

## Disbiose

### Introdução

A disbiose tem uma longa história, que começou com as primeiras análises da microflora intestinal humana ainda no final do século XIX e início do século XX.<sup>1</sup> Conceitualmente, pode ser definida como qualquer alteração indesejável na composição da microbiota intestinal resultante em desequilíbrio entre as bactérias benéficas, como lactobacilos e/ou bifidobactérias, (**Tabela 1**) e patogênicas, em comparação com as encontradas em uma população saudável.<sup>2,3</sup>

A função adequada da microbiota intestinal depende de uma composição celular estável, que, no caso da microbiota humana, consiste principalmente de bactérias dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*. (**Tabela 1**) Assim, mudanças na razão entre esses filos ou a expansão de novos grupos bacterianos levam a um desequilíbrio da microbiota intestinal, podendo desencadear a disbiose.<sup>4</sup>

**Tabela 1.** Principais filos e gêneros de bactérias benéficas encontrados na microbiota intestinal humana

Classificação	Filo	Gêneros representativos
Bactéria	<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>
		<i>Clostridium</i>
		<i>Peptostreptococcus</i>
		<i>Lactobacillus</i>
		<i>Enterococcus</i>
	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Desulfovibrio</i>
		<i>Escherichia</i>
		<i>Helicobacter</i>
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Archea</i>	<i>Euryarcheota</i>	<i>Methanobrevibacter</i>

Adaptada de: DiBaise JK, et al. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460-9.<sup>5</sup>

Além disso, as cepas (conjunto de espécies, por exemplo, de bactérias, que apresentam características em comum) de probióticos são identificadas segundo seu gênero, espécie, subespécie (se corresponder) e uma denominação alfanumérica que identifica uma cepa específica, conforme pode ser visto na **tabela 2**.

**Tabela 2.** Nomenclatura dos microrganismos probióticos

Gênero	Espécies	Subespécies	Denominação das cepas	Nome da cepa
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	<i>Nenhuma</i>	GG	<i>LGG</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>Lactis</i>	DN-173 010	<i>regularis</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>Longum</i>	3524	<i>Bifantis</i>

Adaptada de: World Gastroenterology Organization (WGO). Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017.<sup>6</sup>

Sendo uma condição clínica de alteração da microbiota intestinal, a disbiose pode estar associada a várias doenças que acometem o intestino, tais como síndrome do intestino irritável (SII) e doenças inflamatórias intestinais (DIIs), por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa. Ainda não existem relatos na literatura sobre a incidência e a prevalência dessa condição, o que dificulta entender a sua magnitude enquanto problema de saúde pública e a orientação da prática clínica.<sup>7</sup>

Mesmo dados sobre doenças associadas ainda são incipientes. Segundo a Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, ainda não existem no Brasil estudos que demonstrem a incidência e a prevalência das DIIs.<sup>8</sup>

Dados de uma pesquisa conduzida no estado de São Paulo revelaram aumento das taxas de incidência e prevalência de DIIs no estado, sendo a taxa de incidência, em média, de 13,31 casos novos a cada 100.000 habitantes por ano, enquanto a prevalência de DIIs foi de 52,5 casos a cada 100.000 habitantes.<sup>9</sup>

Em um estudo que avaliou a prevalência de disbiose, por meio da detecção de sintomas como náuseas, diarreia, constipação, distensão abdominal, flatulência, azia, dor estomacal ou intestinal, em acadêmicos do curso de Nutrição de uma instituição de ensino superior de Fortaleza – CE (n=91), por meio do Questionário de Rastreamento Metabólico do *Institute for Functional Medicine*, os resultados mostraram alta prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal (53,84%). Além disso, a prevalência de disbiose entre os estudantes de Nutrição esteve prevalentemente associada à presença de doenças crônicas não transmissíveis e/ou ao seu possível desenvolvimento.<sup>10</sup>

A disbiose é caracterizada pelo supercrescimento bacteriano no intestino delgado, em virtude da redução da produção de ácido gástrico, no estômago, juntamente com o excesso de atividade fermentativa bacteriana. Em geral, os indivíduos são frequentemente afetados pela intolerância ao glúten e podem ter os sintomas acentuados após o consumo de carboidratos não digeríveis, fermentados pela microbiota.<sup>11</sup>

