai de encontro com as hipóteses causais da doença. Os aminossalicilatos, dentre eles a sulfassalazina e a messalazina, atuam, dentre outros mecanismos, na inibição da proliferação de células T e produção de anticorpos pelas células B, bem como inibição de macrófagos e adesão de neutrófilos, diminuição de interleucinas como IL-1 e TNF. Além disso, atuam como inibidores de prostaglandinas.¹⁹ A sulfassalazina tem uso em doença concentrada em região de cólon e a messalazina em região ileal.

No que diz respeito ao uso de antibióticos de modo terapêutico contra DC, esses são empregados com boa resposta em casos de complicações piogênicas, bem como no tratamento de doenças perianais, fístulas e doença ativa no lúmen, servindo de papel coadjuvante. O medicamento mais empregado é o metronidazol, dado que bactérias anaeróbias, de acordo com estudos, podem apresentar uma particular importância no desenvolvimento da doença. Os glicocorticóides costumam ser empregados em pacientes com sintomas moderados a graves ou naqueles em que apesar de doença leve ou moderada, não respondem ao tratamento básico. Apresentam efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, agindo na diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, além de leucotrienos, colagenase e síntese de NO.¹⁹

Os agentes tiopurina representados por azatioprina e 6-mercaptopurina (6-MP), são a primeira linha de tratamento indicado caso haja fracasso ou não sucesso da regressão da doença após retirada gradativa de dos glicocorticoides. Os mecanismos de ação desses fármacos ainda não estão bem elucidados, mas sabe-se que ambos atuam na supressão de resposta imunológica mediada por células, sendo os seus metabólitos responsáveis pela inibição da síntese de purina para ribonucleotídeos, estruturas precursoras da formação de ácidos nucleicos e conseqüentemente indispensáveis para a formação de DNA e RNA celular. A diferença básica entre os dois medicamentos está no fato de a azatioprina ser um pró-fármaco, enquanto a 6-MP é o fármaco propriamente dito.¹⁹

O metotrexato, usado no tratamento de doenças reumatológicas, apresenta efeito imunossupressor e anti-inflamatório, agindo dentre outras maneiras na inibição de algumas interleucinas como IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8. É considerado como uma alternativa aos análogos da tiopurina, em função da intolerância de alguns pacientes a esses fármacos. O seu uso está indicado para pacientes com doença ativa e apresenta um importante papel de poupador de glicocorticoides, quando ambos são empregados em conjunto. Outros imunomoduladores como a ciclosporina também podem ser empregados no tratamento

da DC, tendo, no entanto, pouca eficácia na remissão da doença quando usados em doses baixas. Outros medicamentos também tem ganhado um destaque, como o caso do tacrolimo, mais confiável do que as ciclosporinas e limita a reação inflamatória pela diminuição da ativação de células do tipo linfócitos T.¹⁹

O emprego de terapia biológica conta com emprego de agentes antifator de necrose tumoral (TNF). O uso do infliximabe foi aprovado em 1988, sendo o primeiro modificador de resposta biológica com resposta importante à DC, mostrando-se com papel importante na cicatrização da mucosa do trato gastrointestinal afetada. Posteriormente surgiram outros representantes da classe, como adalimumabe (anticorpo anti-TNF monoclonal Imunoglobulina Ig G1 completamente humanizado) e certolimumabe pegol (polietilenoglicol fragmento da porção Fab de anticorpo anti-TNF humanizado). São eficazes na terapêutica de DC ativa moderada a grave. Tanto o infliximabe como o adalimumabe atuam induzindo a apoptose celular, por interferência em região de membrana, diferentemente da certolimumabe que apresenta ação multifatorial e mostra-se capaz de controlar resposta imune da mucosa do TGI.¹⁹

Em relação a terapia cirúrgica, essa é indicada para controle de sintomatologias e para tratamento das complicações. De acordo com estudos, cerca de 50% dos paciente acometidos pela doença apresentam complicações intestinais em 20 anos²⁵, sendo que pouco mais de 30% ocorre dentro de 10 anos após o diagnóstico da doença.^{18,26} Inicialmente os portadores da doença apresentam fenótipo de padrão inflamatório sem complicações e cerca de 20% evolui para fibroesclerose, devido ao efeito inflamatório na mucosa que leva a uma produção excessiva de matriz extracelular por células mesenquimais ativadas, podendo levar a quadros de obstrução intestinal.²⁷

7 USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DC

A definição de probiótico, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefícios a saúde de quem os ingere. Na sua composição são encontradas bactérias capazes de transpor o pH ácido do ambiente estomacal sem sofrer qualquer alteração e posteriormente colonizar a mucosa intestinal, competindo com bactérias patogênicas, além de possíveis efeitos imunológicos, o que garante um aumento da resistência contra patógenos. Estudos com modelos animais e in vitro sugerem que o uso de probióticos pode estimular tanto a resposta imune específica como a não específica. Acredita-se que todo esse processo esteja relacionado a uma atividade mediado pela ativação de

macrófagos, aumento do nível de citocinas e da atividade de células natural Killers (NK) e aumento do nível de imunoglobulinas. No entanto, todo esse processo ocorre sem efeito inflamatório prejudicial.^{28,29}

