

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INTESTINAIS: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE FORMULAÇÕES MEDICINAIS E NUTRACÊUTICAS

Trabalho submetido por
Neuza Patrícia Bernardo Vira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INTESTINAIS: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE FORMULAÇÕES MEDICINAIS E NUTRACÊUTICAS

Trabalho submetido por
Neuza Patrícia Bernardo Vira
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Nuno Taveira

e coorientado por
Prof. Doutora Cátia Caneiras

Outubro de 2025

Dedicatória

Dedico este trabalho, com todo o meu carinho e gratidão, à minha querida avó, cuja sabedoria e amor incondicional são referências que iluminam o meu caminho.

E, com especial saudade, dedico também aos meus tios que já não estão entre nós, mas que continuam vivos nas minhas memórias e no legado de amor e ensinamentos que deixaram. Que este trabalho seja uma homenagem ao impacto que tiveram na minha vida.

Eternamente grata por tudo o que fizeram por mim.

“Mientras uno está vivo, uno debe amar lo más que pueda”

Bad Bunny

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, o meu agradecimento ao Professor Doutor Nuno Taveira e à Professora Doutora Cátia Caneiras pela constante disponibilidade em ajudar, pela dedicação e pela sensibilidade com que me orientaram, compreendendo as minhas limitações nos últimos meses enquanto trabalhadora-estudante.

Agradeço à minha família — aos meus pais, às minhas irmãs e à minha avó Ercília — porque o vosso apoio foi incondicional e será sempre a minha maior riqueza. Em especial ao Pedro Alves, que esteve comigo nos últimos cinco anos da minha vida e foi quem mais me apoiou, tanto nos bons como nos maus momentos do curso, deixo um agradecimento especial do fundo do coração. Vocês ensinaram-me a nunca desistir, a lutar por aquilo em que acredito e estiveram sempre presentes para que eu pudesse chegar onde estou hoje.

Um agradecimento especial ao armazém logístico da Decathlon e à Farmácia Monte Belo por me permitirem iniciar este desafio, pela flexibilidade que tornou possível conciliar trabalho e estudos, e pelo apoio e encorajamento durante todo este processo.

A todos os meus amigos — Mira, Érica, Catarina, Martim, Vasco, Cunha, Inês Domingos, Ana Luíza, Ludovic, Ana Dourado e Sara Almeida — por me fazerem acreditar que seria capaz. Em especial à Inês Calhau, pelo enorme suporte na escrita desta dissertação, por me acompanhar nesta jornada e pelas palavras de incentivo quando tudo parecia impossível. O meu muito obrigada por nunca duvidarem do meu sucesso.

Ao Benito Antonio Martínez Ocasio, Bad Bunny, pelas suas músicas que me acompanharam praticamente 24 horas por dia e foram o meu porto de abrigo. Afinal, *“En la vida hay una verdad: las cosas siempre cambian, el mundo cambia, la gente cambia, todo cambia, excepto lo bueno. Eso se queda igual, esa es la buena vida”*.

Resumo

A avaliação do potencial terapêutico dos probióticos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII) tem recebido crescente destaque nos últimos anos. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem beneficiar a saúde do hospedeiro, sobretudo pelo impacto positivo no microbioma intestinal. Existem dois tipos principais de formulações: medicinais e nutracêuticas. As formulações medicinais, devido ao rigoroso controlo de qualidade, apresentam maior potencial de segurança no tratamento das DII, enquanto as nutracêuticas são mais acessíveis e, por isso, mais conhecidas. Contudo, a evidência clínica sobre o impacto dos probióticos nas DII permanece limitada em ambas as formulações.

O objetivo principal deste trabalho foi contribuir para clarificar o papel dos probióticos no tratamento e prevenção das DII. Os objetivos específicos foram: 1) analisar o papel dos probióticos na prevenção e tratamento das DII; e 2) avaliar o impacto das formulações medicinais e nutracêuticas, no contexto terapêutico e preventivo destas doenças.