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença envolvem a relação entre a microbiota intestinal, seus produtos metabólicos e o sistema imunológico do hospedeiro. O estabelecimento de uma relação “saudável” no início da vida parece ser fundamental para manter a homeostase intestinal. Estudos recentes têm identificado espécies bacterianas específicas associadas a uma microbiota saudável. Dessa forma, espécies bacterianas que residem na camada de muco do cólon, seja por contato direto com as células do hospedeiro, seja por meio de comunicação indireta via metabólitos

bacterianos, podem influenciar se a homeostase celular do hospedeiro for mantida ou se mecanismos inflamatórios forem desencadeados.<sup>7</sup>

Assim, a disbiose é um estado em que a microbiota produz efeitos prejudiciais por meio de: (1) mudanças qualitativas e quantitativas na flora intestinal; (2) mudanças em suas atividades metabólicas; e (3) mudanças em sua distribuição local.<sup>12</sup>

Os mecanismos subjacentes à disbiose intestinal ainda permanecem incertos, uma vez que combinações de variações naturais e fatores de estresse medeiam cascatas de eventos que alteram a microbiota intestinal. O estresse oxidativo, a indução de bacteriófagos e a secreção de toxinas bacterianas podem desencadear mudanças rápidas entre os grupos microbianos intestinais, produzindo, assim, a disbiose.<sup>4</sup>

A disbiose fermentativa afeta pacientes com SII, indivíduos submetidos a tratamento com antibióticos e aqueles que reduzem o consumo de carboidratos, por exemplo, no caso da adoção da dieta FODMAPS (dieta de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis). Já a disbiose de suscetibilidade está associada a uma intolerância da microbiota intestinal, na qual as causas genéticas desempenham um papel importante e está ligada à DII e a outras doenças semelhantes. Na disbiose de susceptibilidade, as alterações no ecossistema da microbiota intestinal são caracterizadas por uma quantidade reduzida de bactérias probióticas, aumento das bactérias potencialmente patogênicas, alteração da motilidade do intestino e inflamação intestinal. A disbiose fúngica é caracterizada pelo crescimento excessivo de *Candida* ou outras espécies de fungos na microbiota intestinal, resultante principalmente de uma dieta rica em açúcar e pobre em fibras.<sup>11</sup>

Portanto, recomenda-se compreender os diferentes tipos de disbiose que podem afetar cada indivíduo, possibilitando uma investigação clínica e um manejo no tratamento mais adequado e assertivo.

De acordo com Ayoub,<sup>13</sup> os hábitos de vida que predispõem ao desenvolvimento da disbiose são: estresse, uso frequente de antibióticos, laxantes, corticoides e antiácidos, alterações na motilidade intestinal, alimentação inadequada, toxinas alimentares, poluição, alcoolismo, imunodeficiência, infecção ou infestações intestinais e alterações do pH gástrico ou intestinal. Além disso, a dieta do indivíduo pode ser considerada uma das mais importantes causas da disbiose, pois a alimentação influencia de modo direto a composição da microbiota intestinal.<sup>10</sup>

A disbiose também pode estar associada a intolerâncias alimentares decorrentes da deficiência de enzimas digestivas, por exemplo, a deficiência de lactase, que promove intolerância ao leite.<sup>11</sup> Além disso, outros fatores também podem contribuir para o desenvolvimento da disbiose, como a idade, o tempo de trânsito e o pH intestinais, a disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro.<sup>14</sup>

Entre os principais sintomas clínicos apresentados pelos indivíduos, estão flatulência, náuseas/vômitos, cólicas, diarreias, constipação/prisão de ventre, inchaço/abdome distendido, azia, dor estomacal/intestinal. Esses sintomas indicam uma disbiose intestinal e justificam a realização de exames específicos para conferir o equilíbrio da flora intestinal.

Além disso, um número crescente de doenças está associado à disbiose intestinal, a qual em alguns casos contribui para o desenvolvimento ou a gravidade da

doença. A disbiose é uma característica das DIIs, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn, mas também de distúrbios metabólicos, doenças autoimunes e distúrbios neurológicos, e pode desencadear a doença nas primeiras semanas de vida, como observado na enterocolite necrosante, durante a idade adulta, por meio da promoção do câncer colorretal, ou em pessoas idosas, como exemplificado pela diarreia associada à *Clostridium difficile*.<sup>4</sup>

Na maioria dos casos, as mudanças na composição da microbiota intestinal são transitórias, causando sintomas temporários. No entanto, nos raros casos em que a disbiose é duradoura ou permanente, o paciente pode desenvolver sintomas crônicos. Assim, a disbiose pode se manifestar como sintomas clínicos temporários ou crônicos, ou ser assintomática, mas aumentar a vulnerabilidade a várias doenças, incluindo infecções intestinais, bem como doenças metabólicas e cerebrais.<sup>15</sup>

