

Rita Patrícia Moura Martins

O papel da microbiota nas doenças inflamatórias intestinais

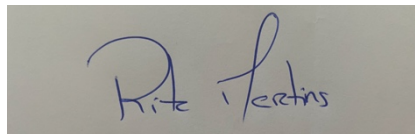
Faculdade Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa  
Porto, 2021

Rita Patrícia Moura Martins

O papel da microbiota nas doenças inflamatórias intestinais

Faculdade Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa  
Porto, 2021

# O papel da microbiota nas doenças inflamatórias intestinais



---

Rita Patrícia Moura Martins  
(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

Nos últimos anos com os avanços nas técnicas de Microbiologia e Biologia Molecular a importância da microbiota intestinal fizeram que o mundo da ciência não considerasse o trato gastrointestinal apenas como um simples órgão digestivo, mas se questionasse sobre o impacto que a microbiota intestinal pode ter na saúde humana e no desenvolvimento de patologias.

As doenças inflamatórias intestinais (DII) afetam em Portugal cerca de 7 mil a 15 mil pessoas, sendo caracterizadas pela existência de uma inflamação crónica com alvo preferencial no trato gastrointestinal. Apesar da sua etiologia ainda não ser bem compreendida, fatores genéticos e ambientais que levam a alterações na microbiota têm sido alvo de estudo. O corpo humano é colonizado por trilhões de células bacterianas e assim o conhecimento do papel da microbiota gastrointestinal na etiologia das DII permite melhorar a qualidade de vida e otimizar o tratamento. A terapêutica disponível irá depender da gravidade e da extensão da doença, da resposta às intervenções já efetuadas e do número e gravidade das crises anteriores, sendo os aminossalicilatos os mais utilizados bem como os corticosteroides. Também os probióticos e prebióticos têm apresentado grande potencial em abordagens terapêuticas de DII.

Os profissionais de saúde são muito importantes no acompanhamento destes doentes, tendo um papel ativo na tomada de medidas modificadoras de comportamentos (dieta, exposição a fatores de risco como o tabaco), na abordagem a novas terapêuticas (probióticos e prebióticos) e assim contribuirão para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Atendendo à importância do papel microbiota no desenvolvimento das DII, os objetivos deste trabalho visaram: caracterizar a microbiota intestinal; analisar o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento de patologias intestinais; aferir que fatores podem levar a alterações da microbiota intestinal; conhecer diferentes tipos de DII e suas manifestações; perceber quais as terapêuticas usadas no seu tratamento; verificar a importância dos prebióticos, probióticos e simbióticos; relacionar a importância de outros parâmetros, como a dieta, no controlo da sintomatologia de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal; Doenças inflamatórias intestinais; Doença Crohn; Colite ulcerosa; Prebióticos; Probióticos.

**Abstract**

In recent years, the microbiology and molecular biology techniques have improved and scientifically, the gastrointestinal tract is no longer considered a simple digestive organ. It has also been explored the impact that the intestinal microbiota can have on health and in the development of pathologies.

In Portugal, the inflammatory bowel diseases (IBD) affect about 7 thousand to 15 thousand people and even etiologically are still not well understood, genetic and environmental factors that lead to changes in the microbiota have been target of study. The human body is colonized by trillions of bacterial cells and the knowledge of the gastrointestinal microbiota improves the quality of life and optimizes treatment. The therapy available will depend on the severity and extent of the disease, the response of interventions already carried out and the number and severity of previous crisis. Aminosalicylates and corticosteroids are the most used medicines. Probiotics and prebiotics have also shown great potential in IBD treatment.

The health care professionals have a crucial impact on monitoring these patients, taking an active role and promoting the change of some behaviors (such as diet and tobacco) and helping them with new therapies (prebiotics and probiotics). Therefore, the health care professionals are an important contributor to improve the quality of life on patients with IBD.

According to the importance of the microbiota in the development of IBD, the objectives of this dissertation are: characterize the intestinal microbiota; analyze the intestinal microbiota in the development of intestinal pathologies; be aware of what factors can lead to changes in the intestinal microbiota; know the different types and manifestations of IBD; understand which therapies are used in IBD treatment; verify the importance of prebiotics, probiotics and symbiotics; relate the importance of others parameters, such as diet, to control symptoms in order to improve patients' quality of life.

**Key words:** Gut microbiota; Inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Prebiotics; Probiotics.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, o meu agradecimento à Professora Doutora Maria João Coelho pela disponibilidade com que sempre me auxiliou, pela dedicação e sensibilidade com que me orientou percebendo as minhas limitações enquanto trabalhadora-estudante.

Um obrigada especial ao Biocodex Microbiota Institute pela prontidão com que responderam aos e-mails em resposta à autorização de direitos de imagem, e pela amabilidade de me oferecerem o seu livro “Gut Microbiota – A full-fledged organ”.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão e ao meu namorado, por toda a ajuda incondicional desde o primeiro dia e que foi essencial para que este dia fosse possível e que o objetivo se concretizasse. Foram sem dúvida o meu suporte, o meu socorro e auxílio, aguentaram muito para eu hoje conseguir estar aqui. Sem eles nada seria exequível! E a ti, Pai, pela fonte de inspiração nesta dissertação.

Um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia de S. Cosme por me permitirem iniciar este desafio, pela flexibilidade com que tornaram possível conciliar o trabalho com os estudos e por todo o apoio e encorajamento durante este processo.

A todos os meus amigos por me fazerem acreditar que seria capaz, em especial à Joana Barbosa pelo grande suporte que foi para mim, por me acompanharem nesta jornada, pela ajuda e pelas palavras de incentivo quando tudo parecia impossível, deixo o meu muito obrigada por nunca duvidarem do meu sucesso. A ti, Joana, partilhamos uma licenciatura juntas em 2008 na ESTSP e foi para mim um privilégio dividir este sonho conjunto 10 anos depois, foste uma amiga, uma incentivadora, uma companheira, uma professora e uma confidente.

À minha amiga e irmã de coração, Sara, que foi o meu alento e paz em momentos de desânimo. Desde os 6 anos que dividimos uma vida juntas por isso divido agora também com ela esta conquista.

Um último agradecimento a todos os que me acompanharam na Universidade Fernando Pessoa, em particular às minhas colegas de curso que se tornaram amigas, pela força e apoio mútuo, levando-as para a vida e fortalecendo um velho lema de vida “Equipa que ganha não mexe”. A vocês que tantas vezes me ouviram reclamar e a dizer que não era capaz, foram sem dúvida o meu escape para o stress, nunca vos esquecerei.

“Não sou nada. Nunca serei nada. Não posso ser nada. À parte disso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.” Fernando Pessoa

(Fernando Pessoa)

## **Índice Geral**

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	iv
Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	v
Abreviaturas	vi
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	3
1. Microbioma Humano	3
1.1. Evolução as microbiota ao longo da vida	3
1.2. Microbiota intestinal humana	5
1.3. Composição da microbiota intestinal	6
2. Intestino	8
2.1. Doenças inflamatórias intestinais	9
2.1.1. Colite ulcerosa	10
2.1.1.1. Transplante fecal	12
2.1.2. Doença de Crohn	14
3. Terapêutica	16
3.1. Tratamento Farmacológico	16
3.2. Prebióticos, Probióticos e Simbióticos	18
3.2.1. Probióticos	19
3.2.2. Prebióticos	21
3.2.3. Simbióticos	22
3.3. Tratamento Não Farmacológico	26
3.3.1. Estilo vida	26
3.3.2. Alimentação	27
3.3.3. Nutrição Entérica	29
III. Conclusão	33
IV. Referências	34

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Composição da microbiota intestinal_____	7
Figura 2 - Classificação do tipo de colite_____	11
Figura 3 - Figura ilustrativa do processo de transplante fecal_____	13
Figura 4 - Esquema da sequência na intervenção para o tratamento das DII_____	17
Figura 5 - Survimed_____	30
Figura 6 - MODULEN IBD_____	30

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Composição e concentração da microbiota em algumas regiões do trato gastrointestinal._____	7
Tabela 2 - Exemplos de produtos comercializados em farmácias portuguesas com probióticos e prebióticos._____	24
Tabela 3 - Fontes comuns de alimentos ricos em FODMAPs e alternativas com baixo teor._____	28

## **Abreviaturas**

CNN: Compostos N-nitrosos

CU: Colite ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: Doenças inflamatórias intestinais

ECCO: Organização europeia de Crohn e colite (do inglês European Crohn's and colitis organization)

FAO: Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (do inglês Food and Agriculture Organization)

FODMAPs: Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis

FOS: Fruto-oligossacáridos

GOS: Galacto-oligossacáridos

IBD: Inflammatory bowel diseases

IBDQ: Questionário de doença inflamatória intestinal

NC: Nutrição entérica

NEC: Enterocolite necrosante

NEE: Nutrição entérica exclusiva

NEP: Nutrição entérica parcial

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TAC: Tomografia computadorizada

TBF $\beta$ 2: Fator de crescimento transformador beta

TGI: Trato gastrointestinal

TMF: Transplante de microbiota fecal

TNF $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa

VSL#3: Mistura probiótica contendo quatro espécies de *Lactobacillus*, três espécies de *Bifidobacterium* e uma espécie de *Streptococcus*

WGO: Organização mundial de gastroenterologia (do inglês World gastroenterology organization)

## **I. Introdução**

No decorrer do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade Fernando Pessoa para a obtenção do grau de mestre é indispensável o desenvolvimento de um trabalho final que escolhi como tema “O papel da microbiota nas doenças inflamatórias intestinais”. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica com o principal objetivo de analisar o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento de patologias intestinais e verificar a importância do uso de prebióticos e probióticos na qualidade de vida de doentes com essas patologias. A escolha deste tema visou sobretudo o facto do meu pai apresentar colite ulcerosa e mais recentemente doença de Crohn, duas doenças inflamatórias intestinais (DII), despertando um maior interesse em obter mais conhecimentos sobre esta temática, que apesar de ser muito atual e serem feitos vários estudos nesta área ainda gera muita controvérsia quer na sua etiologia quer no seu tratamento.

O termo microbioma refere-se à totalidade de microrganismos e ao seu material genético, contrastando com o termo microbiota, que é a população microbiana presente em diferentes ecossistemas do corpo (Khanna and Tosh, 2014).

O corpo humano é colonizado por trilhões de células microbianas, referidos coletivamente como microbiota, enquanto a combinação dessas células microbianas e o conjunto de genes correspondente é definido como o microbioma. No entanto, a diversidade do microbioma humano varia entre os locais do corpo, entre pessoas e ao longo do tempo (Ursell *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, as pesquisas sobre microbioma intestinal humano explodiram e com os avanços nas técnicas de Microbiologia e Biologia Molecular fizeram que o mundo da ciência não considerasse o trato gastrointestinal apenas como um simples órgão digestivo, mas se questionasse sobre o impacto que a microbiota intestinal pode ter na saúde humana como no desenvolvimento de patologias (Cresci and Bawden, 2015).

As DII são doenças sistémicas caracterizadas pela existência de uma inflamação crónica com alvo preferencial no trato gastrointestinal. Apesar da sua etiologia ser desconhecida, vários fatores genéticos e ambientais têm sido alvo de estudo. Em Portugal atinge cerca de 7 mil a 15 mil pessoas e estima-se que rondem os 2,9 casos por cada 100 mil habitantes por ano com Colite Ulcerosa (CU) e 2,4 por cada 100 mil com Doença de Crohn. (CUF, 2020)

O conhecimento do papel da microbiota gastrointestinal na etiologia das DII impulsionou a sua investigação, permitindo melhorar a qualidade de vida e otimizar o tratamento destes doentes. Deste modo, vários estudos têm vindo a focar-se na possibilidade de utilizar probióticos e prebióticos no tratamento destas doenças (Fernandez *et al.*, 2014).