Para a elaboração desta revisão narrativa, foram analisados cerca de 111 artigos publicados entre 2019 e 2025, consultados nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, NCBI, Cochrane Library e nas guidelines da WGO. Os resultados mostraram que os probióticos em formulações medicinais apresentam potencial terapêutico relevante, mas a sua eficácia depende de fatores como a estirpe utilizada e o perfil individual do doente. Já as formulações nutracêuticas mostraram limitações relacionadas à padronização e ao rigor científico. Em geral, a literatura apresenta resultados contraditórios: alguns estudos reportam benefícios na regulação da microbiota, redução da inflamação e melhoria dos sintomas, enquanto outros não confirmam vantagens significativas, apontando respostas variáveis entre indivíduos e limitações metodológicas.

Conclui-se que os probióticos apresentam potencial terapêutico promissor, mas a sua utilização deve ser avaliada de forma crítica e personalizada. Torna-se essencial a realização de ensaios clínicos multicêntricos e padronizados que clarifiquem o seu papel no tratamento e prevenção das DII.

Palavras-Chave: Probióticos; Doenças Inflamatórias Intestinais; Microbiota Intestinal; Formulações medicinais; Nutracêuticos.

Abstract

In recent years, the therapeutic potential of probiotics in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) has received increasing attention. Probiotics are live microorganisms which, when consumed in sufficient quantities, can promote the health of the host, primarily by positively impacting the gut microbiome. There are two main types of probiotic formulation: medical and nutraceutical. Due to their strict quality control, medical formulations offer greater potential safety in the management of IBD, whereas nutraceutical formulations are more widely known due to their accessibility. However, clinical evidence regarding the impact of probiotics on IBD remains limited for both types of formulation.

The main objective of this study was to clarify the role of probiotics in the treatment and prevention of IBD. The specific objectives were: 1) analysing the role of probiotics in preventing and treating IBD, and 2) evaluating the impact of medical and nutraceutical probiotic formulations in this context,

For this narrative review, approximately 111 articles published between 2019 and 2025 were analysed and retrieved from PubMed, ScienceDirect, NCBI, the Cochrane Library and the WGO guidelines. The results showed that medical probiotic formulations have significant therapeutic potential, but their effectiveness depends on factors such as the strain used and the patient's individual profile. In contrast, nutraceutical formulations revealed limitations related to standardisation and scientific rigour. Contradictory findings were reported in the literature: while some studies highlighted benefits in microbiota regulation, reduction of inflammation, and symptom improvement, others showed no significant advantages, pointing to variable individual responses and methodological limitations.

In conclusion, probiotics demonstrate promising therapeutic potential, but their use must be critically assessed on a case-by-case basis. Further multicentre, standardised clinical trials are needed.

Key-Words: Probiotics; Inflammatory bowel diseases; Gut microbiome; Medical formulations; Nutraceuticals

Índice Geral

<i>Resumo</i>	1
<i>Abstract</i>	3
<i>Índice de Figuras</i>	7
<i>Índice de Tabelas</i>	8
<i>Lista de abreviaturas</i>	10
I - INTRODUÇÃO	13
II – DESENVOLVIMENTO	17
1. Epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais	17
2. Microbiota intestinal (MI) e Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)	17
2.1 Conceito e importância da MI	17
2.2 Evolução da microbiota intestinal ao longo da vida.....	21
2.3 Patogénese das Doenças Inflamatórias Intestinais	23
2.3.1 Doença de Crohn	25
2.3.2 Colite Ulcerosa	26
2.4 Aspectos imunológicos associados às DII	28
2.5 Terapêutica das DII	29
2.5.1 Tratamento farmacológico	29
2.5.2 Tratamento não farmacológico	31
3. Probióticos	32
3.1 Origem e Definição	32
3.2 Classificação e tipos de probióticos.....	33
3.3 Mecanismos de ação	35
3.4 Relação entre probióticos e regulação imunológica nas DII.....	37
3.5 Probióticos na terapêutica das DIIs: evidências científicas.....	40
4. Nutracêuticos	46
4.1 Definição e contexto histórico.....	46