### **Diagnóstico**

O diagnóstico desse distúrbio é realizado pela investigação dos seguintes fatores: relatos de constipação crônica, flatulência e distensão abdominal; sintomas associados como fadiga, depressão ou mudanças de humor; culturas bacterianas fecais; exame clínico que revela abdome hipertimpânico e dor à palpação, especialmente no cólon descendente.<sup>14</sup>

Estudos recentes têm apontado novas possibilidades para o diagnóstico da disbiose, mediante a aplicação de testes genéticos que permitem o mapeamento do perfil da microbiota intestinal para um conjunto selecionado de bactérias, possibilitando a identificação e a caracterização da disbiose.<sup>16</sup>

### **Manejo da disbiose**

Em casos de disbiose intestinal, terapias apropriadas devem ser prescritas para restaurar a eubiose (equilíbrio da microbiota intestinal).<sup>11</sup> O tratamento da disbiose abrange duas linhas, uma dietética, por meio da ingestão de alimentos que beneficiam a constituição da microbiota intestinal, e outra usando medicamentos.<sup>14</sup>

No tratamento dietético, os prebióticos da dieta, ou seja, substâncias fermentáveis, não digeríveis, que promovem o desenvolvimento seletivo e ativa o metabolismo de bactérias benéficas no trato intestinal, especialmente as bifidobactérias, visam modificar a composição do ecossistema intestinal por meio de mudanças nutricionais. Dada a rápida e reprodutível capacidade de resposta da microbiota à intervenção dietética, uma promissora abordagem moduladora do microbioma consiste no desenho racional de dietas personalizadas.<sup>4,17</sup>

Além disso, a dietoterapia para a prevenção e o tratamento da disbiose exige reeducação alimentar, evitando-se o excesso de ingestão de carboidratos, que podem levar à maior fermentação pelas bactérias no intestino grosso, tais como o açúcar branco e também leite e derivados, isso porque a proteína pode produzir putrefação aumentada.<sup>14</sup>

Ainda é preciso considerar que o consumo de grandes quantidades de lactose, principalmente por indivíduos com intolerância, e de açúcares pode causar flatulência e diarreia, prejudicando também a microbiota.<sup>14</sup>

No manejo dietético, a contribuição dos micronutrientes deve ser considerada como um importante fator que influencia a composição da microbiota intestinal. A deficiência de micronutrientes (tais como zinco, vitaminas D e A, e ácido fólico) no início da vida pode influenciar a maturação da microbiota intestinal e sua interação com o hospedeiro, com efeitos na adolescência e na vida adulta. No entanto, pesquisas nesse campo são essenciais para elucidar o papel dos micronutrientes e seu impacto na composição e função da microbiota.<sup>11</sup>

Na outra linha, está a administração probiótica de cepas específicas, responsáveis pela modulação e reestruturação da microbiota intestinal, favorecendo a promoção da resistência gastrointestinal, estimulando o sistema imunológico, melhorando a constipação intestinal e diarreias, e podendo melhorar a síntese de vitaminas para o organismo, por exemplo, a vitamina K.<sup>18</sup>

Os probióticos, de acordo com a definição da *Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization* – FAO/WHO (2006)<sup>19</sup> e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (2018),<sup>20</sup> são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do indivíduo. A maioria das bactérias probióticas pertence aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são bactérias Gram-positivas, produtoras de ácido láctico, constituindo uma parte importante da microflora intestinal normal em animais e humanos.<sup>21</sup> As bactérias mais frequentemente utilizadas nos probióticos são as bactérias lácticas, principalmente do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, além das bactérias do gênero *Enterococcus* e *Streptococcus*.<sup>6,22</sup>

Os *Lactobacillus* inibem a proliferação de microrganismos não benéficos e produzem ácidos orgânicos que reduzem o pH intestinal, retardando o crescimento de bactérias patogênicas sensíveis a ácidos, devido à competição com locais de ligação e nutrientes.<sup>23</sup>

Estudos recentes têm investigado a reconstituição da microbiota intestinal como forma de prevenir ou tratar doenças por meio do transplante de microbiota fecal. Trata-se, portanto, de um método em que a microbiota intestinal de um paciente é substituída pela microbiota de um doador saudável. Essa terapia tem o objetivo de restaurar a microbiota natural e é mais indicada em infecções persistentes, em especial as causadas por *Clostridium difficile*.<sup>24</sup>

