

Uso de probióticos em doenças autoimunes gastrointestinais: Uma revisão sistemática**The use of probiotics in gastrointestinal autoimmune diseases: A systematic review**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-193

Recebimento dos originais: 06/11/2020

Aceitação para publicação: 06/12/2020

Jennifer Alexandra Castanho Vieira Friedrich

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Endereço: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, UNIOESTE, Rua Universitária, 2069 - Cascavel/Paraná - Brasil

E-mail: jennifer.vieiraf@gmail.com

Luciana Oliveira de Fariña

Mestre e Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente e orientadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Endereço: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, UNIOESTE, Rua Universitária, 2069 - Cascavel/Paraná - Brasil

E-mail: luciana.farina@unioeste.br

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 a 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. No que tange à doença celíaca, 85,71 % demonstraram efeito benéfico referente ao 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 de probióticos apresente benefícios no tratamento da doença celíaca juntamente à dieta livre de glúten. Já referente às DIIs, 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 especificamente na doença de Crohn.

Palavras-chave: 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 of 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 specifically 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-se 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 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).

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. (Population. Intervention. Comparison. Outcome. Study type) e que foi conduzida de acordo com a metodologia P.R.I.S.M.A. (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) (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.

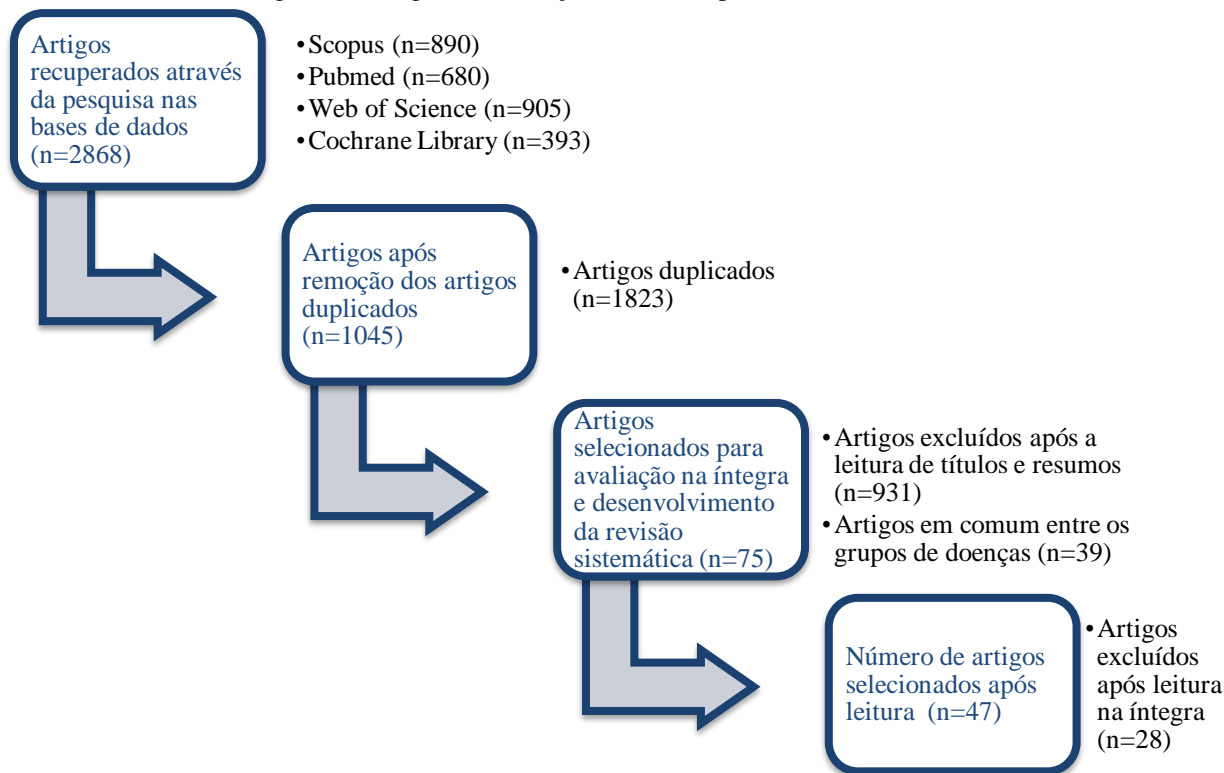
3 RESULTADOS

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 1.

Figura 1 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 1 com o quantitativo dos estudos:

Tabela 1 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 micro-organismos, 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 – α . 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 - α), 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*, e *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 *Bacteroides* 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; ZOCCO 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-oligosacarídeo (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, consequentemente, 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 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

REFERÊNCIAS

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 and 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- κ b 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.; POKROTNIEKS, 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. *Nutracêuticos 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. P126-131, 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.