4.2 Composição	47
4.3. Nutracêuticos no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais	47
4.3.1. Polifenóis	47
4.3.2 Prebióticos e a Fibra alimentar	49
4.3.3 Prognóstico da DII e a vitamina D	51
4.3.4 Prevenção de complicações nas DIIs.....	52
4.4 A segurança dos nutracêuticos para os consumidores.....	52
4.5 Estado Regulatório dos Nutracêuticos.....	53
4.6. Tendências atuais e desafios futuros	54
5 Desafios e limitações no uso clínico dos probióticos	56
5.1 Variabilidade na resposta do doente.....	56
5.2 Necessidade de estudos de longo prazo.....	56
<i>III - CONCLUSÃO.....</i>	57
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	59

Índice de Figuras

Figura 1. Exemplos de composição taxonómica da MI.	18
Figura 2. Comparação entre o microbioma normal e a disbiose na doença inflamatória intestinal	20
Figura 3. Evolução do microbioma intestinal nos primeiros anos de vida.....	21
Figura 4. Tipos de doença inflamatória intestinal	23
Figura 5. Classificação do tipo de colite.....	27
Figura 6. Os mecanismos de ação dos probióticos.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Exemplos de estirpes probióticas comerciais de probióticos	34
Tabela 2. Exemplos de probióticos em produtos comercializados em farmácias portuguesas	39
Tabela 3. O papel do probiótico VSL#3 na doença inflamatória intestinal.	45

Lista de abreviaturas

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

AR – Ácido rosmarínico

CAC – Cancro associado a colite

CCR – Cancro Cólon-Retal

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DI – Disbiose Intestinal

DIIs – Doenças Inflamatórias Intestinais

DSS – Sulfato de dextrano sódico

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

ERO – Espécies Reativas de Oxigénio

FAO – *Food and Agriculture Organization*

FDA – Food and Drug Administration

FOS – Fruto-oligosacarídeos

IgA – Imunoglobulina A

IL-8 - interleucina-8

ISAPP – *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*

LAB – Bactérias probióticas do ácido láctico

MAPK – Proteína quinase elevada por mitogénos

MIH - Microbiota intestinal humana

ME – Microbioma Entérico

NK- *Natural Killer*

RANPs – Nanopartículas peguadas

SIFS – Glicosídeos de isoflavonas

SNS - Serviço Nacional de Saúde

WHO –*World Health Organization*

PRRs - *pattern recognition receptors*

TGI – Trato Gastrointestinal

Th – células T helper

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

WGO - World gastroenterology organization

7-HMR – Polifenol 7-hidroxi-matairesinol

I - INTRODUÇÃO

No ser humano saudável, o trato gastrointestinal (TGI) alberga cerca de 38 trilhões de microrganismos, incluindo mais de 3.000 espécies bacterianas distribuídas em aproximadamente 130 gêneros (Rosenberg, 2024). Esta comunidade microbiana, denominada microbiota intestinal (MI), desempenha um papel central na manutenção do equilíbrio do ecossistema intestinal e na promoção da saúde do hospedeiro (Spragge et al., 2023). Em condições fisiológicas, as bactérias coexistem em harmonia com o sistema imunológico intestinal, contribuindo para a resistência à colonização por microrganismos patogênicos e para a preservação da homeostase do ambiente intestinal (Chen et al., 2021).

A diversidade bacteriana no intestino é um conceito multifacetado, possível de ser analisado sob diferentes perspectivas (Rosenberg, 2024). Em termos de quantidade, o cólon de um homem adulto de 70 kg abriga aproximadamente $3,8 \times 10^{13}$ bactérias, um número comparável ao total de células humanas no corpo. No entanto, a diversidade genética é consideravelmente maior no lado microbiano. Enquanto todas as células humanas compartilham o mesmo genoma, a comunidade bacteriana intestinal é composta por milhares de espécies e linhagens diferentes, resultando em um conjunto de genes bacterianos únicos que supera em mais de 100 vezes o número de genes humanos (Rosenberg, 2024).