## Conclusão

Com o objetivo de garantir um efeito contínuo, a ingestão de probióticos deve ser diária. Há relatos na literatura de alterações favoráveis na microbiota intestinal com doses de 100 g de produto alimentício  $10^8$  a  $10^9$  unidades formadoras de colônias (UFC) de microrganismos probióticos ( $10^7$  a  $10^6$  UFC/g de produto), quando administrado por 15 dias.<sup>25</sup>

A Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) publicou no ano de 2017,<sup>6</sup> a partir de estudos classificados segundo níveis de evidência de acordo com os critérios

do Centro Oxford para Medicina baseada em evidência, uma relação de indicações para consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos, bastante útil na prática clínica. As recomendações da WGO para doenças associadas à disbiose estão apresentadas no **quadro 1**.

**Quadro 1.** Indicações para adultos baseadas em evidência para probióticos, prebióticos e simbióticos em gastroenterologia

Adulto	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	
Distúrbio/ação				
Diarreia	Tratamento de diarreia aguda em adultos	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ou <i>L. rhamnosus</i> GG	10 <sup>9</sup> UFC, duas vezes ao dia	3
		<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, cepa de <i>S. cerevisiae</i>	10 <sup>9</sup> UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	2
	Diarreia associada a antibióticos	iogurte com <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥10 <sup>10</sup> UFC/dia	1
		<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥10 <sup>10</sup> UFC/dia	1
		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 <sup>10</sup> UFC/cápsula duas vezes ao dia	1
		<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 <sup>9</sup> UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	1
		<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10 <sup>8</sup> UFC duas vezes ao dia	3
		<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04	1.7010 UFC	2
		<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 e W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71 e <i>L. salivarius</i> W24	10 <sup>9</sup> UFC/g (5 g duas vezes ao dia)	2
	Prevenção de diarreia associada a <i>Clostridium difficile</i> (ou prevenção de recidiva)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> LBC80R	5×10 <sup>10</sup> UFC/dia e 4-10×1.010 UFC/dia	2

	logurte com <i>Lactobacillus casei</i> DN114 e <i>L. bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> UFC duas vezes ao dia	2
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 <sup>9</sup> UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	3
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 <sup>9</sup> UFC uma vez ao dia	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas Cultech)	2×10 <sup>10</sup> UFC uma vez ao dia	3
	Oligofrutose	4 g três vezes ao dia	3
Síndrome do intestino irritável			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1×10 <sup>9</sup> UFC uma vez ao dia	3
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	5×10 <sup>7</sup> bilhões de UFC uma vez ao dia	2
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 <sup>7</sup> UFC três vezes ao dia	2
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 e <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 bilhões de bactérias	2
	<i>Bacillus coagulans</i> e fruto-oligossacarídeos	15×10 <sup>7</sup> , três vezes ao dia	2
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 <sup>®</sup> , <i>L. acidophilus</i> LA-5 <sup>®</sup> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 bilhões de UFC, duas vezes ao dia	3
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 <sup>9</sup> UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	2
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 <sup>8</sup> UFC uma vez ao dia	2



	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 em leite fermentado (com <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i> )	10 <sup>10</sup> UFC, duas vezes ao dia	2
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 <sup>10</sup> UFC, uma vez/dia	3
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 <sup>10</sup> UFC uma vez/dia	2
	Fruto-oligossacarídeos de cadeia curta	5 g/dia	3
	Galacto-oligossacarídeos	3,5 g/dia	2
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2×10 <sup>9</sup> UFC uma vez ao dia	3
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3-6×10 <sup>9</sup> UFC/cápsula uma vez ao dia	3
Constipação funcional	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP) e <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2.5 × 10 <sup>8</sup> células viáveis uma vez ao dia	3
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10 <sup>8</sup> , UFC duas vezes ao dia	3
	Lactulose	20-40 g/d	2
	Oligofrutose	20 g/d	3
	Fruto-oligossacarídeo (FOS) e <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) e <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + 10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> UFC uma vez ao dia	3

