

## COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DE DIETA IMUNOMODULADORA COM GLUTAMINA OU PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Marta Janete Barbosa Royá<sup>1</sup>, Vanessa Fernandes Coutinho<sup>2</sup>, William Malagutti<sup>3</sup>, Francisco Sandro Menezes Rodrigues<sup>4</sup>, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz<sup>5</sup>

<sup>1-3</sup>Universidade Estácio de Sá – SP. <sup>3</sup>Faculdades Metropolitanas Unidas – São Paulo – SP. <sup>5</sup>Programa de Mestrado Profissional em Administração - Gestão em Sistemas de Saúde – Universidade Nove de Julho – SP.

### RESUMO

**Introdução:** A Retocolite ulcerativa é um tipo de doença inflamatória intestinal, consiste em uma inflamação idiopática que envolve a mucosa do cólon e do reto, resultando em friabilidade difusa e erosões com sangramento. O tratamento da doença gastrointestinal com nutrientes imunomoduladores é uma nova modalidade terapêutica baseada nas suas propriedades farmacológicas, que vem apresentando perspectivas interessantes e promissoras. **Objetivo:** Comparar a utilização da dieta imunomoduladora com glutamina ou probiótico na Retocolite Ulcerativa. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura por meio da ferramenta computacional *Publish or Perish*, selecionando apenas aqueles estudos de maior relevância. **Síntese de Evidências:** A comparação dos efeitos de dieta imunomoduladora com glutamina ou probióticos demonstrou que a dieta com glutamina é mais eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa, pois acelera o processo de restauração da mucosa intestinal.

**Palavras-chave:** Retocolite Ulcerativa, Glutamina, Probióticos, Doenças Inflamatórias Intestinais, Tratamento.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ulcerative colitis is a type of inflammatory bowel disease, consisting of idiopathic inflammation involving the mucosa of the colon and rectum, resulting in diffuse friability and erosions with bleeding. The treatment of gastrointestinal disease with immunomodulatory nutrients is a new therapeutic modality based on its pharmacological properties, which has presented interesting and promising perspectives. **Objective:** To compare the use of the immunomodulatory diet with glutamine or probiotic in ulcerative colitis. **Method:** A systematic review of the literature was performed using the *Publish or Perish* computational tool, selecting only those studies of greater relevance. **Synthesis of Evidence:** Comparison of the effects of an immunomodulatory diet with glutamine or probiotics has shown that the glutamine diet is more effective in the treatment of ulcerative colitis because it accelerates the process of restoration of the intestinal mucosa.

**Keywords:** Ulcerative colitis, Glutamine, Probiotics, Inflammatory Bowel Diseases, Treatment.

### INTRODUÇÃO

A Retocolite ulcerativa é um tipo de doença inflamatória intestinal, consiste em uma inflamação idiopática que envolve a mucosa do cólon e do reto, resultando em friabilidade difusa e erosões com sangramento. Pode, em 40 a 50% dos pacientes, ser limitada ao reto ou ao retossigmoide. Em 30 a 40% dos doentes vai além do sigmoide, não atingindo o cólon em toda a sua extensão e numa minoria, não mais do que 20%, atinge todo o cólon. Os principais sintomas são: diarreia, enterorragia, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal tipo cólica. A doença é caracterizada por períodos de recidiva sintomática e remissões e os sintomas, em geral, permanecem por semanas e até meses. Além disso, há intensa correlação da gravidade com a extensão da doença. Existem manifestações extra intestinais em aproximadamente 25% dos doentes, incluindo o eritema nodoso, a epiesclerite e a artrite não-deformante oligoarticular, entre outras (1). Acredita-se que a doença tenha etiopatogenia multifatorial,

com participações de fatores genéticos, ambientais, microflora intestinal e reposta imune. No que se refere aos fatores genéticos e ambientais, são mal definidos e não são ainda sensíveis às manipulações terapêuticas por razões técnicas e éticas, apesar de descritas maiores incidências em gêmeos monozigóticos e grupos étnicos específicos (2). É também sugerido que decorram de anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microflora normal não patogênica, porém a patogênese permanece desconhecida (1).

A determinação da incidência e da prevalência das doenças inflamatórias intestinais no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Os resultados obtidos no nosso estudo indicam que as doenças inflamatórias intestinais não podem ser mais consideradas como doenças raras em nosso País e sugerem aumento gradual da sua frequência, nos últimos 20 anos, com inflexão mais acentuada no início dos anos 1980 (3). Estima-se que na Ásia e na América do Sul as taxas de incidência da RU são de 0,5 e 0,08 por 100.000 habitantes, respectivamente. Já nos EUA a incidência é de 11 por 100.000 habitantes para RU. A idade de início da doença está entre os 15 e os 30 anos, tendo um segundo pico entre os 60 e os 80 anos. Não há predominância de sexo, mas uma possível associação com certas síndromes genéticas (1).