A **microbiota intestinal (MI)** exerce um papel crucial na saúde do hospedeiro, não apenas pela interação direta com o sistema imunológico, mas também através da produção de metabolitos que modulam funções fisiológicas e da participação na digestão de nutrientes (Wang et al., 2022). O processo de digestão e absorção em animais, incluindo seres humanos, depende de uma complexa interação entre os mecanismos enzimáticos do hospedeiro e a atividade metabólica da MI. Esta última desempenha um papel essencial na degradação de substratos alimentares complexos, na síntese de vitaminas essenciais e na regulação do sistema imunitário (Fagundes et al., 2024). Além disso, o metabolismo energético e carbônico das células epiteliais do cólon é suportado por metabolitos produzidos pelas bactérias intestinais, evidenciando a estreita dependência entre o hospedeiro e a sua microbiota (Fagundes et al., 2024).

Para além de fornecer substratos metabólicos ao epitélio intestinal, essa relação simbiótica entre microrganismos e hospedeiro desempenha funções essenciais no amadurecimento do sistema imunitário e na proteção contra agentes patogénicos.

Alterações no equilíbrio da MI, caracterizadas como disbiose, têm sido associadas a diversas condições patológicas, incluindo as doenças inflamatórias intestinais (DII) (Fagundes et al., 2024). Essas alterações podem alterar a forma como os microrganismos interagem com o hospedeiro, criando um ambiente propício ao surgimento de doenças associadas a processos inflamatórios e, muitas vezes, a quadros clínicos mais severos (Roy S. et al., 2023). Embora ainda não estejam totalmente esclarecidas as relações de causalidade entre disbiose e desenvolvimento de doenças, as evidências sugerem uma forte interdependência entre a homeostase microbiana intestinal e a saúde humana (Fagundes et al., 2024).

Nas últimas duas décadas, foram realizados estudos que confirmaram a influência significativa da MI na modulação das atividades cerebrais e do comportamento. O sistema nervoso central (SNC) emite sinais capazes influenciar tanto a composição quanto a atividade funcional da MI (Ohara, et al., 2025). Esta comunicação bidirecional entre o cérebro e a MI, envolve diversos mediadores celulares e químicos, constituindo uma rede fundamental de integração entre o cérebro e o corpo que integra informações do ambiente externo e do estado interno do organismo. Um componente central desta rede é o sistema sensorial intestinal, caracterizado pela estreita associação entre células epiteliais com função quimiossensorial e as fibras nervosas aferentes, responsáveis por conduzir sinais interoceptivos ao SNC.

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs), incluindo a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC), não têm ainda uma causa totalmente conhecida. São caracterizadas por uma inflamação crónica descontrolada, resultante de uma resposta imune desregulada contra a MI do hospedeiro (Calvez, et al., 2025). A CU afeta principalmente o cólon e o reto, enquanto a DC pode comprometer qualquer parte do TGI, sendo mais frequente no íleo terminal e cólon.

Apesar da patogênese destas doenças não ser inteiramente conhecida, acredita-se que envolva uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como, a dieta, a utilização de antibióticos e estilo de vida (estatuto socioeconómico) que podem conduzir a inflamação imunomediada persistente nos intestinos (Calvez et al., 2025). As mudanças na diversidade e equilíbrio do microbioma intestinal comprometem os sistemas de regulação interna do organismo e influenciam negativamente os sinais provenientes do lúmen intestinal, o que pode resultar numa inflamação crónica da mucosa intestinal. Este cenário tem reforçado a importância do MI, reconhecendo-o não só como elemento envolvido na origem das DIIs, mas também como um possível alvo para novas abordagens terapêuticas. Compreender melhor como interagem a genética do indivíduo, os fatores ambientais e a MI tem possibilitado a abertura de novas possibilidades para o desenvolvimento de tratamentos inovadores e mais eficazes para as DII onde se incluem (Plaza-Diaz et al., 2019; Roy et al., 2023).