Doença diverticular sintomática não complicada		<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	24 bilhões de bactérias viáveis liofilizadas/dia	2
		<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5×10 <sup>9</sup> UFC/dia	3
Lesão do intestino delgado induzida pelos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)		<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	45×10 <sup>8</sup> a 63×10 <sup>9</sup> UFC uma vez ao dia	3
DII— colite ulcerativa	Indução da remissão	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1.800 bilhões de bactérias duas vezes ao dia	3
	Manutenção da remissão clínica	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5×10 <sup>10</sup> bactérias viáveis duas vezes ao dia	2
Má digestão da lactose – redução dos sintomas associados		logurte com culturas vivas de <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	Pelo menos 10 <sup>8</sup> UFC de cada cepa por grama de produto	1
População saudável— redução da incidência de fezes duras ou grumosas		<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	6,5×10 <sup>9</sup> em leite fermentado uma vez ao dia	3

Adaptado de: World Gastroenterology Organisation. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos. 2017.<sup>26</sup>

\*Nível de evidência

Tipo de estudo

- |   |  |
|---|--|
| 1 | Revisão sistemática de ensaios randomizados ou ensaios de n=1                      |
| 2 | Ensaio randomizado ou estudo observacional com efeito dramático                    |
| 3 | Estudo de coorte controlado não randomizado/de seguimento                          |
| 4 | Série de casos, estudos de controle de casos ou estudos controlados historicamente |
| 5 | Raciocínio baseado em um mecanismo   |

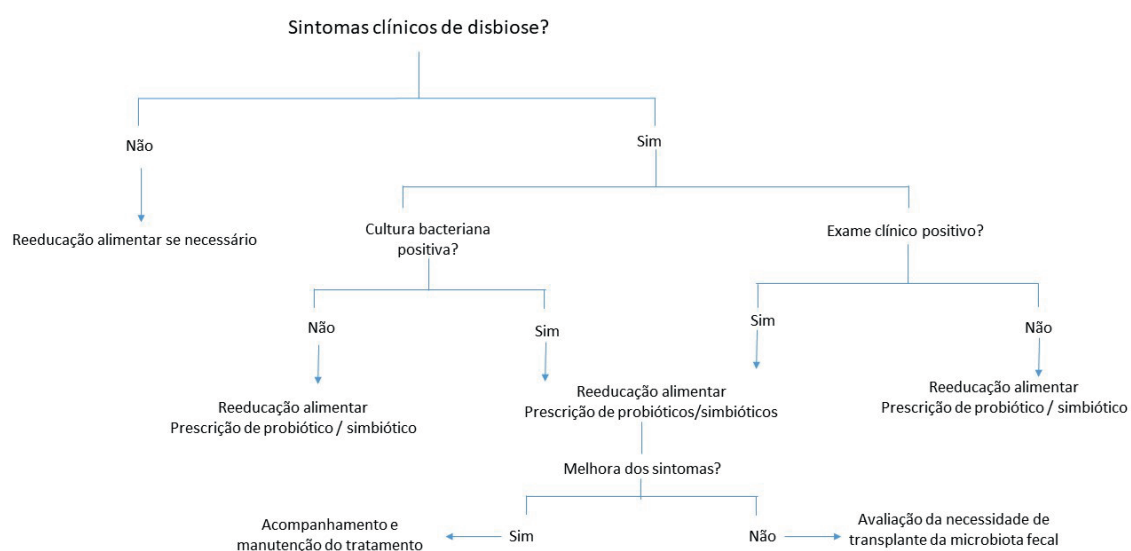
As bactérias pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos para alimentos, em virtude de serem isoladas de todas as porções do trato gastrointestinal do humano saudável. O íleo terminal e o cólon têm sido apontados como os locais de preferência para colonização intestinal dos lactobacilos e bifidobactérias. No entanto, o efeito de uma bactéria é específico para cada cepa, não podendo ser extrapolado para outras cepas da mesma espécie.<sup>27</sup>

Além disso, é importante considerar a evidência dos probióticos e poder associar benefícios, como os objetivos gastrointestinais específicos, a determinadas cepas ou combinações de cepas de probióticos na dose eficaz.<sup>6</sup>

Ensaio *in vitro* identificaram que algumas espécies de probióticos, notadamente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, induzem os macrófagos a produzirem citocinas inibidoras da replicação viral, o que explica em parte a atividade dessas bactérias no tratamento das gastroenterites virais.<sup>28</sup>

Em outro relato de literatura, foram avaliados os efeitos que duas cepas de probióticos podem promover no sistema imune de adultos, por meio das estirpes de *Lactobacillus gasseri* e *Lactobacillus coryuniformis*, comparadas com iogurte-padrão. Para tanto, foram selecionados 30 voluntários saudáveis (15 mulheres; idade entre 23 e 43 anos). Foram coletadas amostras de sangue antes e depois do período experimental, e semanalmente foram coletadas amostras de fezes. Ao se ingerirem os produtos que continham as cepas e o iogurte, observou-se a elevação das atividades e concentrações de células fagocíticas, tais como neutrófilos e monócitos. Entretanto, se as duas cepas forem combinadas, promoverão o aumento de células *natural killer* e de imunoglobulina A (IgA).