Muitos probióticos são derivados da microbiota normal de indivíduos saudáveis, imitando os efeitos homeostáticos da microbiota intestinal sadia e apresentando efeitos anti-inflamatórios que refletem a tolerância imunológica existente entre hospedeiro e microbiota intestinal.²⁹ Em função dessas propriedades e do crescente número de estudos que demonstram uma possível associação do desenvolvimento de Doença de Crohn e microbiota intestinal, esses compostos biológicos passaram a ser usados como tratamento adjuvante na terapêutica da doença.^{30,31} Ainda não se conhece com clareza se essa interação estaria relacionada a uma resposta imune anormal contra a microbiota ou de um sistema imunológico normal com uma resposta contra microbiota anormal.²⁹ Modelos animais mostram evidências de que o déficit imunológico pode mudar a microbiota em direção a uma capacidade colelitogênica.³¹

A composição da microbiota comensal intestinal apresenta variabilidade, podendo ser determinada por fatores intrínsecos e extrínsecos do indivíduo e ter como consequência o desenvolvimento de uma disbiose bacteriana. No caso de pacientes com DC, acredita-se que uma alteração de microbiota possa ser a responsável por perpetuar a inflamação crônica que caracteriza a doença.^{14,30} Aqueles que são acometidos pela enfermidade, apresentam o sistema comensal diminuído, com redução da diversidade da flora intestinal e inversão da proporção entre micro-organismos com propriedades protetivas e os de características patogênicas.³² Nota-se ainda, nesses pacientes, um maior número de bactérias associados à superfície mucosa com maior capacidade de adesão e invasão, em comparação a indivíduos saudáveis.^{15,32}

Alguns estudos apontam que essa alteração de microbiota intestinal com aumento da taxa de organismos como *Mycobacterium avium paratuberculosis* e *Clostridium*, responsáveis por lesões teciduais, e a diminuição de outras como *Faecolibacterium prausnitzii*, de propriedade anti-inflamatória, seria secundário ao processo inflamatório ou devido a imunidade inata defeituosa associada ao distúrbio.³² De um modo geral, esses organismos ao terem a capacidade de interferir na homeostase da mucosa intestinal, tem a papel na modificação do desenvolvimento clínico e a gravidade da doença.^{32,33}

Em modelos animais sobre a influência da flora entérica na atividade inflamatória intestinal, foi demonstrado recentemente, que camundongos livres de germes terminam por não desenvolver doença inflamatória no intestino e as cepas expostas aos germes, ao

desenvolverem a doença, quando tratados com probióticos das estirpes humanas como *Lactobacillus salivarius salivarius* UCC 118 e *Bifidobacterium infantis* 35624, apresentam uma redução da atividade inflamatória e não apresentam o desenvolvimento de pancolite como seguimento da doença. Estudo molecular de cultura da flora fecal dos camundongos analisados também foram estudadas e de modo semelhante ao que se nota com a disbiose da flora bacteriana intestinal humana, animais tratados com probióticos apresentam o reestabelecimento de uma microbiota benéfica dominante, enquanto que os usados como controle, sem ingestão de probióticos, apresentam dominância de estirpes com características pro-inflamatórias.³³

Outras pesquisas com o uso do também probiótico *Bifidobacterium infantis* 35624, demonstram que em mucosa intestinal humana, essa estirpe tem potencial efeito imunorregulador em células epiteliais, dendríticas e de linhagem linfocítica. Entende-se que classe de bactéria adere às linhas epiteliais gastrointestinais sem induzir a ativação de fatores inflamatórios e portanto, sem desencadear a liberação de citocinas. Há assim, uma redução da liberação de citocinas como IL-8 e IL-20, estimuladas em resposta a exposição a patógenos.^{34,35}

Em circunstâncias normais, o sistema imunológico da mucosa exibe uma resposta restrita a bactérias comensais, mantendo a capacidade de desenvolver resposta imunológica apropriada contra patógenos. As células epiteliais intestinais são capazes de desenvolver resposta inata, que ativa via de sinalização pró-inflamatória, além de direcionar a migração de células efetoras envolvidas na imunidade adaptativa. Nota-se que cepas comensais tem o poder de atenuar a secreção de citocinas inflamatórias liberadas com a exposição a patógenos ou a flagelinas bacterianas como *Clostridium difficile*.³⁵

Nos pacientes do DII também tem sido notado que a composição do seu muco intestinal apresenta uma gama de bactérias maior do que a de pacientes saudáveis. Em estudo em pacientes portadores de DC, o tratamento conjunto da doença com antibiótico metronidazol e probiótico *Lactobacillus GG* (LGG), mostrou ser capaz de induzir ao aumento de Imunoglobulina A, com melhora da capacidade imunológica intestinal dos pacientes em estudo, bem como a uso suplementação com bactéria LGG no tratamento, melhorou a permeabilidade paracelular intestinal dos pacientes.^{35,36} O ponto mais importante na diminuição da permeabilidade intestinal está relacionada com o fato da DC como doença multifatorial apresentar também uma relação com o defeito da barreira mucosa intestinal.^{37,38}

A microflora intestinal pode oferecer resistência a colonização de patógenos, sendo considerada um constituinte importante da defesa intestinal. Mas para que seja estabilizada essa barreira e assim, haja uma menor exacerbação do sistema imunológico, com redução da liberação de citocinas inflamatórias, a flora intestinal necessita estar em homeostase. Nesse processo, os probióticos ao ofertarem o reestabelecimento da simbiose entre hospedeiro-flora entérica, apresenta um importante papel no tratamento da doença.