Para cumprir os objetivos propostos neste trabalho, realizou-se uma revisão bibliográfica sobre o tema supracitado, tendo-se realizado uma pesquisa entre os meses de setembro de 2020 e março de 2021, através de fonte de pesquisa científicas como: PubMed, Science Direct, Scielo, b-On e em motores de pesquisa tal como Google académico. A revisão bibliográfica será realizada de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA), que tem como objetivo melhorar os padrões de apresentação de revisões sistemáticas e meta-análises (Moher *et al.*, 2009).

A pesquisa tem por base registar, analisar e relacionar factos acerca do tema em artigos científicos, dissertações, revisões bibliográficas e livros. Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica foram: (1) interesse para o tema, (2) artigos com texto integral, (3) artigos científicos e estudos escritos na língua portuguesa e inglesa, (4) artigos com data de publicação de um período de 10 anos, ou de anos anteriores em casos em que o conteúdo se manifestou relevante acerca do tema. Como critérios de exclusão: (1) artigos publicados há mais de 20 anos, (2) artigos redigidos em outra língua que não a língua portuguesa/inglesa.

De uma maneira geral, as palavras-chave utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho serão: microbiota intestinal (*gut microbiota*), microbioma intestinal (*gut microbiome*), doenças inflamatórias intestinais (*inflammatory bowel diseases*), doença de Crohn (*Crohn's disease*), colite ulcerosa (*ulcerative colitis*), prebióticos (*prebiotics*) e probióticos (*probiotics*). A combinação das palavras-chave foi feita com recurso a operadores booleanos para combinar conceitos como “AND”, “OR” e “NOT” de forma a limitar a informação.

## **II. Desenvolvimento**

### **1. Microbioma humano**

O termo microbioma refere-se à totalidade de microrganismos e ao seu material genético, contrastando com o termo microbiota, que é a população microbiana presente em diferentes ecossistemas do corpo (Khanna and Tosh, 2014).

O corpo humano é colonizado por trilhões de células microbianas, referidos coletivamente como microbiota, enquanto a combinação dessas células microbianas e o conjunto de genes correspondente é definido como o microbioma. No entanto, a diversidade do microbioma humano varia entre os locais do corpo, entre pessoas e ao longo do tempo (Ursell *et al.*, 2012).

#### **1.1. Evolução da microbiota ao longo da vida**

Desde as variações *in utero* até aquelas que ocorrem após o parto, a nossa microbiota intestinal muda com a idade, o ambiente, o stress, a dieta, a toma de medicação e o estado de saúde. O desenvolvimento da microbiota é um processo que engloba diferentes etapas ao longo da vida, desde o nascimento onde até aos 3 anos a microbiota forma-se e diversifica-se, à idade adulta onde estabiliza e à idade sénior onde fica empobrecida (*Biocodex Microbiota Institute*, 2020). Inicialmente acreditava-se que o Trato Gastrointestinal (TGI) era estéril no útero e que o início da microbiota intestinal ocorria durante o processo de parto, contudo estudos demonstraram a presença de microrganismos na placenta, no líquido amniótico e no cordão umbilical (Jiménez *et al.*, 2005) (DiGiulio, 2012).

Estudos têm também mostrado que neonatos demonstram comunidades microbianas complexas no intestino na primeira semana de vida, com alterações na composição bacteriana até o equilíbrio que é alcançado por volta dos 1 a 3 anos de idade. O que molda essas primeiras comunidades microbianas, e em que ponto a criança é primeiro exposta e colonizada pela sua microbiota permanece ainda desconhecido, sendo realçadas como origem as bactérias vaginais e fecais da mãe, apontando para uma microbiota menos diversa quando o nascimento é por cesariana ou o bebé é prematuro (Palmer *et al.*, 2007) (Aagaard *et al.*, 2014).

O processo de parto expõe os recém-nascidos a uma ampla gama de microrganismos que também contribuem para a colonização da microbiota intestinal. O modo de parto afeta a composição da microbiota intestinal do bebé sendo a microbiota

intestinal do recém-nascido muito semelhante à microbiota encontrada durante o nascimento. Durante o parto vaginal, o bebê é inoculado com microbiota vaginal, que difere da microbiota da pele encontrada durante uma cesariana. No nível do filo, estudos mostraram que bebês nascidos por via vaginal têm uma população maior de Bacteroidetes da que Firmicutes quando comparados com bebês nascidos por cesariana. Apesar da exposição no útero, a maioria dos microrganismos que vão colonizar o intestino do bebê são adquiridos após o parto (Cresci and Bawden, 2015).

Na primeira semana de vida, a microbiota intestinal neonatal é composta principalmente pelos filos Actinobacteria (incluindo *Bifidobacterium*), Proteobacteria, Bacteroides, e em menor proporção Firmicutes (incluindo o *Lactobacillus spp.*) que dominam a flora vaginal. Em contraste, neonatos que pesam <1200 g revelam maior predomínio por Firmicutes e Tenericutes, e em menor proporção Actinobacteria (Aagaard *et al.*, 2014).

O cientista alemão Theodor Escherich (1857-1911) demonstrou que o mecônio, a primeira amostra de fezes de bebês, apresenta bactérias e que a colonização nos bebês ocorre entre as 3 e as 24 horas após o nascimento. No terceiro dia após o nascimento, 45% dos bebês que nascem por via vaginal são positivos para *Escherichia coli*, provavelmente passado de mãe para filho durante o parto, e apenas cerca de 12% dos bebês nascidos por cesariana são positivos para *E. coli* (Schultz, 2008). Também foi demonstrado que a composição na microbiota de prematuros difere daquela observada em amostras adquiridas após a primeira semana de vida, demonstrando que ocorre colonização intestinal ao longo do curso do desenvolvimento fetal. A ausência desta colonização progressiva pode colocar os bebês prematuros em risco de desenvolverem várias infecções gastrointestinais. Vários estudos avaliaram a suplementação probiótica como um meio de imitar a inoculação natural do intestino e, portanto, influenciar a incidência e severidade da enterocolite necrosante (NEC) (Alfaleh and Anabrees, 2014). A NEC é a emergência gastrointestinal mais comum nos recém-nascidos neonatais afetando principalmente prematuros com muito baixo peso o que leva a lesões da mucosa intestinal que podem conduzir a isquemia e necrose (Alfaleh and Anabrees, 2014).

Também a amamentação é importante para o desenvolvimento de bactérias favoráveis, como as bifidobactérias. A origem geográfica também parece influenciar a microbiota devido a diferenças nas estruturas sociais, culturais e tradições existindo alterações na alimentação, na exposição a animais de estimação e/ou gado, e muitos

outros fatores que podem influenciar como e de onde uma microbiota intestinal é adquirida (Yatsunenko *et al.*, 2012).

Existem dados que revelam que apesar da microbiota intestinal evoluir ao longo dos anos, os primeiros tempos são os mais importantes, estando relacionada a menor diversidade de microbiota com o desenvolvimento de doenças prolongadas. Na idade adulta existem fatores como variações hormonais (puberdade, gravidez e menopausa) que podem alterar a microbiota dominante. É na idade mais avançada que se verificam maiores alterações, sendo a microbiota empobrecida por alterações fisiológicas como a imunidade diminuída, dieta menos variada, toma de medicação, estilo de vida mais sedentário. Estas alterações levam a desequilíbrios na microbiota e conseqüentemente ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais ou diminuição da imunidade e assim maior suscetibilidade a infecções (*Biocodex Microbiota Institute*, 2020).

## **1.2. Microbiota intestinal humana**

Nos últimos anos os avanços nas técnicas de Microbiologia e Biologia Molecular fizeram com que o mundo da ciência se questionasse sobre o impacto que a microbiota intestinal pode ter na saúde humana como no desenvolvimento de patologias (Cresci and Bawden, 2015).

Já desde há muitos anos que tem vindo a ser demonstrada a importância da microbiota intestinal, Eli Metchnikoff foi laureado em 1908 com o Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina pelos seus trabalhos sobre imunidade. Cientista russo, do Instituto Pasteur de Paris, associou a longevidade dos Búlgaros que viviam em zonas rurais ao consumo de produtos lácteos fermentados, desenvolvendo a teoria de que a senilidade era a consequência do desenvolvimento de algumas bactérias. Metchnikoff foi o primeiro cientista a sugerir que seria possível modificar a microbiota intestinal substituindo bactérias nocivas por bactérias benéficas, recomendando e praticando uma dieta rica em leite fermentado por bacilos que produzem uma grande quantidade de ácido láctico (Cresci and Bawden, 2015) (Martins and Cameira, 2008).

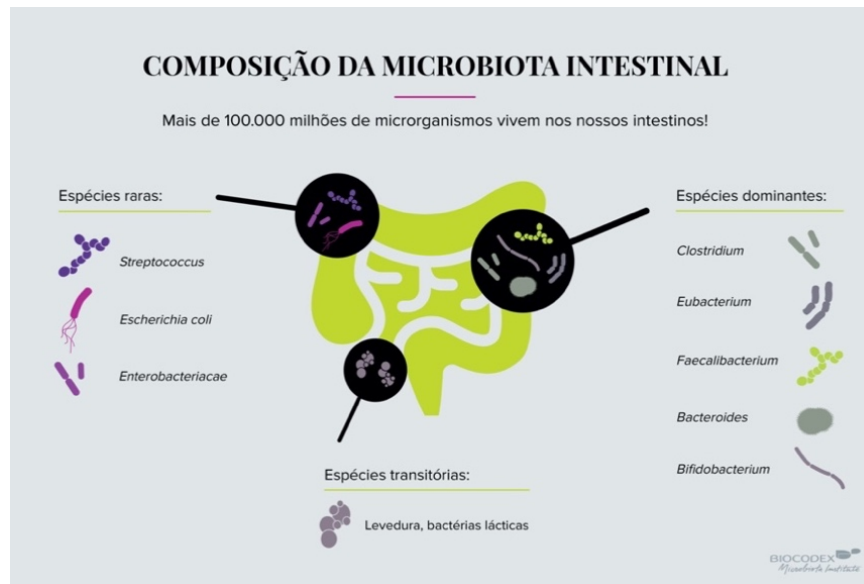
Vários estudos têm sido feitos para relacionar a influência do hospedeiro com a microbiota intestinal. Rawls *et al.* realizaram transplantes de peixes-zebra e observaram que a microbiota transplantada sofreu alterações de forma a se assimilar com a microbiota intestinal normal de seu hospedeiro recetor em termos de abundância relativa das suas linhagens bacterianas (Rawls *et al.*, 2006). O mesmo grupo mostrou que o desenvolvimento de obesidade pode estar relacionado com a disbiose, havendo uma

alteração nos dois filos de bactérias dominantes no intestino humano, Firmicutes e Bacteroidetes, sendo que a proporção relativa de Bacteroidetes diminui em pessoas obesas comparativamente com pessoas magras, sendo que essa proporção aumenta com a perda de peso. A alteração na microbiota intestinal pode comprometer assim a absorção de nutrientes no intestino. Assim, os genes do hospedeiro, mas também características individuais e ambientais, como o ambiente e o comportamento do hospedeiro, podem moldar a composição da microbiota (Rawls *et al.*, 2006) (Linares *et al.*, 2012).