Na atualidade, há uma ampla diversidade de probióticos no mercado. A procura por esses produtos tem aumentado, impulsionada pelo cuidado com a saúde e o bem-estar, uma vez que muitos acreditam nos seus possíveis benefícios. Como resultado do crescimento global de probióticos, esses produtos deixaram de ser apenas suplementos e passaram a ser também componentes alimentares. A ingestão de probióticos tem sido associada com a melhoria da saúde geral e o fortalecimento do sistema imunológico (Kim, S.K. et al., 2019). Pelos seus efeitos nutricionais e imunomoduladores, os probióticos podem ter efeitos benéficos em doentes com DII. Contudo, uma vez que diferentes estirpes probióticas apresentam diferentes características genéticas e microbiológicas é necessário aprofundar o conhecimento sobre o seu impacto na MI após a ingestão e colonização do intestino (Kim et al., 2019).

Os compostos nutracêuticos são componentes fundamentais dos alimentos, proporcionando tanto valor nutricional quanto propriedades terapêuticas (AlAli et al., 2021). Estes compostos bioativos, presentes em alimentos naturais ou extraídos de fontes botânicas, podem ser disponibilizados na forma de suplementos dietéticos ou alimentos funcionais, oferecendo benefícios adicionais além da nutrição básica. Os nutracêuticos abrangem uma ampla gama de substâncias com atividade biológica, naturalmente presentes em alimentos ou derivados deles.

Entre estas incluem-se antioxidantes, fitoquímicos, ácidos gordos, aminoácidos e microrganismos probióticos, todos capazes de exercer efeitos benéficos adicionais para a saúde além da nutrição básica.

O objetivo principal deste trabalho foi contribuir para clarificar o papel dos probióticos no tratamento e prevenção das DII. Os objetivos específicos foram: 1) analisar o papel dos probióticos na prevenção e tratamento das DII; e 2) avaliar o impacto das formulações medicinais e nutracêuticas no contexto terapêutico e preventivo destas doenças.

Para a elaboração desta revisão narrativa, foram analisados cerca de 111 artigos publicados entre 2019 e 2025, consultados nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, NCBI, Cochrane Library e nas guidelines da WGO. As palavras-chave utilizadas incluíram: *probiotics, intestinal diseases, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, nutraceuticals, pharmaceutical formulations e gut microbiota*. Foram definidos como critérios de inclusão artigos em inglês e português, disponíveis em texto completo, publicados em revistas científicas e que abordassem diretamente o uso de probióticos em doenças intestinais, em especial em formulações medicinais e nutracêuticas. Excluíram-se estudos duplicados, artigos anteriores a 2019 a não ser em casos históricos e excepcionais, publicações de acesso restrito e estudos exclusivamente em modelos animais que não apresentassem relevância clínica. No total, foram identificados 112 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 15 foram eliminados, resultando em 97 estudos incluídos para análise. Estes trabalhos foram comparados criticamente, destacando aplicações clínicas, benefícios e limitações das formulações medicinais e nutracêuticas, com o intuito de compreender de que forma estas influenciam a microbiota intestinal e contribuem para a melhoria do quadro clínico dos pacientes.

II – DESENVOLVIMENTO

1. Epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais

Atualmente, as DIIs são consideradas um problema de saúde pública global, devido ao aumento da sua incidência e prevalência, especialmente na Europa e na América do Norte (Jakubczyk et al., 2020; Qiu et al., 2022; Fan et al., 2019). Estima-se que cerca de 6,8 milhões de pessoas em todo o mundo vivam com DIIs, incluindo aproximadamente 2,5 a 3 milhões na Europa, entre 2,4 e 3,1 milhões nos Estados Unidos e cerca de 180 mil na Austrália (Barra et al., 2020; Jakubczyk et al., 2020). Em Portugal, estão diagnosticados aproximadamente, 25.000 doentes com DII (Miguel, 2023).