8 CONCLUSÃO

A Doença de Crohn ainda não apresenta uma etiologia definida, mas estudos demonstram que dever haver uma relação multifatorial para o seu desenvolvimento. Em um contexto, no qual nas últimas décadas tem-se notado um aumento do número de casos da doença e uma evolução de mau prognóstico, a associação de medicamentos tem sido testada e o estudo de novos compostos estão cada vez mais avançados. Os probióticos representam uma dessas linhas de tratamento coadjuvante da doença, que tem demonstrado um resultado importante no controle da doença.

O uso de probióticos apesar de não ser recente, tem ganhado maior importância nas últimas décadas, com o mecanismo de imunomodulação da microbiota intestinal e consequente restabelecimento da homeostase. O seu resultado implica em redução de modo considerável do processo de inflamação em todo trato gastrointestinal, interferindo positivamente no curso da doença. Apesar de mais estudos serem necessários, tanto em respeito da etiologia da doença como em relação a ação dos probióticos, acredita-se que os mesmos vem cumprindo um importante papel não só para terapêutica como também no melhor entendimento do mecanismo de desenvolvimento e perpetuação do processo inflamatório que caracteriza a doença.

REFERÊNCIAS

- ¹Sands BE, Siegel CA. Doença de Crohn. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. P.1983-2015.
- ²Metchnikoff E. The prolongation of life: optimistic studies. New York: Putnan; 1908.
- ³Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
- ⁴Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):158-165.
- ⁵Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*. 2013 Apr;45(4):269-76.
- ⁶Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014 Apr;63(4):588-97.
- ⁷Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 423–429.
- ⁸Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):577-94.
- ⁹Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. 2016; 63(1.2):27-37.
- ¹⁰Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010; 107:243–274.
- ¹¹Moraes AF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Intestinal microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(4).
- ¹²Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.
- ¹³Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–180.
- ¹⁴Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. 2014; 146:1489–1499.

- ¹⁵Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 (6):61-71.
- ¹⁶Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(3):382-392.
- ¹⁷Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, et al. Mucosa-associated *Faecalibacterium prausnitzii* and *Escherichia coli* co-abundance can distinguish Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease phenotypes. 2014; 304(3-4): 464-475.
- ¹⁸Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, et al. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappa B. *Gastroenterology*. 2003; 125:1750-61.
- ¹⁹Sipahi AM, Santos FM, Azevedo MFC, Damião AOMC. Doença Inflamatória Intestinal. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG. *Cínica Médica: HC FMUSP*. 2.ed.São Paulo: Manole; 2016.p.168-176.
- ²⁰Turner JR. O Trato Gastrointestinal. In: Aster KA. *Robbins & Cotran Patologia*.9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 822-24.
- ²¹Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-1103.
- ²²Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's and Colitis*. 2014; 8:927-35.
- ²³Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P, The potencial for disease modification in Crohn's disease. *Nat Ver Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 79-85.
- ²⁴Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11(1):3-25.
- ²⁵Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus Jr EV. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): 1147-1155.
- ²⁶Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-782.
- ²⁷Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152(2): 340-350.

- ²⁸Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006; 42(1):1-16.
- ²⁹Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2017.
- ³⁰Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):481-492.
- ³¹Shanahan F, Quigl EMM. Modification of the Gut Microbiome to Maintain Health or Treat Disease: Manipulation of the Microbiota for Treatment of IBS and IBD—Challenges and Controversies. *Gastroenterology* 2014; 146:1554–1563.
- ³²Shanahan F. Themicrobiotaininflammatoryboweldisease: friend,bystander,andsometime-villain. *NutritionReviews*. 2019; 70(1):31–37.
- ³³McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, et al. Inflammatory Bowel Disease: Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. 2003; 52:975–980.
- ³⁴Konieczna P, Akdis CA, Quigley EM, Shanahan F, O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory Bifidobacterium. *Gut Microbes*. 2012;3(3):261–266.
- ³⁵Sibartie S, O'Hara AM, Ryan J, Fanning A, O'Mahany J, O'Neill S, et al. Modulation of pathogen-induced CCL20 secretion from HT-29 human intestinal epithelial cells by comensal bacteria. *BMC Immunology*. 2009; 10:54.
- ³⁶Mack DR, Michail S, Wei S, Mcdougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4):G941-50.
- ³⁷Munkholm P, Langholz E, Hollander D, Thornberg K, Orholm M, Katz KD, et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives. *Gut*. 1994;35(1):68-72.
- ³⁸Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1643-50.