### **1.3. Composição da microbiota intestinal**

O trato gastrointestinal humano contém em média  $10^{14}$  microrganismos/ml de conteúdo luminal com mais de 5000 espécies bacterianas (Sender *et al.*, 2016). Entre estas, aproximadamente 90% pertencem aos filos Bacteroidetes, compostos principalmente de bactérias de Gram-negativo e ao filo Firmicutes, compostos principalmente por bactérias de Gram-positivo (Pane *et al.*, 2018).

O conhecimento sobre a microbiota intestinal, ou flora intestinal, tem melhorado através do uso de novas técnicas de identificação baseadas no estudo dos genes dos microrganismos presentes no intestino. A microbiota intestinal é constituída por todos os microrganismos sendo fundamental um equilíbrio entre bactérias, leveduras, fungos e outros microrganismos. No intestino humano é possível encontrar espécies raras como *Streptococcus*, *Escherichia coli* e outras bactérias da família *Enterobacteriaceae*, espécies dominantes como: *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e espécies transitórias que circulam ao longo do trato digestivo como leveduras e bactérias lácticas (Figura1) (Biocodex Microbiota Institute, 2020).



**Figura1** - Composição da microbiota intestinal. (Imagem fornecida pelo instituto Biocodex Microbiota, 2020)

A microbiota intestinal, em termos qualitativos e quantitativos (Tabela 1) é diversa e dinâmica, sendo o trato gastrointestinal um dos ecossistemas mais complexos e menos conhecido, podendo sofrer facilmente alterações resultantes de certas patologias, da composição da dieta e de distúrbios gastrointestinais (Sartor, 2008).

**Tabela 1** - Composição e concentração da microbiota em algumas regiões do trato gastrointestinal. (Adaptado de Sartor, 2008).

<b>Estômago <math>0 - 10^2</math></b>	<i>Lactobacillus</i> <i>Candida</i> <i>Streptococcus</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Peptostreptococcus</i>
<b>Duodeno <math>10^2</math></b>	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
<b>Jejuno <math>10^2</math></b>	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
<b>Íleo proximal <math>10^3</math></b>	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
<b>Íleo distal <math>10^7 - 10^8</math></b>	<i>Clostridium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Actinomyces</i> <i>Corynebacteria</i>
<b>Cólon <math>10^{11} - 10^{12}</math></b>	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> (grupos IV e XIV) <i>Bifidobacterium</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

De acordo com seu papel no hospedeiro, a microbiota intestinal pode ser dividida em três categorias. A primeira categoria contém as bactérias fisiológicas que são simbióticas com o hospedeiro sendo a microbiota dominante do intestino, que se fixam às células epiteliais da mucosa profunda, e a maioria são bactérias anaeróbias (por exemplo, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Peptococcus*) e desempenham papéis importantes na nutrição e regulação imunológica. A segunda categoria contém patógenos facultativos que habitam o hospedeiro, sendo principalmente bactérias aeróbias facultativas e bactérias intestinais não dominantes (por exemplo, *Enterococcus* e *Enterobacter*). Estes são inofensivos quando o equilíbrio microecológico intestinal é mantido, mas podem ser prejudiciais aos seres humanos sob certas condições. A terceira categoria contém principalmente patógenos (por exemplo, *Proteus* e *Pseudomonas*). Quando a microecologia está em equilíbrio, a colonização de patógenos a longo prazo é rara, e o número desses microrganismos é pequeno e não patogênico. Se as alterações na microbiota levarem a um declínio da microbiota intestinal dominante, então pode ocorrer um desequilíbrio da microbiota intestinal, com aumento de patógenos (Shen *et al.*, 2018).

## **2. Intestino**

O intestino delgado é o principal local de absorção de todo o processo digestivo, pois é a parte do tubo digestivo onde é concluída a decomposição dos alimentos nos seus componentes básicos e onde é feita a assimilação dos nutrientes (Borràs *et al.*, 2005). O intestino delgado é um tubo comprido, com 7 ou 8m de comprimento e cerca de 3cm de diâmetro, formado por 3 porções diferentes: duodeno, jejuno e íleo. O duodeno corresponde à primeira porção do intestino delgado, que está ligado ao estômago através de uma válvula, o piloro. O jejuno é a segunda porção e apresenta inúmeras pregas intestinais e o íleo é a terceira e última porção do intestino delgado que termina na primeira porção do intestino grosso, o cego (Borràs *et al.*, 2005).

Os alimentos provenientes do estômago chegam ao intestino delgado já triturados e por ação dos movimentos das paredes do intestino vão percorrendo o largo tubo e sofrendo alterações físicas e químicas. Os alimentos dividem-se em nutrientes graças aos sucos produzidos pelo próprio intestino e aos provenientes das vias biliares e do pâncreas. As substâncias nutritivas podem ser absorvidas pelo organismo através da penetração nas paredes do intestino, alcançando os vasos sanguíneos e posteriormente na corrente sanguínea. Os resíduos e restos de alimentos que não são digeridos seguem o percurso

pelo tubo digestivo através do intestino grosso onde são armazenados os resíduos e expulsos para o exterior (Salminen and Loveren, 2012). Pelo facto da principal parte da digestão se dar intestino delgado, doenças desenvolvidas neste órgão levam a transtornos na nutrição que terão consequências em todo o organismo (Borràs *et al.*, 2005).

#### **a. Doenças inflamatórias intestinais**

As DII resultam da interação entre as alterações da microflora intestinal e o sistema imunológico intestinal, sendo por isso o resultado de uma resposta imune anormal à microbiota intestinal (Sokol and Seksik, 2010). Tem sido apontado por alguns autores que nas DII há um desvio na composição da microbiota intestinal, que se denomina por disbiose. A disbiose é um desequilíbrio na flora intestinal que envolve uma diminuição geral na biodiversidade, uma baixa estabilidade, diminuição nas bactérias do filo Firmicutes (especialmente das espécies *Clostridium leptum* e *Clostridium coccoides*) e aumento do número de enterobactérias (Sokol *et al.*, 2006) (Frank *et al.*, 2007).

A homeostasia intestinal envolve um equilíbrio constante entre a microbiota intestinal e o hospedeiro. O sistema imunológico do hospedeiro modula a tolerância à microbiota intestinal e, inversamente, as bactérias residentes modulam a resposta imunológica de forma a manter o equilíbrio. As DII são uma consequência de um desequilíbrio entre a microbiota intestinal e o hospedeiro, levando à ativação imunológica inadequada e consequentemente inflamação (Sokol and Seksik, 2010).

No entanto, a patogénese das DII não é exclusivamente relacionada diretamente com o hospedeiro ou com a microbiota. Embora fatores ambientais estejam envolvidos, a disbiose observada nas DII pode estar ligada a alterações primárias na imunidade inata, como expressão anormal do recetor de reconhecimento de padrão ou secreção prejudicada de peptídeos antimicrobianos. Posteriormente o aumento da proporção de bactérias pró-inflamatórias e diminuição das bactérias anti-inflamatórias, pode surgir como consequência de um efeito de barreira intestinal alterado, mas também pode desempenhar um papel na manutenção da inflamação, alterando o sistema imune inato ou adaptativo. Compreender a harmonia recíproca da microbiota intestinal e da imunidade provavelmente levará à definição de novos alvos terapêuticos, seja na microbiota ou no hospedeiro (Sokol *et al.*, 2006) (Sokol and Seksik, 2010).

As DII são distúrbios recorrentes caracterizados por inflamação crónica do trato gastrointestinal e do cólon em particular. Os dois principais tipos de DII são a doença de Crohn e a colite ulcerosa (Walsh *et al.*, 2014). Estas patologias afetam entre 0,3 e 0,8%

da população europeia (2,5 a 3 milhões de pessoas) com um custo direto de saúde de 4,6–5,6 bilhões de euros/ano (Burisch *et al.*, 2013) (Moller *et al.*, 2015).

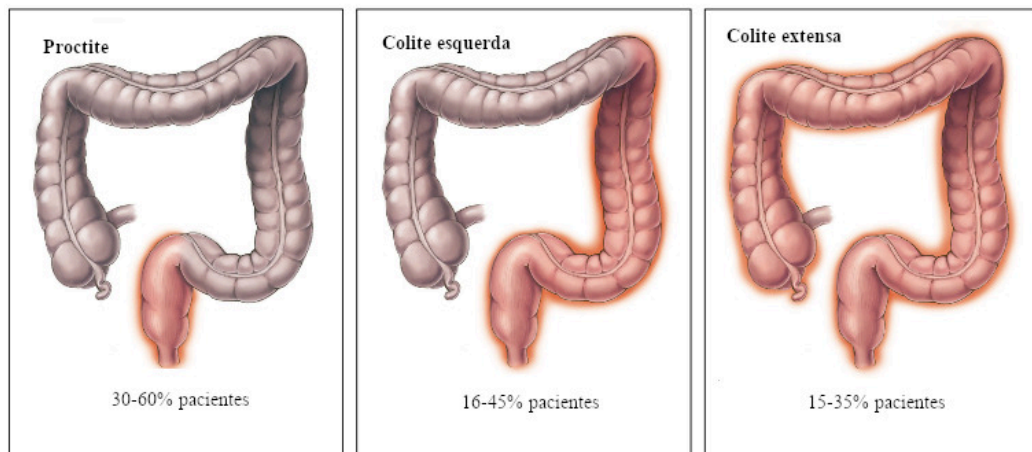
As DII são doenças crônicas de etiologia incerta, com sintomatologia variável: diarreia, perda de peso, ulceração, perfuração e/ou obstrução completa do trato GI. Ambas as doenças, colite e doença de crohn, são incuráveis e muitas vezes requerem acompanhamento médico contínuo e em alguns casos avaliação da necessidade de cirurgia. O tratamento nestas patologias visa essencialmente atenuar sintomas e aliviar as dores agudas com a administração de antidiarreicos, analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos. Em casos mais graves, são administrados imunossuppressores para combater a resposta anômala do sistema imunitário responsável pelas lesões. Em último caso, quando o tratamento à base de medicação não é suficiente para impedir o avanço da doença, recorre-se à cirurgia (Frank *et al.*, 2007).

### **2.1.1. Colite ulcerosa**

A colite ulcerosa é caracterizada por uma inflamação do intestino grosso, o cólon e pelo desenvolvimento de inúmeras lesões ulcerosas na parede interna do intestino grosso, provocando crises de diarreia, hemorragias retais, dores abdominais, febre e um mal-estar geral (Borràs *et al.*, 2005).

A idade habitual do aparecimento dos sintomas tem dois picos: entre os 15 e os 40 anos e entre os 50 e os 80 anos, podendo surgir em qualquer idade e em qualquer género, sendo mais comum quando existe um familiar em primeiro-grau com uma doença inflamatória intestinal. Em 20% dos casos começa durante a infância ou adolescência. Estima-se que, em Portugal, afete cerca de 20 mil pessoas e na Europa a incidência da doença é de cerca de 16 novos pacientes por 100 mil habitantes por ano (Cuf, 2020).