De forma geral, na **figura 1**, podem ser observadas as principais condutas relacionadas à prevenção e ao tratamento da disbiose, como uma diretriz na prática clínica para profissionais da saúde.



**Figura 1.** Algoritmo para manejo da disbiose.

Adaptada de: Hooks KB, O'Malley MA. *MBio*. 2017;8(5). pii: e01492-17.<sup>1</sup> World Gastroenterology Organization (WGO). *Global Guidelines. Probiotics and prebiotics*. 2017.<sup>6</sup> Hawrelak JA, Myers SP. *Altern Med Rev*. 2004;9(2):180-97.<sup>12</sup> Almeida LB, et al. *Rev Bras Nutr Clin*. 2009;24(1):58-65.<sup>14</sup> Ferreira GS. *Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal (monografia)*. 2014.<sup>17</sup>

O probióticos são sensíveis às alterações ambientais, e seu processamento, manuseio e armazenamento devem garantir a viabilidade e a segurança dos microrganismos.<sup>19,26,29</sup> São encontrados no Brasil na forma de produtos alimentícios, suplementos alimentares e medicamentos, podem ser fabricados pelas indústrias farmacêuticas, de alimentos e farmácias magistrais, e fornecem, em sua maioria, 1 a 10 bilhões de UFC/dose, porém nem todos os probióticos são eficazes nessa quantidade.<sup>26</sup>

As farmácias magistrais devem seguir, entre outras normas, a Resolução SS nº 17/2005,<sup>30</sup> que dispõe sobre a manipulação de produtos farmacêuticos em farmácias e dá outras providências, e a RDC nº 67/2007,<sup>31</sup> que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Porém, as respectivas regulamentações não possuem critérios específicos para a categoria de probióticos e seu manuseio fica sujeito a critérios distintos de manipulação.

As indústrias farmacêuticas devem cumprir as Boas Práticas de Fabricação e, em alguns casos, a exigência do Certificado de Boas Práticas e os rígidos requisitos exigidos para o registro do produto (RDC nº 323/2003).<sup>32</sup> De acordo com a RDC nº 243/2018,<sup>33</sup> a indústria de alimentos precisa comprovar, por meio de teste de estabilidade, que os probióticos estarão viáveis na quantidade declarada no rótulo até o final do prazo de validade. Essa comprovação do produto final garante a eficácia e a segurança do produto que será comercializado. Além das exigências para o produto acabado, a aprovação da cepa probiótica segue rígidos requisitos, conforme a RDC nº 241/2018<sup>34</sup> da Anvisa. Para a aprovação do ingrediente, é necessário comprovar identidade, segurança e benefício à saúde, por meio de rigorosa metodologia disponível no Guia para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos (GIPPAP)<sup>35</sup> para uso em Alimentos, publicado pela Anvisa em março de 2019. O nível de exigência técnica e científica para a indústria no Brasil segue referências internacionais de acordo com o GIPPAP, o que não é exigido para as farmácias magistrais, pois, de acordo com o documento de perguntas e respostas quarta edição, publicado em fevereiro de 2019 pela Anvisa, o marco regulatório de suplementos alimentares, que inclui a resolução de probióticos, não é aplicável às farmácias magistrais.

Estudos que demonstram benefícios de saúde e terapêuticos com o consumo de probióticos são publicados constantemente.<sup>29</sup> No entanto, devido às inúmeras etapas regulatórias para a aprovação de novas cepas, conforme elucidado anteriormente, os produtos industrializados demoram para chegar ao mercado.

Como alternativa, as farmácias de manipulação estão habilitadas para atendimento de prescrições com diferentes cepas, aplicações clínicas e dosagens distintas das utilizadas pela indústria (RDC nº 67/2007).<sup>31</sup> Não se encontram na literatura estudos sobre interações entre cepas, apenas publicações que comprovam a segurança e o benefício à saúde da cepa isolada e/ou combinada.