2. Microbiota intestinal (MI) e Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

2.1 Conceito e importância da MI

A MI refere-se ao complexo ecossistema de microrganismos que habitam o TGI, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários, os quais coexistem em equilíbrio dinâmico com o hospedeiro (Alexandrescu et al., 2024; Glassner et al., 2020). De forma equivalente, o termo microbioma entérico (ME) é utilizado como sinónimo, refletindo a composição genética desta comunidade, a qual possui um repertório genómico que excede em mais de 100 vezes o número de genes do próprio hospedeiro (Glassner et al., 2020).

A quantidade de bactérias ao longo do TGI não é uniforme, sendo que o cólon possui a maior concentração e diversidade de espécies, superando o estômago e o intestino delgado (Glassner et al., 2020). Estima-se que mais de 3000 espécies bacterianas residam no intestino humano (Rosenberg, 2024; Qiu et al., 2022). A maior parte das bactérias intestinais pertence aos filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria; Firmicutes e Bacteroidetes predominam em indivíduos adultos saudáveis, representando 90% da MI (Glassner et al., 2020; Stojanov et al., 2020). O filo Firmicutes é composto por bactérias Gram-positivas, destacando-se os géneros *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus* (Figura 1). O filo Bacteroidetes é composto por bactérias Gram-negativas, predominando os géneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides* e *Prevotella* (Stojanov et al., 2020).