A sintomatologia varia de acordo com a gravidade e extensão do cólon afetado sendo os sinais mais frequentes: diarreia com sangue, desconforto abdominal tipo cólica, secreções com muco, desejo urgente de evacuar, e em casos mais graves cansaço, perda de peso e febre. A sintomatologia e o tratamento variam de acordo com o tipo de colite sendo que esta pode ser classificada de acordo com a extensão do envolvimento do cólon, sendo classificada em: proctite (urgência e sensação incompleta de evacuação), colite esquerda (proctite com diarreia e cólica abdominal) e colite extensa (os mesmos da colite esquerda, fadiga e febre) (Figura 2). (Ungaro *et al.*, 2017)



**Figura 2** - Classificação do tipo de colite. (Adaptada de Ungaro *et al.*, 2017)

O diagnóstico de colite ulcerosa é baseado no histórico clínico, na avaliação dos sintomas, culturas de fezes para descartar possíveis infecções entéricas sobrepostas, e requer confirmação com uma colonoscopia, que é um exame onde se utiliza um colonoscópio que permite analisar o interior do intestino grosso e recolher pequenos fragmentos da mucosa para estudo microscópico (Ungaro *et al.*, 2017).

A etiologia da CU é desconhecida podendo estar relacionada com vários fatores como uma disbiose da microbiota intestinal, distúrbios no sistema imunitário do hospedeiro, fatores ambientais e genética podendo existir uma causa hereditária (Shen *et al.*, 2018). A sua patogénese é muito complexa e acredita-se que a microbiota intestinal tem um papel muito importante, sendo que o desequilíbrio entre a microbiota intestinal e a desregulação do sistema imunitário da mucosa intestinal está na origem de uma resposta imunológica exagerada o que leva a uma excessiva inflamação intestinal e consequentemente ao desenvolvimento das lesões características da CU (Ahmed *et al.*, 2013).

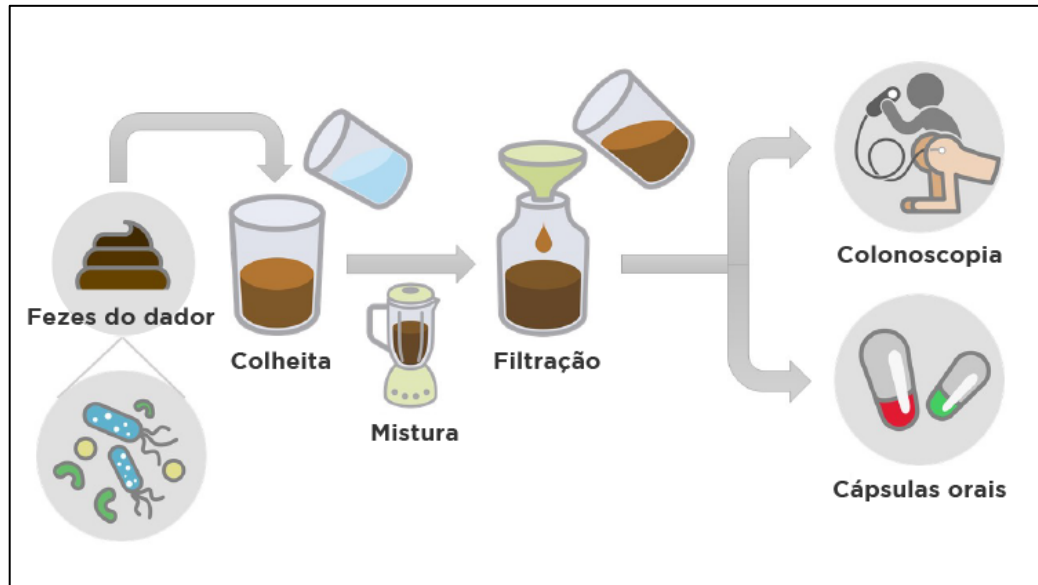
Esta patologia tem um curso variável, tendo períodos em que está ativa e outros em que não se verifica qualquer sintoma, contudo podem surgir situações graves ou fatais. Em cerca de um terço dos doentes com colite ulcerosa, surgem manifestações extraintestinais, como ulcerações orais, alterações nas articulações periféricas (artrite nos braços e pernas) ou na região lombar (artrite axial), perturbações hepatobiliares (perturbações no fígado, vesícula e vias biliares ou biliar), litíase renal, e manifestações cutâneas (eritema nodoso) (Cerrillo *et al.*, 2020).

Pacientes com colite ulcerosa apresentam um risco maior de desenvolver cancro colorretal, mas com o tempo esse risco tem diminuído, podendo ser necessária hospitalização e intervenção cirúrgica, colectomia, nesses casos ou em pacientes refratários ao tratamento farmacológico, que é um procedimento cirúrgico que consiste na remoção da totalidade ou parte do cólon (Ungaro *et al.*, 2017).

O principal objetivo da terapêutica desta patologia visa o alívio da sintomatologia dos doentes, e a manutenção sem sintomatologia durante longos períodos de tempo, bem como a longo prazo a prevenção de colectomia e cancro colorretal (WGO, 2021).

#### **2.1.1.1. Transplante fecal**

O transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido investigado como uma solução para o tratamento da CU, sendo considerado uma estratégia de tratamento seguro. É um processo que consiste no transplante de bactérias fecais de um dador para um recetor (Shen *et al.*, 2018). O dador é selecionado cuidadosamente, tendo em atenção o seu estilo de vida como hábitos alimentares, patologias e uso de medicação, sendo feitas análises às fezes e ao sangue. Após a seleção, é feita a recolha de fezes ao dador, geralmente é realizada no próprio dia do transplante. As fezes são processadas por dissolução em solução salina ou água, homogeneizadas e filtradas. A inoculação é feita por via superior por sonda naso-gástrica ou cápsulas, ou via inferior recorrendo a colonoscopia ou enema de retenção (Figura 3) (Smits *et al.*, 2013).



**Figura 3** - Figura ilustrativa do processo de transplante fecal. (Fornecido pelo instituto Biocodex microbiote)

O TMF pode restaurar a microbiota aumentando a diversidade e a proporção de bactérias benéficas, alterar a permeabilidade da mucosa intestinal, ativar a resposta imune intestinal, reduzir o pH intestinal e aumentar a adesão de bactérias e assim inibir competitivamente a adesão de patogênicos, inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias, entre outros (Shen *et al.*, 2018). Verificou-se também que com o tempo em alguns doentes as bactérias intestinais voltam ao estado anterior ao transplante, por isso pode ser necessário repetir o TMF, sendo por isso necessários mais estudos no sentido de descobrir qual o número de transplantes necessários e o intervalo entre eles. Acredita-se na remissão da DII pela colonização eficiente da microbiota de doadores saudáveis, mas falta o conhecimento da composição e da estabilidade ao longo do tempo da microbiota no hospedeiro após o TMF ao contrário da eficácia já comprovada do TMF em infecções recorrentes por *Clostridium difficile*, com taxas de sucesso de 90% (Kunde *et al.*, 2013).

Apesar do tratamento da CU com TMF ser promissor, existem ainda muitas questões em relação a este tratamento pois alguns estudos também mostram diferenças na eficácia do TMF que pode ser devido a fatores individuais, gravidade e estado da doença, local da inflamação, diferenças de doadores, doses de infusão entre outros, sendo por isso necessárias mais pesquisas quando ao uso do TMF na CU (Angelberger *et al.*, 2013).

Não existem reações adversas ou complicações graves do TMF e as queixas relacionadas incluem cólicas abdominais, distensão abdominal, alterações no trânsito

intestinal como obstipação ou diarreia, e febre, sendo estes efeitos transitórios e autolimitados (Kunde *et al.*, 2013).

### **2.1.2. Doença de Crohn**

A doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação intestinal crónica com ataques agudos de dores abdominais, diarreia e episódios de obstipação, que muitas vezes surgem em situações de stress. A doença pode afetar qualquer parte do tubo digestivo, apesar de que as lesões inflamatórias só se desenvolvem na parte final do intestino delgado e no intestino grosso. A inflamação pode tratar-se espontaneamente em algumas zonas, sendo que noutras podem levar ao espessamento da parede intestinal podendo causar lesões que podem alterar a função intestinal (Borràs *et al.*, 2005). Assim, a DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal ao contrário da CU que geralmente afeta de forma isolada o cólon e reto (Aggarwal *et al.*, 2019).

Na DC os episódios geralmente são periódicos acompanhados de dor abdominal, diarreia, febre e de um mal-estar em geral. Quando a doença está numa fase avançada a diarreia e as dores são constantes, podendo levar a um défice nutricional que se reflete numa perda de peso considerável. Quando o íleo é afetado a dor normalmente surge algumas horas após as refeições, com o foco da dor localizado na região direita e inferior do abdómen, com 2 a 6 evacuações diárias de fezes volumosas com aspeto pastoso e semilíquido. Quando é o intestino grosso afetado, a dor é mais difusa e as evacuações são mais frequentes, brancas ou líquidas, grande parte das vezes com vestígios de sangue (Borràs *et al.*, 2005).

Assim, a sintomatologia da DC é heterogénea, sendo a diarreia crónica o sintoma mais comum, mas comumente acompanhada de dor abdominal e perda de peso, sendo estes sintomas observados em doentes antes do diagnóstico em cerca de 80% e 60% respetivamente (Gomollón *et al.*, 2017). Segundo a European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) estes sintomas devem levantar a suspeita de DC, especialmente em pacientes jovens. Sangue e/ou muco nas fezes podem ser vistos em até 40-50% de doentes com DC, com menos frequência do que na CU. As fístulas perianais estão presentes em 4-10% dos pacientes no momento do diagnóstico e podem ser a queixa inicial, podendo também ocorrer fissuras e abscessos na região perianal. Sintomas sistémicos associados, sangue nas fezes e perda de peso devem sempre desencadear investigações adicionais, de forma a eliminar suspeitas de outras patologias (Gomollón *et al.*, 2017).

A etiologia da DC é ainda desconhecida, mas sabe-se que tem por base uma interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo mais frequente em países desenvolvidos (Gomollón *et al.*, 2017). Existem várias relações causa-efeito quer devido a disfunções no sistema imunitário, hereditariedade, hábitos alimentares, estilo de vida, entre outros (Fernandez *et al.*, 2014).

Em Portugal, tem-se assistido a um aumento crescente da incidência desta patologia, sendo a prevalência estimada em 73 casos por cada 100 mil habitantes. Pode afetar todos os grupos etários, essencialmente adultos jovens com idades compreendidas entre os 16 e os 40 anos, sendo o género afetado na mesma proporção. Existe relação hereditária já que 20% dos pacientes com doença de Crohn têm um familiar direto com alguma forma de DII (Cuf, 2020).

O principal meio de diagnóstico é a endoscopia digestiva alta e colonoscopia de forma a visualizar o interior do intestino e complementarmente com biópsias, para recolher pequenos fragmentos da mucosa para estudo microscópico. Dependendo do resultado deste primeiro diagnóstico podem ser necessários exames complementares como ressonância magnética abdominal ou TAC (Tomografia computadorizada) (Cuf, 2020).

Segundo a World Gastroenterology Organization (WGO) 70–75% dos pacientes com DC podem necessitar de cirurgia em algum momento de forma aliviar os sintomas caso o tratamento farmacológico não seja eficiente, ou para corrigir complicações (obstrução intestinal, abscessos, hemorragias ou perfurações) (WGO, 2021). Os procedimentos cirúrgicos mais frequentes são a drenagem dos abscessos ou a remoção de segmentos específicos do intestino do doente (Cuf, n.d.).

Embora a incidência da cirurgia na DC tenha vindo a diminuir, ainda assim é superior aos 25-30% para colite ulcerosa. A cirurgia raramente é curativa na DC mas melhora a qualidade de vida destes doentes, e mesmo com recidivas frequentes após a cirurgia, esta remissão geralmente é prolongada em alguns doentes com DC (WGO, 2021).