A eficácia de uma cepa em determinada dose não constitui evidência para extrapolar seus efeitos para a saúde em dose mais baixa ou mais alta. A mesma cepa probiótica não é eficaz para todos os indivíduos ou até para um mesmo indivíduo em diferentes fases da doença, por isso a seleção do probiótico dependerá sempre da indicação clínica.<sup>27,36</sup>

Dessa forma, espera-se que as farmácias considerem os estudos das cepas, combinadas e/ou isoladas, para a determinação das dosagens, atendimento das prescrições e manipulação, além de serem fundamentais a fiscalização e a implementação das normas específicas de probióticos para o setor.

Umidade, temperatura e oxigênio devem ser considerados no processamento e na escolha da embalagem para manter a estabilidade e a viabilidade dos probióticos, e algumas medidas industriais podem auxiliar nesse controle, como vácuo e sistema de descarga de nitrogênio.<sup>29</sup> De acordo com Cruz *et al.*,<sup>37</sup> os estudos que avaliam embalagens de probióticos são geralmente restritos a “embalagens ativas”, ou seja, absorvedores de oxigênio, e filmes plásticos com alta propriedade de barreira ao oxigênio.

Para a escolha da embalagem e da forma de apresentação de produto probiótico, deve-se avaliar fatores como resistência gastrointestinal, estabilidade durante o processo de fabricação e armazenamento, principalmente não afetando as características sensoriais, no caso de alimentos.<sup>37</sup>

De acordo com o Guia para Determinação de Prazos de Validade de Alimentos da Anvisa<sup>19</sup> e da RDC nº 323/2003,<sup>32</sup> a estabilidade do produto industrializado é realizada na embalagem final do produto, o que garante que o produto que chega ao mercado é seguro e viável até o prazo de validade, quando mantido na embalagem do fabricante.

## **Considerações finais e recomendações**

### **Considerando-se que:**

1. A disbiose pode estar presente associada a DIIs como doença de Crhon e colite ulcerativa;
2. A disbiose é decorrente de causas multifatoriais, tais como hábitos de vida inadequados, alimentação desequilibrada e estresse;
3. A disbiose é uma condição clínica de diagnóstico complexo;
4. Os produtos que contêm probióticos, sejam medicamentos ou suplementos alimentares, são registrados e aprovados pela Anvisa e atendem a regras específicas para a comprovação da segurança e eficácia;
5. A aprovação de novas cepas ocorre após rigorosa avaliação metodológica para a comprovação da segurança e eficácia;
6. As tecnologias para fabricação, envase do produto e embalagem são de âmbito

industrial;

7. As farmácias magistrais não possuem regulamentos específicos para probióticos.

**Recomenda-se:**

1. Que o diagnóstico da disbiose seja feito exclusivamente pelo médico, no entanto que o tratamento e o acompanhamento da disbiose sejam realizados por equipe multidisciplinar;
2. A adoção de um estilo de vida saudável por meio da alimentação, prática de atividade física e controle do estresse;
3. Que a prescrição de probióticos seja embasada por estudos clínicos e evidências encontradas na literatura;
4. Que a prescrição de probióticos seja adequada para cada condição clínica apresentada (doenças associadas), nas quantidades recomendadas pela WGO;
5. Que seja avaliada a relação custo-benefício para a escolha de um produto probiótico;
6. Que órgãos governamentais e conselhos de classe criem regras específicas para a compra, armazenamento e manipulação de probióticos para o setor magistral.

**Referências bibliográficas**

1. Hooks KB, O'Malley MA. 2017. Dysbiosis and its discontents. MBio. 2017;8(5). pii: e01492-17.
2. Strindmo ISM. Prevalence of dysbiosis and microbiotic effect of the low FODMAP diet in coeliac disease patients with IBS-like symptoms [thesis]. Bergen: Faculty of Medicine and Dentistry – University of Bergen; 2016.
3. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. Ann Nutr Metab. 2013;63 Suppl 2:28-40.
4. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Cell Mol Life Sci. 2017;74(16):2959-77.
5. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut Microbiota and Its Possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460-9.
6. World Gastroenterology Organization (WGO). Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Acesso em: 5 ago. 2019.
7. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LH. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb Ecol Health Dis. 2015;26:26191.
8. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD). Jornada do Paciente com Doença Inflamatória Intestinal – estudo quantitativo e qualitativo sobre a vida do paciente com DII no Brasil. 2017. Disponível em: [https://abcd.org.br/wp-content/uploads/2017/12/JORNADA\\_DO\\_PACIENTE\\_PRINCIPAIS\\_RESULTADOS.pdf](https://abcd.org.br/wp-content/uploads/2017/12/JORNADA_DO_PACIENTE_PRINCIPAIS_RESULTADOS.pdf). Acesso em: 5 ago. 2019.