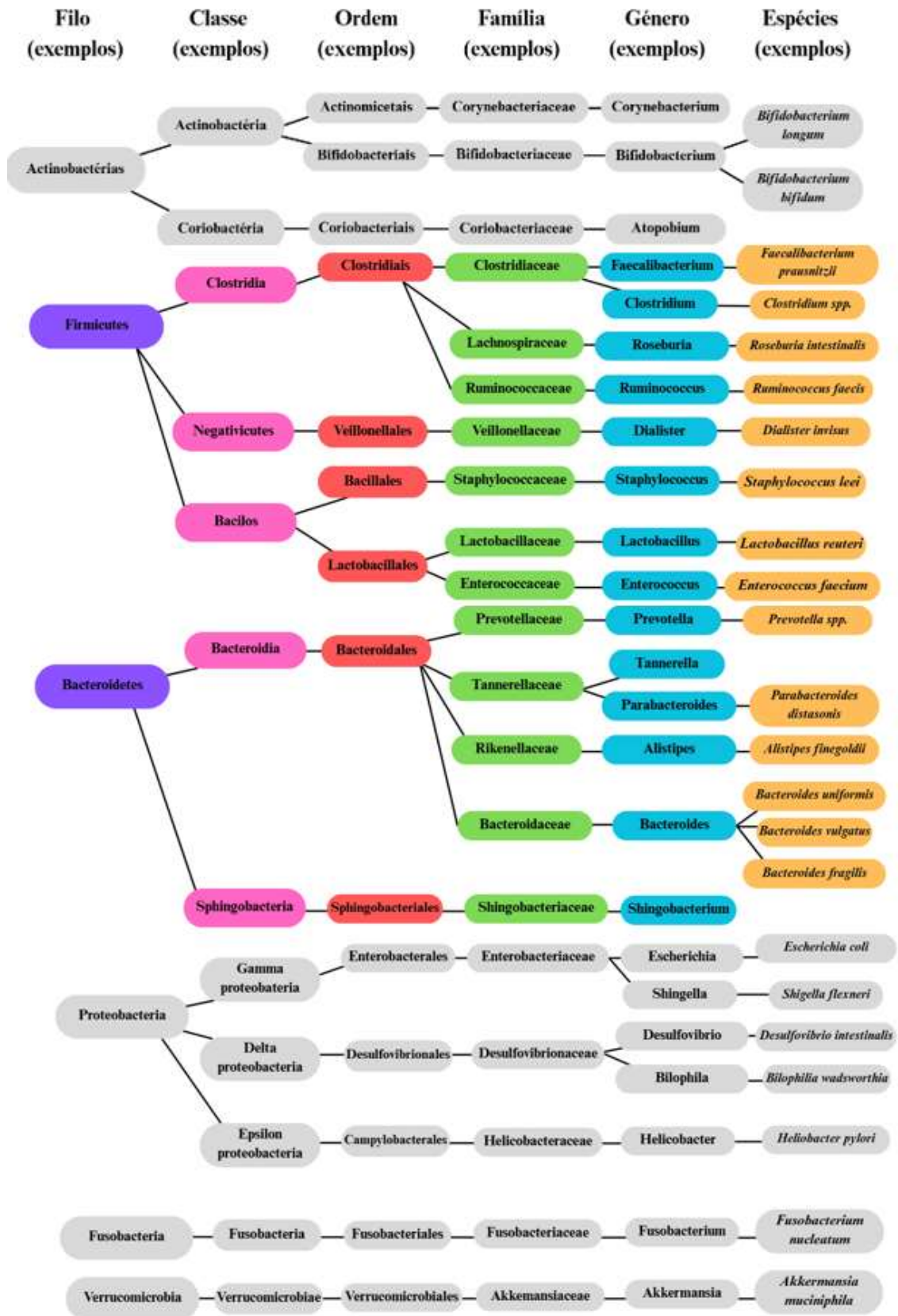


Figura 1. Exemplos de composição taxonômica da MI (Adaptado de Rinninella, E. et al., 2019).

A MI desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do hospedeiro, nomeadamente na digestão e absorção de nutrientes, regulação do sistema imunológico, e proteção contra agentes patogénicos, através de um processo conhecido como resistência à colonização (Glassner et al., 2020; Liu J. et al., 2022; Frances Spragge et al., 2023). A MI exerce grande influência no metabolismo de fármacos, afetando a biodisponibilidade, a eficácia terapêutica e a toxicidade de diversos medicamentos orais, estabelecendo uma ligação direta entre a farmacocinética e a microbiota. (Liu et al., 2022). Além disso, a MI está envolvida na produção de metabolitos benéficos como aminoácidos, vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), que influenciam diretamente a integridade epitelial, o metabolismo energético e a resposta imune do hospedeiro (You et al., 2022; Barra et al., 2020).

A integridade da barreira intestinal, formada por células epiteliais, muco, anticorpos, microbiota comensal e células imunitárias, é fundamental para manter a microbiota intestinal confinada ao lúmen e evitar a translocação bacteriana, evento que pode induzir inflamação sistémica e desregulação imunológica (Liu et al., 2022). Quando essa barreira é comprometida, surge um dos mecanismos associados à patogénese de diversas doenças gastrointestinais (Glassner et al., 2020). Nesse contexto, a disbiose intestinal, caracterizada por alterações qualitativas e quantitativas na composição e atividade metabólica da microbiota, contribui para a ativação de vias pró-inflamatórias, para o enfraquecimento adicional da barreira mucosa e para a perpetuação da inflamação crónica observada nas doenças inflamatórias intestinais (Cristofori et al., 2021; Liu et al., 2022).

Estudos recentes demonstram que microrganismos específicos da MI podem regular a intensidade da inflamação, influenciar a eficácia das terapias biológicas e até prever o risco de recaídas após intervenções cirúrgicas (Glassner et al., 2020). Por exemplo, *Faecalibacterium prausnitzii* tem sido associada a efeitos anti-inflamatórios, devido à produção de compostos que inibem fatores pró-inflamatórios como o NF- κ B e a interleucina-8 (IL-8). A redução de *Faecalibacterium prausnitzii* em indivíduos com DII pode, portanto, contribuir para a manutenção do estado inflamatório (Qiu et al., 2022; Barra et al., 2020). Paralelamente, a MI atua como uma barreira ecológica, competindo com agentes patogénicos por espaço e nutrientes e limitando a sua proliferação. No entanto, toxinas e proteínas imunossupressoras produzidas por agentes patogénicos podem comprometer esta barreira e favorecer processos inflamatórios (Fan et al., 2019; Qiu et al., 2022).