### **3. Terapêutica**

#### **3.1. Tratamento Farmacológico**

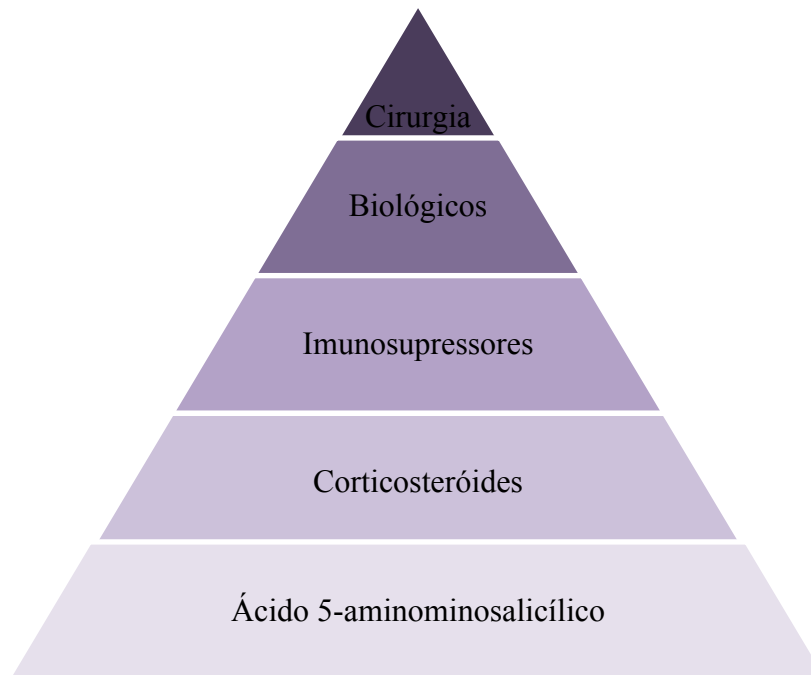
A base do tratamento consiste na informação individual aos doentes sobre a doença de forma a incentivar uma participação ativa do doente na tomada de decisões pois o tratamento das DII requerem geralmente terapias a longo prazo podendo em alguns casos os doentes necessitarem de cirurgia. O tratamento de DII deve ser baseado em: diferenciação entre CU e DC, localização e fenótipo da doença, severidade, comorbidades e complicações, resposta sintomática individual, tolerância a medicamentos, acesso do paciente a opções diagnósticas e terapêuticas, evolução e duração da doença no passado bem como quantidade de recidivas (WGO, 2021).

Os objetivos do tratamento visam: melhorar e manter o bem-estar geral dos doentes (otimizar a qualidade de vida, do ponto de vista do paciente), tratar a doença aguda de forma a eliminar os sintomas e minimizar os efeitos colaterais e adversos a longo prazo, reduzir a inflamação intestinal, manter as recidivas livres de corticosteroides (diminuir a frequência e severidade das recorrências e a dependência destes fármacos), evitar hospitalizações e cirurgias por complicações (WGO, 2021).

A terapêutica disponível irá depender da gravidade e da extensão da doença, da resposta às intervenções já efetuadas e do número e gravidade das crises anteriores (WGO, 2021).

Como podemos ver na Figura 4 a terapia farmacológica da CU compreende:

- Aminossalicilatos: São os mais utilizados e ajudam a controlar a inflamação, podendo ser utilizados por via retal sob a forma de supositório, clisteres ou espuma rectal, ou via oral. Exemplos: sulfassalazina e mesalazina (5-ASA ou ácido 5-aminosalicílico - molécula ativa da sulfassalazina) (WGO, 2021).
- Corticosteroides: podem ser utilizados por via oral ou retal. Exemplos: prednisona, metilprednisolona, budenosida, hidrocortisona e prednisolona (WGO, 2021).
- Imunosupressores: são utilizados quando os doentes não respondem às terapêuticas convencionais. Exemplos: azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil (WGO, 2021).
- Medicamento biológico: infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunossupressores, inibidores do TNF $\alpha$  (WGO, 2021).



**Figura 4** - Esquema da sequência na intervenção para o tratamento das DII. (Adaptado de WGO, 2021)

- Antidiarreicos, analgésicos e antibióticos: são usados complementarmente para alívio dos sintomas como diarreia, dores ou que tratem eventuais infeções, recorrendo a antidiarreicos (loperamida), analgésicos e antibióticos (ciprofloxacina e metronidazol são os mais utilizados) (WGO, 2021).
- Probióticos: a mistura probiótica de VSL#3 (mistura contendo quatro espécies de *Lactobacillus*, três espécies de *Bifidobacterium* e uma espécie de *Streptococcus*) parece aumentar a diversidade microbiana e diminuir a diversidade fúngica (WGO, 2021).

Em Portugal, segundo o despacho nº 1234/2007 os medicamentos que beneficiam do regime especial de comparticipação (90%) são comparticipados pelo escalão A quando prescritos para o tratamento da doença inflamatória intestinal, em consultas de gastroenterologia, cirurgia geral, medicina interna e pediatria, os seguintes medicamentos: **Budesonido** (Entocort), **Messalazina** (Asacol, Pentasa, Salofalk), **Prednisolona** (Lepicortinolo), **Sulfassalazina** (Salazopirina EN), **Metotrexato** (Ledertrexato) (Infarmed, 2007).

Segundo a portaria n.º 351/2017 é determinado que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa são comparticipados a 100%. Os medicamentos que beneficiam do regime excecional de comparticipação contêm as seguintes substâncias ativas Infliximab (DC + CU), Adalimumab (DC + CU), Golimumab (CU), Vedolizumab (DC + CU). Estes medicamentos abrangidos têm de ser prescritos apenas por médicos especialistas em gastroenterologia dos estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) (Diário da República, 2017).

Nestes doentes existem outros parâmetros importantes como é o caso da contra-indicação na administração de vacinas vivas em doentes imunodeprimidos e da importância na recomendação anual da vacina contra a gripe, bem como da verificação dos reforços da vacina do tétano, difteria e da vacina pneumocócica a cada 5 anos. Os pacientes devem ser avaliados devido à predisposição à osteoporose se expostos a pelo menos 3 meses de corticosteroides, em caso de desnutrição ou em casos de existência de fatores de risco como o caso de mulheres na pós-menopausa, historial familiar e tabagismo (Sinclair *et al.*, 2012).

### **3.2. Prebióticos, Probióticos e Simbióticos**

O conhecimento do papel da microbiota gastrointestinal na etiologia das DII impulsionou a sua investigação, permitindo melhorar a vida diária e otimizar o tratamento destes doentes. Deste modo, vários estudos têm-se focado na possibilidade de utilizar probióticos e prebióticos no tratamento destas doenças (Fernandez *et al.*, 2014).

Entende-se por probióticos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro. De acordo com a FAO (Food and Agriculture Organization) prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que conferem um benefício à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota (Hill *et al.*, 2014).

Alguns autores presumem que a resposta imune exacerbada a microrganismos intestinais em indivíduos geneticamente predispostos tem um papel importante no desenvolvimento de DII. Bactérias entéricas comensais podem desempenhar um papel central na patogénese, proporcionando uma estimulação antigénica contínua que pode causar lesões crónicas intestinais (Orel and Trop, 2014).

Muitas estirpes probióticas apresentam propriedades anti-inflamatórias devido aos seus efeitos em diferentes células imunológicas, levando à diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e na indução de citocinas anti-inflamatórias. Também

alguns prebióticos, como cevada germinada, psyllium ou inulina enriquecida com oligofrutose oferecem alguns benefícios a doentes com colite ulcerosa, enquanto que na Doença de Crohn os resultados não são tão favoráveis. Em concomitância com a terapêutica farmacológica *Saccharomyces boulardii* parece evidenciar algumas vantagens (Orel and Trop, 2014).

Em modelos animais foi demonstrado que a administração de probióticos contendo espécies de *Bifidobacterium*, condiciona uma redução dos níveis plasmáticos de LPS (lipopolissacarídeos – moléculas altamente inflamatórias) devido a uma menor permeabilidade da barreira intestinal, tendo sido ainda identificada uma diminuição da inflamação intestinal (Cani *et al.*, 2007) (Amar *et al.*, 2011). Assim, os probióticos e prebióticos têm grande potencial em abordagens futuras de terapêuticas de doenças inflamatórias intestinais, sendo ainda necessárias mais pesquisas de forma a identificar estirpes específicas de probióticos e substâncias prebióticas que sejam mais eficientes (Orel and Trop, 2014).

### **3.2.1. Probióticos**

Os probióticos estão a ser cada vez mais usados para ajudar no tratamento da CU. São bactérias vivas não patogênicas como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus* que podem beneficiar o intestino e o sistema imunológico. Os probióticos podem induzir e manter a remissão da doença em doentes com CU sendo fundamental no tratamento, pois podem alterar a microbiota intestinal, restaurar a função de barreira da mucosa, inibir o crescimento de bactérias patogênicas por competição, melhorar a imunidade local e sistêmica e promover a secreção de fatores anti-inflamatórios. Os principais mecanismos dos probióticos incluem a competição por locais de adesão e nutrientes, manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal normal, melhoria da função da barreira mucosa intestinal, promoção da imunidade tolerância da mucosa intestinal, interferência com a resposta inflamatória intestinal e inibição da apoptose das células epiteliais intestinais (Shen *et al.*, 2018).

*Bifidobacterium* é um género de bactéria anaeróbia de Gram-positivo pertencente ao filo Actinobacteria, e é um dos primeiros colonizadores do intestino do bebé. As bifidobactérias são um dos maiores grupos que compõe a microbiota intestinal, e são conhecidas como microrganismos probióticos pois trazem benefícios para a flora intestinal, podendo estar presentes em alguns alimentos industrializados sendo importantes na prevenção de doenças gastrointestinais (Ventura *et al.*, 2014).

Tamaki et al demonstraram que numa amostra de pacientes japoneses com CU ativa suplementados com o *Bifidobacterium longum* 536, 63% dos pacientes que receberam a suplementação apresentaram melhoria dos sintomas clínicos e remissão da doença aquando da colonoscopia (Tamaki *et al.*, 2016).

Durante a Primeira Guerra Mundial, o fisiologista, microbiologista e médico alemão Alfred Nissle (1874-1965) isolou uma cepa de *E. coli* das fezes de um soldado que teve *Shigella* mas não desenvolveu distúrbios intestinais. A espécie, que ele chamou “Antagonisticamente forte”, foi designada de *E. coli* Nissle 1917, sendo objeto de um grande número de publicações sendo usada terapêuticamente como um probiótico, chamado de “Mutaflor” (Schultz, 2008).

Vários estudos investigaram a eficácia da mistura probiótica VSL# 3 contendo oito bactérias, quatro espécies de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L. bulgaricus*), três espécies de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma espécie de *Streptococcus* (*S. thermophilus*) (Orel and Trop, 2014). Tursi et al. avaliaram a eficácia do uso de VSL#3 associado à balsalazida, também conhecido com 5-ASA um anti-inflamatório usado na CU, e demonstraram que a combinação dos dois era mais eficaz que qualquer um dos 5-ASA testados isoladamente. Os autores verificaram que houve uma melhoria dos parâmetros avaliados, quer dos sintomas quer na aparência endoscópica e histológica comparativamente ao uso de outros 5-ASA isoladamente (Tursi *et al.*, 2004). Bibiloni et al. estudaram a eficácia e segurança do VSL#3 em 34 pacientes durante 6 semanas, e demonstraram a eficácia na redução da remissão em 53% dos doentes refratários à terapêutica convencional para a CU, sem relatos de efeitos adversos bioquímicos ou clínicos relacionados com VSL#3 (Bibiloni *et al.*, 2005). Segundo Orel and Trop, os probióticos específicos, como *E. coli* Nissle 1917 e a mistura probiótica VSL # 3, são provavelmente tão eficientes quanto a terapia de manutenção padrão com mesalazina e, podem ser usados em vez da mesalazina em pacientes intolerantes ou alérgicos a 5-ASA, ou como terapia adjuvante à terapia padrão, para potencialmente aumentar a duração da remissão (Orel and Trop, 2014).