O tratamento da doença gastrointestinal com nutrientes imunomoduladores é uma nova modalidade terapêutica baseada nas suas propriedades farmacológicas, que vem apresentando perspectivas interessantes e promissoras. A glutamina é considerada o principal combustível oxidativo da célula epitelial, especialmente do enterócito jejunal, e embora não seja um aminoácido essencial, experimentalmente e clinicamente sugere-se que ela se torna essencial em estados catabólicos. Na Retocolite Ulcerativa suplementada com glutamina promove menor lesão intestinal grave, menor perda de peso, melhora do BN e menor atividade da doença. Por outro lado, os probióticos produzem efeito benéfico na imunidade intestinal, produzem ácidos graxos de cadeia curta, amenizam a intolerância à lactose, controlam a diarreia aguda, melhoram a atividade clínica da doença e previnem as recidivas das doenças inflamatórias intestinais. Eles auxiliam agindo principalmente como coadjuvantes na terapia de manutenção. A utilização de probióticos em pacientes com RCUI tem resultado no prolongamento do tempo de remissão (4).

Assim esse artigo se torna de suma importância para a tomada de decisões quanto a como proceder e escolher o melhor tratamento para a Retocolite Ulcerativa, o que pode contribuir para que inúmeros pacientes tenham uma melhora significativa no seu tratamento.

## **OBJETIVO**

Comparar a utilização da dieta imunomoduladora com glutamina ou probiótico na Retocolite Ulcerativa.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão de literatura com síntese de evidências, foi realizada uma revisão sistemática da literatura por meio da ferramenta computacional *Publish or Perish* no mês de junho de 2017, utilizando-se os seguintes descritores combinado com o operador booleano AND: “Retocolite Ulcerativa AND Glutamina AND Probióticos ou Doenças Inflamatórias Intestinais AND Tratamento”. Os critérios de inclusão foram artigos que mostravam algum experimento em relação ao uso de dietas imunomoduladoras com glutamina ou probióticos no tratamento da retocolite ulcerativa, selecionando apenas aqueles estudos de maior relevância, foram excluídos aqueles materiais informativos e artigos que não contemplassem a temática proposta pelo assunto. Os dados obtidos foram analisados para revisão da literatura.

## RESULTADOS

A revisão literária foi concluída no dia 26 de junho de 2017. Um total de 18 artigos foram encontrados, após a leitura cuidadosa dos resumos, apenas 11 artigos foram selecionados. As obras excluídas não atendiam adequadamente a temática deste assunto.

## REVISÃO DE LITERATURA

Em um estudo controlado realizado com 116 pacientes que tinham colite ulcerativa, buscou-se avaliar a eficiência de uma estirpe de *E. coli* não patogênica *versus* Mesalazine® (considerado um eficiente anti-inflamatório) na prevenção de tal doença. Os autores observaram que o probiótico *E. coli* não patogênico teve a mesma eficiência que a droga farmacológica na redução da colite ulcerativa (5).

Foi realizado um estudo com ratos machos da linhagem Wistar que foram divididos em 5 grupos: *Saccharomyces boulardii* (SB) + mesalazina, *Lactobacillus reuteri* (LR) + mesalazina, *Lactobacillus reuteri* (LR) + *Saccharomyces boulardii* (SB) + mesalazina, mesalazina, e grupo não tratado. Quanto ao índice de atividade da doença, os grupos que foram tratados com probiótico e/ou mesalazina apresentaram menos diarreia do que os que não receberam tratamento. Assim os grupos que receberam o tratamento com SB e/ou mesalazina foram capazes de melhorar a consistência das fezes e aumentar a citocina anti-inflamatória TGF- $\beta$ , no soro, na fase aguda da colite experimental induzida por uma substância irritante chamada TNBS (6).

Em um protocolo experimental que teve duração total de 14 dias, 10 animais, foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: Grupo C - Animais sadios que não receberam os produtos em estudo; Grupo CL - Animais com colite quimicamente induzida e que não receberam os produtos em estudo; Grupo CLF - Animais com colite quimicamente induzida e que receberam o produto fermentado probiótico; Grupo CLP - Animais com colite quimicamente induzida e que receberam o produto não fermentado (placebo). De acordo com os resultados do índice de atividade da doença (IAD), os animais que consumiram o produto probiótico (CLF) apresentaram redução dos sintomas associados à colite durante o período de indução em comparação aos animais do grupo CL (7).

Em um experimento que induziu colite em trinta e dois ratos, Benfica et al. (2008) observou que a administração via enema de glutamina, apresentou inibição de mediadores da inflamação e consequentemente atividade anti-inflamatória, podendo então ser observada a redução das alterações advindas da colite (8).