9. Gasparini RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no Estado de São Paulo e no Brasil [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2018.
10. Melo BRC, Oliveira RSB. Prevalência de disbiose intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em estudantes de uma instituição de ensino superior de Fortaleza-CE. RBONE. 2018;12(74):767-75.
11. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8). pii: E1679.
12. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. Altern Med Rev. 2004;9(2):180-97.
13. Ayoub ME. Terapia nutricional na lipodistrofia ginoide. In: Silva SMCS, Mura JP. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2010.
14. Almeida LB, Marinho CB, Souza CS, Cheib VBP. Disbiose intestinal. Rev Bras Nutr Clin. 2009;24(1):58-65.
15. Blumstein DT, Levy K, Mayer E, Harte J. Gastrointestinal dysbiosis. Evol Med Public Health. 2014;2014(1):163.
16. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Ciemniejewska E, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(1):71-83.
17. Ferreira GS. Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal (monografia). Palmas: Centro Universitário Luterano de Palmas; 2014.
18. Galdino JJ, Oselame GB, Oselame CS, Neves EB. Questionário de rastreamento metabólico voltado a disbiose intestinal em profissionais de enfermagem. RBONE. 2016;10(57):117-22.
19. Probiotics in Food. Health and Nutrition properties and guidelines for evaluation. FAO and Food Nutrition Paper. 2006. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2019.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guia para Determinação de Prazos de Validade de Alimentos. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5056443/Guia+16\\_2018+Prazo+de.pdf/e40032da-ea48-42ff-ba8c-a9f6fc7af7af](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5056443/Guia+16_2018+Prazo+de.pdf/e40032da-ea48-42ff-ba8c-a9f6fc7af7af). Acesso em: 5 ago. 2019.
21. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. Int J Antimicrob Agents. 2012;40(4):288-96.
22. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. Med Mal Infect. 2014;44(1):1-8.
23. Flesch AGT, Poziomyck AK, Damin DC. O uso terapêutico dos simbióticos. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(3).
24. Paixão LA, Castro FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Universitas Ciênc Saúde. 2016;14(1):85-96.



25. Lima TCC. Benefícios dos probióticos para a saúde humana [trabalho de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Centro Universitário IBMR/Laureate International Universities; 2017.
26. World Gastroenterology Organisation. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos. 2017. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2019.
27. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Rev Bras Ciênc Farm. 2006;42(1).
28. Oliveira-Sequeira TCG, Ribeiro CM, Gomes MIFV. Potencial bioterapêutico dos probióticos nas parasitoses intestinais. Cienc Rural. 2008;38(9):2670-9.
29. Meybodi NM, Mortazavian AM. Probiotic supplements and food products: a comparative approach. Biochem Pharmacol. 2017;6:2.
30. Resolução SS nº 17, de 2005. Dispõe sobre a manipulação de produtos farmacêuticos em farmácias e dá outras providências. Disponível em: [http://www.lex.com.br/doc\\_243612\\_RESOLUCAO\\_SS\\_N\\_17\\_DE\\_2\\_DE\\_MARCO\\_D\\_E\\_2005.aspx](http://www.lex.com.br/doc_243612_RESOLUCAO_SS_N_17_DE_2_DE_MARCO_D_E_2005.aspx).
31. RDC de nº 67, de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC\\_67\\_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_67_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32).
32. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003. Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0323\\_10\\_11\\_2003.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0323_10_11_2003.html)
33. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC\\_243\\_2018\\_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15). Acesso em: 22 jul. 2019.
34. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC\\_241\\_2018\\_.pdf/941cda52-0657-46dd-af4b-47b4ee4335b7](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_241_2018_.pdf/941cda52-0657-46dd-af4b-47b4ee4335b7). Acesso em: 22 jul. 2019.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guia para instrução processual de petição de avaliação de probióticos para uso em alimentos. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5280930/21.pdf/1c99eeb1-7143-469a-93ff-7b2b0f9187c0>. Acesso em: 22 jul. 2019.
36. Matos PMS. Probióticos [mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2010.
37. Cruz AG, Faria JAF, Van Dender AGF. Packaging system and probiotic dairy foods. Food Res Int. 2007;40(8);951-6.