*Saccharomyces boulardii* é um probiótico atípico, pois trata-se de uma levedura, com bons resultados em estudos no tratamento da diarreia infecciosa, contudo os mecanismos usados no controlo da inflamação na CU ainda não são esclarecedores. Thomas et al relataram efeitos anti-inflamatórios desta levedura em DII associados à diminuição de células pró-inflamatórias e no aumento de células anti-inflamatórias (Thomas *et al.*, 2011). Guslandi et al, num pequeno estudo com 25 pacientes com CU

leve a moderada, utilizou *Saccharomyces boulardii* 250 mg três vezes ao dia durante 4 semanas concomitantemente com o tratamento de manutenção com mesalazina. Dos 24 pacientes que concluíram o estudo, 17 alcançaram remissão clínica e endoscópica (Mario Guslandi *et al.*, 2003).

A patogênese da CU está intimamente relacionada com a microbiota intestinal e o uso de probióticos tem vindo a ser investigado e podem ajudar a normalizar o desequilíbrio da microbiota intestinal, a melhorar a função de barreira da mucosa intestinal e a reduzir infecções gastrointestinais. No entanto, a determinação do mecanismo específico e tipos de probióticos, as concentrações ideais e os métodos de tratamento requerem estudos mais aprofundados, por isso mais pesquisas são necessárias sobre o uso de probióticos na C (Shen *et al.*, 2018).

Também na Doença de Crohn foram realizados estudos de forma a analisar a importância de *Saccharomyces boulardii*, sendo que Guslandi *et al.* num estudo com 32 pacientes com doença de Crohn verificaram as diferenças em grupos tratados com mesalamina (5-ASA) isolada e de mesalamina juntamente com o probiótico durante seis meses (Guslandi *et al.*, 2000). Neste estudo, verificou-se que 37,5% das recaídas clínicas aconteceram no grupo de pacientes em que foi administrada a mesalamina isolada, e apenas 6,25% das recaídas aconteceram no grupo de pacientes que combinaram o anti-inflamatório com o probiótico (Guslandi *et al.*, 2000).

Guslandi *et al.* concluíram também, que os benefícios do probiótico não foram baseados apenas na redução da diarreia (efeito expectável) mas na melhoria de outros parâmetros clínicos (dor abdominal, bem-estar geral e análise do hematócrito) concluindo que *Saccharomyces boulardii* pode ser útil no tratamento de manutenção da doença de Crohn. Contudo são ainda necessários mais estudos antes de aconselhar o uso contínuo de Sb no tratamento de manutenção em DC uma vez que estes produtos são relativamente dispendiosos e não reembolsáveis pelos sistemas de saúde (Guslandi *et al.*, 2000).

### **3.2.2- Prebióticos**

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que conferem um benefício à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota, que estimulam seletivamente o crescimento bacteriano favorável e/ou promovem a atividade de um número limitado de bactérias promotoras da saúde, beneficiando assim o hospedeiro (Orel and Trop, 2014).

A grande maioria das substâncias prebióticas são hidratos de carbono não digeríveis para as enzimas digestivas humanas, mas podem ser fermentados por géneros bacterianos benéficos no cólon e servir como substrato para seu metabolismo (Orel and Trop, 2014). Alguns deles podem ser encontrados em alimentos naturais, como os oligossacarídeos do leite materno, enquanto outros são adicionados aos alimentos. Bons exemplos de prebióticos são fruto-oligosacáridos (FOS) encontrados em alimentos como o alho, cebola, banana, trigo, centeio, a inulina encontrada nas raízes e nas alcachofras da chicória, galacto-oligosacáridos (GOS) encontrados em produtos lácteos fermentados como o iogurte e o leite materno, oligossacáridos de soja e polissacáridos complexos (Orel and Trop, 2014) (Marteau and Doré, 2017).

Segundo Orel and Trop há pouca evidência para apoiar o uso de prebióticos na terapia de DII. No entanto, a suplementação com alimentos de cevada germinada *Psyllium* (*Plantago ovata*, casca da ispagula), ou inulina enriquecida com oligofrutose podem fornecer algum benefício em pacientes com CU ativa em remissão, mas mais estudos clínicos são necessários para confirmar sua eficácia (Orel and Trop, 2014).

Outros autores defendem que intervenções dietéticas com prebióticos, como inulina e FOS, são uma ferramenta potencial na modulação da microbiota intestinal por de forma a prevenir e reduzir as DII, demonstrando que o tratamento com uma mistura destes dois reduziu a colite em ratos (Koleva *et al.*, 2012). Os hidratos de carbono não digeríveis, como b-frutanos, estimulam o crescimento de bactérias residentes específicas no intestino e, assim, permitem a manipulação da microbiota do hospedeiro. A inulina e os fruto-oligosacáridos (FOS) não são hidrolisados por enzimas de mamíferos, mas são prontamente fermentados pela comunidade bacteriana no cólon, e favorecem o crescimento de bifidobactérias intestinais (Koleva *et al.*, 2012).

### **3.2.3. Simbióticos**

Simbióticos são produtos que contêm probióticos e prebióticos, quando estes são combinados num produto para obter efeitos sinérgicos, são designados de simbióticos (Orel and Trop, 2014).

A combinação simbiótica baseia-se na ideia que a terapia com probióticos pode ser potencialmente melhorada por meio da combinação com um prebiótico que promove o crescimento do probiótico no intestino grosso. Outra vantagem de usar um simbiótico é que o componente prebiótico promoveria o crescimento de organismos indígenas no intestino com propriedades probióticas (Furrie *et al.*, 2005).

Furrie et al num estudo piloto com 18 pacientes com CU, forneceram a primeira evidência de que os simbióticos têm potencial de serem desenvolvidos em terapias de doentes que sofrem de CU aguda (Furrie *et al.*, 2005). Este estudo explorou a eficácia de um simbiótico, a combinação de um probiótico de *Bifidobacterium longum* e um prebiótico (Synergy 1), um substrato de crescimento de oligofrutose-inulina preferencial para este probiótico. O tratamento foi testado durante um mês, e descobriram que as biópsias no grupo de teste após o tratamento com o simbiótico a inflamação reduziu e a regeneração do tecido epitelial aumentou, concluindo que o tratamento simbiótico a curto prazo da CU ativa resultou na melhoria macroscópica e microscópica da aparência clínica da inflamação crônica em pacientes que receberam esta terapia (Furrie *et al.*, 2005).

Também Fujimori et al. relataram os efeitos de *Bifidobacterium longum* na qualidade de vida em pacientes com CU através do Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), questionário amplamente utilizado para avaliação da qualidade de vida de pacientes com DII relacionado com a avaliação dos sintomas intestinais e sistêmicos e a avaliação da sua função emocional e social (Fujimori *et al.*, 2009). Os resultados deste ensaio mostraram melhoria no grupo tratado com simbióticos (combinação de *Bifidobacterium longum* e prebióticos) em comparação com os tratamentos isolado de probióticos (*Bifidobacterium longum*) ou de prebióticos, sugerindo assim que a terapêutica com simbióticos parece ter um efeito sinérgico no tratamento de CU (Fujimori *et al.*, 2009).

Fujimori et al realizaram um ensaio clínico utilizando um simbiótico como adjuvante do tratamento da doença de Crohn refratária ativa em que 10 pacientes, que não alcançavam remissão da doença por meio de um regime terapêutico inicial de aminosalicilatos e prednisolona, receberam terapia simbiótica de probióticos que continham *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium longum* bem como um prebiótico composto por psyllium (*Plantago ovata*). Dos 10 pacientes incluídos, 7 com diarreia frequente tiveram melhoria ou resolução após a terapia com o simbiótico e apesar dos marcadores laboratoriais de inflamação não alterarem a incidência de diarreia e o índice de dor abdominal reduziram significativamente. Os autores concluíram que uma combinação de probióticos e prebióticos em altas doses poderia ser utilizada com segurança e eficácia como uma terapia coadjuvante no tratamento da DC ativa (Fujimori *et al.*, 2007).

São necessários mais ensaios clínicos em larga escala para investigar os efeitos de longo prazo do uso de simbióticos na indução e manutenção da remissão em pacientes com doença inflamatória ativa (Orel and Trop, 2014).

Na Tabela 2 são apresentados exemplos de produtos comercializados em Portugal com probióticos e prebióticos.

**Tabela 2** - Exemplos de produtos comercializados em farmácias portuguesas com probióticos e prebióticos

	<b>Probióticos</b>	<b>Prebióticos</b>
<b>UL-250</b> ®	Saccharomyces boulardii 250mg por cápsula	
<b>Megaflora</b> <b>Tecnilor</b> ®	Yogurtab® 225x10 <sup>6</sup> UFC por saqueta: <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i>  UAS Blend® 1,3x10 <sup>12</sup> UFC por saqueta: <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium animalis lactis</i>  <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 7biliões UFC; <i>Lactobacillus reuteri</i> 1bilião UFC;	Fruto- oligossacáridos (FOS) 75 mg; Inulina 75 mg;
<b>VSL#3</b> ®	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium Longum</i> ; <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	
<b>ATYFLOR</b> ®	1X10 <sup>9</sup> UFC estirpes por saqueta: <i>Lactobacillus casei</i> PXN® 37 <sup>TM</sup> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN® 54 <sup>TM</sup> <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN® 66 <sup>TM</sup> <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN® 35 <sup>TM</sup> <i>Bifidobacterium breve</i> PXN® 25 <sup>TM</sup> <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN® 27 <sup>TM</sup> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN® 39 <sup>TM</sup>	FOS 990mg
<b>ZirFos</b> ®	<i>Bifidobacterium Longum</i> BBR36® 5 mil milhões UFC	FOS 2,5g (Actilight® c.c.)
<b>Duobiotic</b> ®	20 biliões de UFC por saqueta: <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	FOS 1,5g Inulina 1,5g

	<p><i>Bifidobacterium bifidus</i>  <i>Bifidobacterium lactis</i>  <i>Bifidobacterium Longum</i>  <i>Lactobacillus acidophilus</i>  <i>Lactobacillus bulgaricus</i>  <i>Streptococcus thermophilus</i></p>	
<b>Lactogermine® PENTA</b>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> 3x10<sup>9</sup> UFC  <i>Bifidobacterium bifidum</i> HA-132 1,45x10<sup>8</sup> UFC  <i>Lactobacillus acidophilus</i> HA-122 5,5x10<sup>8</sup> UFC  <i>Lactobacillus bulgaricus</i> HA-137 2x10<sup>7</sup> UFC  <i>Streptococcus thermophilus</i> HA-110 2,85x10<sup>8</sup> UFC</p>	GOS 2,5g
<b>GUT 4® 25MM</b>	<p>Por 2 cápsulas: 25 mil milhões UFC  <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60  <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 21  <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20  <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> CUL 34</p>	FOS 200mg
<b>GUT dual-vit®</b>	<p>Por saqueta:  <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60 67,5mg  <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 21 67,5mg  <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20 0,75mg  <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> CUL 34 14,25mg</p>	FOS 1000mg
<b>ADVANCIS BACILOPRO intestinal®</b>	<p>2500 milhões UFC por cápsula:  <i>Bifidobacterium lactis</i>  <i>Lactobacillus acidophilus</i>  <i>Lactobacillus plantarum</i>  <i>Lactococcus lactis</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Lactobacillus paracasei</i>  <i>Lactobacillus salivarius</i>  <i>Bifidobacterium infantis</i>  <i>Bifidobacterium Longum</i>  <i>Saccharomyces cerevisiae</i></p>	
<b>Biofast®</b>	<p><i>Complexo bifidolactus™</i>:  <i>Lactobacillus acidophilus</i>  <i>Lactobacillus casei</i>  <i>Lactobacillus plantarum</i>  <i>Lactobacillus salivarius</i>  <i>Bifidobacterium Longum</i>  <i>Bifidobacterium animalis lactis</i>  <i>Bifidobacterium infantis</i></p>	FOS