Outro estudo avaliou 120 ratas Wistar-Tecpar, com idade de 180 dias e peso médio de 290 g, que tiveram doença inflamatória do cólon induzida pelo ácido acético a 10 por cento. Esses animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos de 30 ratos. Os do grupo A, que receberam dieta padrão e nenhum tipo de tratamento, constituíram o controle. Os do grupo B receberam dieta elementar adicionada de glutamina. Os animais do grupo C receberam dieta padrão e enemas diários de 5-ASA, 15 mg/ml. Os do grupo D receberam dieta elementar adicionada de glutamina e enemas diários de 5-ASA. Avaliaram-se as alterações de peso, os aspectos macroscópicos da cavidade abdominal e do cólon. Houve maior perda de peso nos animais do grupo D. Observou-se que a associação de dieta elementar e glutamina ao tratamento com 5-ASA leva a uma cicatrização mais rápida das lesões do cólon induzidas pelo ácido acético a 10 por cento em ratos (9).

Os efeitos da glutamina sobre marcadores de estresse oxidativo, ativação do fator de transcrição nuclear Kappa Beta e mediadores pró inflamatórios em um modelo de colite experimental induzida por ácido acético em ratos Wistar, foram avaliados. A glutamina (25 mg / Kg), foi administrada via retal 48 e 24 horas antes da instilação de ácido acético. A Glutamina reduziu significativamente os escores de dano histológico e preveniu parcialmente a diminuição das pressões anais esfinterianos nos animais que receberam ácido acético (10).

Foram estudados 34 ratos, machos da linhagem Wistar-Tecpar com pesos compreendidos entre 239,4 g e 330,2 g, divididos em quatro grupos. Grupo I: 6 ratos receberam 30 mg de glutamina intragástrica desde 7 dias antes da indução até o dia do sacrifício. Grupo II: 8 ratos a glutamina foi

administrada durante 7 dias antes da indução e posteriormente suspensa. Grupo III: 10 animais receberam a suplementação com glutamina a partir do dia da indução da colite até o sacrifício. Grupo IV: 10 ratos considerado o grupo controle recebeu solução salina a 0,9 % antes e após indução até o sacrifício. Estes resultados mostram que a suplementação com glutamina acelerou o reparo da mucosa colônica, verificado através da melhora estatisticamente significativa dos parâmetros estudados, quando a suplementação com glutamina se iniciou após a indução do processo inflamatório. Este estudo evidencia a importância da glutamina como componente essencial após injúria colônica, acelerando o processo de restauração da mucosa (11).

### SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

A comparação dos efeitos de dieta imunomoduladora com glutamina ou probióticos demonstrou que a dieta com glutamina é mais eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa, pois acelera o processo de restauração da mucosa intestinal, enquanto os probióticos apresentaram apenas melhoras dos sintomas, como redução dos sintomas associados à colite durante o período de indução, melhora da consistência das fezes e aumento da citocina anti-inflamatória na fase aguda da colite, entre outros.

### REFERÊNCIAS

1. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão [Internet]. [citado 7 de novembro de 2016]. Disponível em: [http://www.sbcpr.org.br/revista/nbr233/P172\\_182.htm](http://www.sbcpr.org.br/revista/nbr233/P172_182.htm)
2. Salviano FN, Burgos MGP de A, Santos EC. Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):99–106.
3. Souza MHL, Troncon LE de A, Rodrigues CM, Viana CFG, Onofre PHC, Monteiro RA, et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(2):98–105.
4. Flora APL, Dichi I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006;21(2):131–7.
5. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9179):635–9.
6. Guedes NNG. Citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na fase aguda da colite experimental tratada com dois probióticos. Proinflammatory cytokines, and anti inflammatory of acute experimental colitis treated with two probiotics. 2013. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/23212>
7. Zordão OP [UNESP. Efeito de um produto probiótico à base de soja na fase aguda da colite ulcerativa. 8 de julho de 2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/143431>
8. Camila Zanella Benfica CAM. A Glutamina reduz a ativação do NF-kB via Estresse Oxidativo na colite experimental [Internet]. 2008. Disponível em: [http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:5yJGfILcqWkJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as\\_sdt=0,5](http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:5yJGfILcqWkJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0,5)
9. Simões B, Pessole M de L, Sech M, Corbellini M, Schimarelli G, Veronese C, et al. Estudo comparativo da evolução da colite inflamatória tratada com dieta elementar, glutamina e ácido 5-ASA: estudo experimental em ratos. *Arq Gastroenterol.* 1998;35(2):116–25.
10. Fillmann HS. O efeito protetor da glutamina na colite experimental induzida por ácido acético. 2007;91.
11. Corvalan B de, Cristina A. Suplementação nutricional com glutamina na vigência de colite induzida em ratos Wistar. 8 de março de 2013. Disponível em: <http://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/29701>