	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Enterococcus faecium</i> Saccharomyces cerevisiae 10 <sup>10</sup> UFC	
<b>Biogaia</b> ®	Por 5 gotas: Lactobacillus reuteri Protectis® 10 <sup>8</sup> UFC	
<b>Bivos</b> ®	Por 9 gotas: Lactobacillus rhamnosus GG 9x10 <sup>9</sup> UFC	
<b>SYMBIOSYS</b> ® <b>Alflorex</b> ®	<i>Bifidobacterium Longum</i> 35624®	

### 3.3. Tratamento Não farmacológico

A composição da microbiota intestinal é única de cada indivíduo como que a sua impressão digital, onde muitos fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na manutenção da homeostasia da microbiota. A microbiota intestinal é influenciada por fatores intrínsecos e características fisiológicas como a genética, mas também pode ser modulada por fatores externos como é o caso do estilo de vida, alimentação, doenças associadas e outros tratamentos (Marteau and Doré, 2017).

#### 3.3.1. Estilo vida

A cessação tabágica beneficia os pacientes em relação à evolução da sua doença e beneficia os pacientes com colite ulcerosa do ponto de vista da saúde geral (WGO, 2021). Indivíduos fumadores têm uma elevada prevalência da doença de Crohn, apresentando uma maior severidade da doença, maior frequência de crises e consequentemente maior de necessidade de terapêutica com corticosteroides e imunomoduladores, e taxas mais altas de cirurgia (Sinclair *et al.*, 2012). Por isso, a cessão tabágica deve ser um ponto crucial no aconselhamento a doentes com doenças inflamatórias intestinais, pois está associado a uma diminuição do risco de recaídas e da necessidade de terapias farmacológicas (WGO, 2021).

A depressão é um problema comum que pode afetar de 15% a 35% dos indivíduos com DII, ocorrendo ao longo da vida em mais de um quarto dos doentes com DII. Fatores predisponentes para o desenvolvimento de depressão incluem a natureza das recidivas crônicas da doença, bem como alguns dos medicamentos usados como tratamento (Sinclair *et al.*, 2012). É por isso importante questionar estes doentes acerca do seu estado mental e emocional reconhecendo que existe um risco aumentado de depressão em doentes com DII. Os serviços de gastroenterologia não estão focados no tratamento da

depressão sendo por isso importante encaminhar doentes com sinais de depressão para especialidades responsáveis pela saúde mental de forma a elaborarem o diagnóstico e aconselhamento psicológico ou farmacológico caso haja necessidade (Sinclair *et al.*, 2012).

### **3.3.2. Alimentação**

A importância da alimentação na saúde já é reconhecida há mais de 2500 anos, quando Hipócrates adotou a filosofia "comida como remédio" (Vlieg *et al.*, 2011). De acordo com Vlieg *et al.* a dieta desempenha um papel dominante na modulação da microbiota intestinal, onde se estima que aproximadamente 60% da variabilidade da microbiota intestinal pode ser explicada por alterações na dieta, enquanto apenas cerca de 10% pode ser atribuída a uma variação genética do hospedeiro (Vlieg *et al.*, 2011).

A dieta no início da civilização humana era rica em hidratos de carbono complexos, contudo nos dias de hoje com as sociedades industrializadas houveram alterações para a chamada 'dieta ocidental', que é caracterizada por alto teor de gordura e proteínas e baixa ingestão de fibras (Vlieg *et al.*, 2011).

Os hidratos de carbono da dieta são importantes fontes de energia para a microbiota humana, por isso a microbiota intestinal é particularmente rica em genes envolvidos no catabolismo e absorção de hidratos de carbono, especialmente, açúcares complexos como polissacarídeos da parede celular vegetal (incluindo celulose, pectina e hemicelulose) e amido resistente que podem escapar à digestão do hospedeiro e atingir o cólon para servir como substrato para fermentação por bactérias residentes no intestino. Por outro lado, a digestão anaeróbia de hidratos de carbono pode produzir alguns produtos metabólicos tóxicos, como álcoois, ácidos e cetonas, que podem ser responsáveis por sintomas extra-intestinais (dor de cabeça) (Vlieg *et al.*, 2011).

Quando as proteínas e os peptídeos atingem o cólon servem como substratos para a fermentação pela microbiota intestinal. O metabolismo das proteínas no intestino pode levar à produção de compostos que podem ser desfavoráveis e até tóxicos para o hospedeiro (incluindo amónia, fenóis, CNN (compostos N-nitrosos), entre outros) que têm sido associados a doenças inflamatórias intestinais e a desenvolvimento de cancro do cólon (Vlieg *et al.*, 2011).

Segundo Hills *et al.*, os oligossacarídeos fermentáveis (frutanos, galactanos), dissacarídeos (lactose), monossacarídeos (frutose), e os polióis (sorbitol, xilitol) são denominados FODMAPs (Tabela 3) (Hills *et al.*, 2019) (Gibson and Shepherd, 2010).

O consumo destes hidratos de carbono fermentáveis de cadeia curta, que são osmoticamente ativos faz com que haja um aumento do volume de água no intestino delgado, causando distensão abdominal. A fermentação de FODMAPs por bactérias intestinais e leveduras produzem hidrogénio ou gás metano, podendo causar flatulência e dor abdominal (Hills *et al.*, 2019).

Assim, restrição dos FODMAPs da dieta e não a sua exclusão total, pode levar a um alívio dos sintomas gastrointestinais funcionais em pacientes com DII. Contudo isto é um processo a longo prazo que deve ser realizado sob aconselhamento nutricionalmente adequado de forma a evitar riscos de malnutrição (Hills *et al.*, 2019).

**Tabela 3** - Fontes comuns de alimentos ricos em FODMAPs e alternativas com baixo teor.  
(Adaptada de Gibson and Shepherd, 2010)

FODMAPs		Fontes de alimentos ricos em FODMAPs	Alternativas com baixa fonte de FODMAPs
Oligossacarídeos	Frutanos	Frutas: melancia, pêsesgos brancos, dióspiro; Legumes: alcachofras, aspargos, beterraba, brócolos, repolho, alho, cebola); Cereais: trigo e centeio (quando ingeridos em grandes quantidades) como por exemplo pão, massa; Leguminosas: grão de bico, lentilhas, feijão vermelho;	Legumes: cenoura, aipo, beringela, alface, abóbora, tomate; Substitutos de cebola/alho: óleo com infusão de alho; Cereais: sem glúten e espelta, pão ou produtos de cereais.
	Galactanos		
Dissacarídeos	Lactose	Leite: vaca, cabra, ovelha; Derivados do leite: iogurtes, queijos.	Leite sem lactose; Leite de arroz. Os chamados “queijos duros”: queijo brie e camembert; Iogurtes sem lactose.

<b>Monossacarídeos</b>	Frutose	Frutas: maçãs, pêras, pêsegos, manga, melancia; Mel, sumos enlatados de frutas.	Frutas: banana, mirtilo, toranja, uva, melão, kiwi, tangerina, maracujá, framboesa, morango; Substitutos do mel: xarope de ácer.
<b>Polióis</b>	Sorbitol Manitol Xilitol	Frutas: maçãs, cerejas, nectarinas, pêsegos, melancia, ameixas; Iogurte; Legumes (abacate, couve-flor); Adoçantes: sorbitol (E420), manitol (E42), xilitol (E967) e outros que terminam em “-ol”.	Frutas: banana, mirtilo, toranja, uva, melão, kiwi, tangerina, maracujá, framboesa; Adoçantes: açúcar (sacarose), glicose, outros adoçantes que não terminem em “-ol”.

A dieta é por isso importante bem como uma gestão de que alimentos consumir, de forma a que a microbiota intestinal seja favorecida por compostos benéficos e bactérias que suprimam os patogénicos e produtores de toxinas. Uma microbiota estável leva a uma diminuição da inflamação, e a manipulação dietética pode ser um ponto crucial na longevidade e qualidade de vida de doentes com DII (Vlieg *et al.*, 2011).

### 3.3.3. Nutrição Entérica

A nutrição entérica (NE) é um método de alimentação que contém macro e micronutrientes, sob a forma de suplementos nutricionais em pó ou em líquido. A nutrição entérica exclusiva (NEE) fornece 100% das necessidades nutricionais diárias através de uma fórmula nutricional por via oral ou através de uma sonda nasogástrica, em que a sonda é inserida pelo nariz de uma pessoa. Quando 35-50% da ingestão alimentar habitual é substituída por NE artificial, como os suplementos nutricionais orais é conhecido como nutrição entérica parcial (NEP) (Di Caro *et al.*, 2019).

Em Portugal existem algumas formulações que podem ser utilizadas em DII, quer para via oral quer para via entérica. O Survimed® OPD (Figura 5) é um suplemento nutricional oral completo à base de péptidos provenientes de proteínas de soro do leite hidrolisadas, isento de fibra, com triglicéridos de cadeia média (TCM) e com indicações clínicas na gestão nutricional de doentes com ou em risco de malnutrição associada a doenças, em particular com má absorção. O consumo deve ser determinado pelo profissional de saúde tendo em conta as necessidades do doente, sendo utilizado como

suplemento 2 a 3 frascos por dia (400-600 kcal) e como fonte alimentar única 7 a 8 frascos por dia (1400-1600 kcal) (Fresubin, 2021).

O MODULEN® IBD (Figura 6) é uma fórmula em pó que pode ser administrada como alimentação oral ou por sonda. A sua formulação 100% à base de caseína é complementada com níveis ótimos de lípidos e glícidos para o tratamento dietético da doença de Crohn, como fonte alimentar única durante a fase aguda ou como suporte nutricional na fase de remissão da doença. Para a preparação de uma dose dissolve-se o conteúdo de 6 colheres-medida (50g) em 210 ml de água (fervida ou engarrafa e à temperatura ambiente) e mexe-se vigorosamente até completa dissolução (Nestlehealthscience, 2021).



**Figura 5 - Survimed**



**Figura 6 - MODULEN IBD**

Existem vantagens propostas do MODULEN IBD® especificamente projetadas para uso em pacientes com DC para induzir a remissão da doença. Esta formulação contém um fator de crescimento transformador beta (TGF  $\beta$ 2), uma citocina anti-inflamatória que pode ajudar na resposta inflamatória e auxiliar na cicatrização da mucosa intestinal. Apesar de haver uma grande quantidade de literatura de apoio ao uso de NEE em DC, o mecanismo exato de ação e a formulação ideal permanece ainda desconhecida (Di Caro *et al.*, 2019).

Segundo Lionetti et al o mecanismo de ação da NE na indução da remissão da doença em pacientes pediátricos com doença de Crohn deve-se possivelmente à capacidade de modificação da microbiota intestinal. Foi observado que 8 de 9 crianças com DC, a nutrição entérica por si só induzia a remissão da doença, sendo necessário apenas em 1 criança o recurso a corticosteroides, demonstrando que em todas as crianças houve uma modificação profunda da microflora após a terapia de NE exclusiva (Lionetti *et al.*, 2005).

Esta terapêutica é uma terapia não invasiva de baixo risco, e amplamente utilizada na remissão de DC em pediatria de forma a evitar o uso corticosteroides, sendo a terapia de primeira linha em DC pediátrica com taxas de remissão até 80%, havendo uma variação na sua utilização em diferentes partes do mundo, mas com mais uso na Europa. Na DC em adultos, há evidências mais fracas de eficácia provavelmente relacionadas com a má adesão à terapêutica devido aos aspetos desagradáveis da preparação, sendo os corticosteroides a terapia de primeira linha (Lionetti *et al.*, 2005) (Di Caro *et al.*, 2019).

Assim, a NE ainda é amplamente subutilizada em DC adulto, sendo necessário mais informações aos profissionais de saúde de forma a considerarem a esta terapêutica como uma potencial terapia de primeira linha em certas situações, particularmente em pacientes motivados e os que preferem uma abordagem não farmacológica (Di Caro *et al.*, 2019).

### **III. Conclusão**

As alterações no equilíbrio da microflora intestinal podem ser devidas a vários fatores tais como: estilo de vida, comportamentos de risco (tabaco), dieta (ingestão elevada de teores de açúcar e gordura), genética (causas hereditárias). Estas alterações podem levar a uma resposta anómala por parte do indivíduo, provocando inflamação do intestino e consequentemente desenvolvimento de DII. É, por isso, fundamental a vigilância regular, para além da história clínica, análises ao sangue e fezes bem como outros exames médicos, de forma a obter um diagnóstico precoce.

A microbiota intestinal é muito importante nas doenças inflamatórias intestinais, e pode ser a chave para a melhoria da qualidade de vida dos doentes com estas patologias. Apesar de ainda não estar claro que a disbiose é a causa/efeito da inflamação da mucosa intestinal, este facto é observado em doentes com DC e CU. Por isso é importante regular a microbiota de forma a preservar a simbiose intestinal.

Existem evidências científicas que apoiam que nas doenças inflamatórias intestinais a primeira abordagem deveria visar a implementação de uma dieta específica, a alteração de comportamentos de risco (como cessão tabágica) e o recurso a prebióticos, probióticos e simbióticos. Estes demonstraram restaurar a flora intestinal especialmente em pacientes com DII, sendo por isso um ponto chave nestas patologias, apesar de ainda necessitarem de mais estudos esclarecedores.

Assim, os profissionais de saúde são muito importantes no acompanhamento destes doentes, tendo um papel muito importante no aconselhamento não farmacológico de forma a que estes doentes tomem medidas para controlar melhor a sintomatologia inerente a estas patologias, modifiquem comportamentos e assim melhorem a sua qualidade de vida.

#### **IV. Referências**

1. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., *et al.* (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6, pp. 237-249.
2. Aggarwal, S. N., Cavanagh, Y., Wang, L., *et al.* (2019). Upper Gastrointestinal Crohn's Disease: Literature Review and Case Presentation. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, pp. 1–5.
3. Ahmed, J., Reddy, B. S., Mølbak, L., *et al.* (2013). Impact of probiotics on colonic microflora in patients with colitis: A prospective double blind randomised crossover study. *International Journal of Surgery*, 11, pp. 1131–1136.
4. Alfaleh, K. and Anabrees, J. (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, pp. 1-88.
5. Amar, J., Chabo, C., Waget, A., *et al.* (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*, 3, pp. 559–572.
6. Angelberger, S., Reinisch, W., Makristathis, A., *et al.* (2013). Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *American Journal of Gastroenterology*, 108, pp. 1620–1630.
7. Bibiloni, R., Fedorak, R. N., Tannock, G. W., *et al.* (2005). VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 100, pp. 1539–1546.
8. *Biocodex microbiota institute.* (2020). *Microbiota Intestinal* [Online]. Available: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt-pt/intestinal>, [Accessed 10 de Outubro]
9. Borràs, L., Parreira, F. and Parreira, N. (2005). *Enciclopédia da saúde Aparelho digestivo nutrição*, pp. 33-58.
10. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., *et al.* (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7, pp. 322–337.
11. Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., *et al.* (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 50, pp. 2374-2383.

12. Cerrillo, E., González, E. S., Bastida, G., *et al.* (2020). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Medicine (Spain)*, *11*, pp. 7227–7236.
13. Cresci, G. A. and Bawden, E. (2015). Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition in Clinical Practice*, *30*, pp. 734–746.
14. Cuf. (2020). *Doença Inflamatória do Intestino* [Online]. Available: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-inflamatoria-do-intestino>, [Accessed 8 Dezembro]
15. Diário da República (2017). *Diário da República, 1.ª série - N.º 220 — 15 de novembro de 2017* [Online]. Available: <https://dre.pt/application/conteudo/114205526>, [Accessed 25 Janeiro].
16. Di Caro, S., Fragkos, K. C., Keetarut, K., *et al.* (2019). Enteral nutrition in adult crohn's disease: Toward a paradigm shift. *Nutrients*, *11*, pp. 1–31.
17. DiGiulio, D. B. (2012). Diversity of microbes in amniotic fluid. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *17*, pp. 2–11.
18. Fernandez, L. M. B., Lasa, J. S. and Man, F. (2014). Intestinal microbiota Its Role in Digestive Diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *48*, pp. 657–666.
19. Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., *et al.* (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. *104*, pp. 13780–13785.
20. Fresubin. (2021). *Survimed OPD Drink* [Online]. Available: <https://www.fresubin.com/pt/>, [Accessed 8 Março]
21. Fujimori, S., Gudis, K., Mitsui, K., *et al.* (2009). 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*, *25*, pp. 520–525.
22. Fujimori, S., Tatsuguchi, A., Gudis, K., *et al.* (2007). High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *22*, pp. 1199–1204.
23. Furrie, E., Macfarlane, S., Kennedy, A., *et al.* (2005). Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: A randomised controlled pilot trial. *Gut*, *54*, pp. 242–249.
24. Gibson, P. R. and Shepherd, S. J. (2010). Evidence-based dietary management of

- functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 25, pp. 252–258.
25. Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., *et al.* (2017). 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*, 11, pp. 3–25.
26. Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., *et al.* (2000). Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 45, pp. 1462–1464.
27. Guslandi, Mario, Giollo, P. and Testoni, P. A. (2003). A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, pp. 697–698.
28. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., *et al.* (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11, pp. 506–514.
29. Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., *et al.* (2019). Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11, pp. 1–40.
30. Infarmed. (2007). Despacho n.º 1234/2007, de 29 de Dezembro. *Legislação Farmacêutica Compilada* [online]. Available: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/110-AA\\_Desp\\_1234\\_2007\\_3ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/110-AA_Desp_1234_2007_3ALT.pdf), [Accessed 4 Janeiro].
31. Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L., *et al.* (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current Microbiology*, 51(4), 270–274.
32. Khanna, S. and Tosh, P. K. (2014). A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 89, pp. 107–114.
33. Koleva, P. T., Valcheva, R. S., Sun, X., *et al.* (2012). Inulin and fructooligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *British Journal of Nutrition*, 108, pp. 1633–1643.
34. Kunde, S., Pham, A., Bonczyk, S., *et al.* (2013). Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative

- colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56, pp. 597–601.
35. Linares, R., Leve, F. A., Jah, M. K., *et al.* (2012). Space object mass-specific inertia matrix estimation from photometric data. *Advances in the Astronautical Sciences*, 144, pp. 41–54.
36. Lionetti, P., Callegari, M. L., Ferrari, S., *et al.* (2005). Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29, pp. 173–178.
37. Marteau, P. and Doré, J. (2017). *Gut Microbiota A full-fledged organ*. John Libbey Eurotext, pp 305-330.
38. Martins, A. and Cameira, A. (2008). Elie Metchnikoff na Ilha da Madeira. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 103, pp. 241–244.
39. Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J., *et al.* (2015). Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. *American Journal of Gastroenterology*, 110, pp. 564–571.
40. Nestlehealthscience. (2021). *MODULEN IBD* [Online]. Available: <https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/resource-nutricao-enterica-oral-pediatria/ibd>, [Accessed 8 Março].
41. Orel, R. and Trop, T. K. (2014). Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. In *World Journal of Gastroenterology*, 20, pp. 11505–11524.
42. Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., *et al.* (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 5, pp. 1556–1573.
43. Pane, M., Amoruso, A., Deidda, F., *et al.* (2018). Gut Microbiota, Probiotics, and Sport. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 52, pp. 1-13.
44. Rawls, J. F., Mahowald, M. A., Ley, R. E., *et al.* (2006). Reciprocal Gut Microbiota Transplants from Zebrafish and Mice to Germ-free Recipients Reveal Host Habitat Selection. *Cell*, 127, pp. 423–433.
45. Salminen, S. and Loveren, H. Van. (2012). *Microbial Ecology in Health & Disease 2012*, 40, pp 40–43.
46. Schultz, M. (2008). *Clinical Use of E. coli Nissle 1917 in Inflammatory Bowel*. 14, pp. 1012–1018.
47. Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14, pp. 1–14.
48. Shen, Z. H., Zhu, C. X., Quan, Y. S., *et al.* (2018). Relationship between intestinal

- microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 24, pp. 5–14.
49. Sinclair, J. A., Wasan, S. K. and Farraye, F. A. (2012). Health Maintenance in the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Gastroenterology Clinics of North America*, 41, pp. 325–337.
50. Smits, L. P., Bouter, K. E. C., Vos, W. M., *et al.* (2013). Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 145, pp. 946–953.
51. Sokol, H. and Seksik, P. (2010). The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: Time to connect with the host. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26, pp. 327–331.
52. Sokol, H., Seksik, P., Rigottier-Gois, L., *et al.* (2006). Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12, pp. 106–111.
53. Tamaki, H., Nakase, H., Inoue, S., *et al.* 2016). 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*, 28, pp. 67–74.
54. Thomas, S., Metzke, D., Schmitz, J., *et al.* (2011). Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301, pp. 1083–1092.
55. Tursi, A., Brandimarte, G., Giorgetti, G. M., *et al.* (2004). 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. *Medical Science Monitor*, 10, pp. 126-131.
56. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., *et al.* (2017). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 389, pp. 1756–1770.
57. Ursell, L. K., Clemente, J. C., Rideout, J. R., *et al.* (2012). The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129, pp. 1204–1208.
58. Ventura, M., Turrioni, F., Lugli, G. A., *et al.* (2014). Bifidobacteria and humans: Our special friends, from ecological to genomics perspectives. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94, pp. 163–168.

59. Vlieg, J. E., Veiga, P., Zhang, C., *et al.* (2011). Impact of microbial transformation of food on health — from fermented foods to fermentation in the gastro-intestinal tract. *Current Opinion in Biotechnology*, 22, pp. 211–219.
60. Walsh, C. J., Guinane, C. M., O’Toole, P. W., *et al.* (2014). Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Letters*, 588, pp. 4120–4130.
61. WGO. (2021). *Doença inflamatória intestinal* [Online]. Available: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-portuguese>, [Accessed 12 Fevereiro].
62. Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., *et al.* (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486, pp. 222–227.