Assim, a disbiose intestinal relaciona-se com a fisiopatologia das DIIs, afetando a integridade epitelial, favorecendo infecções oportunistas e reduzindo metabolitos bacterianos com ação anti-inflamatória (Figura 2) (Huang et al., 2021; Pesce et al., 2022).

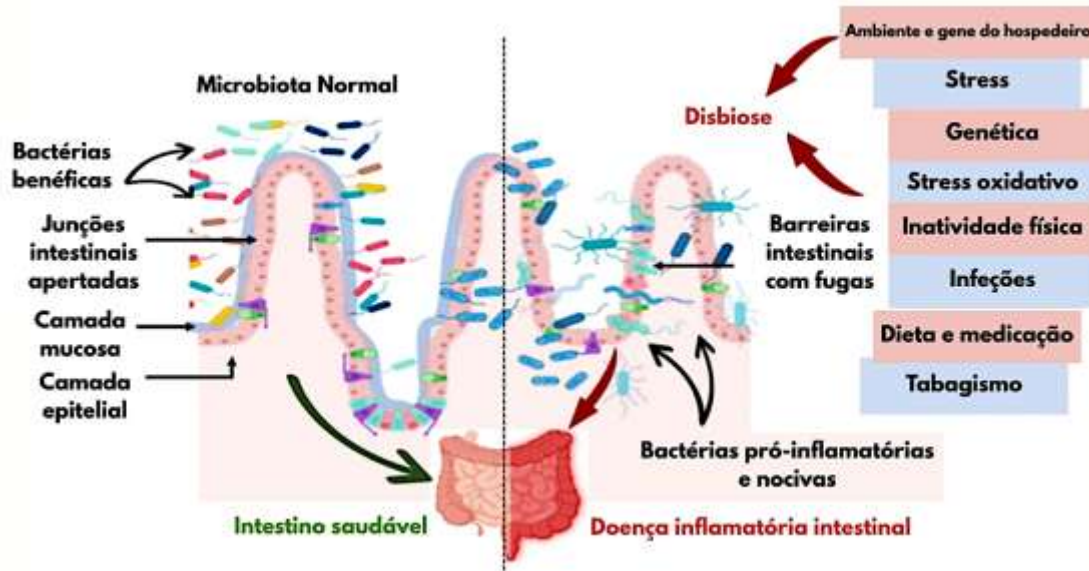


Figura 2. Comparação entre o microbioma normal e a disbiose na doença inflamatória intestinal. (Adaptado de Roy S, et al., 2023)

Estratégias terapêuticas que incluem o uso de antibióticos como ciprofloxacina e metronidazol, mostraram eficácia na doença perianal e na pouchite _condição inflamatória que afeta o reservatório ileal que é criado durante uma cirurgia para remover o cólon, como parte do tratamento da CU_ assim como na prevenção de recidiva pós-operatória (Glasser et al., 2020).

Polimorfismos genéticos associados às DIIs afetam diretamente mecanismos do sistema imune envolvidos no reconhecimento e na resposta a microrganismos. Essas alterações reforçam a interação entre a imunidade do hospedeiro e a microbiota intestinal (MI) como fator determinante para a evolução destas doenças (Glassner et al., 2020). Na mesma linha, constatou-se que os níveis de IgA específicos para 43 grupos taxonômicos bacterianos da MI é significativamente superior em pacientes com DII do que em indivíduos saudáveis, sugerindo que a resposta IgA contra a MI pode ser um biomarcador da monitorização da progressão e da resposta à terapêutica das DIIs (Qiu et al., 2022).

2.2 Evolução da microbiota intestinal ao longo da vida

Ao contrário da microbiota de adultos, que tende a ser relativamente estável ao longo do tempo, a MI dos recém-nascidos apresenta variações significativas tanto na quantidade como na diversidade de estirpes bacterianas (Figura 3). A colonização inicial do TGI ocorre logo após o nascimento e depende, em grande parte, do tipo de parto (Guo, et al., 2021).

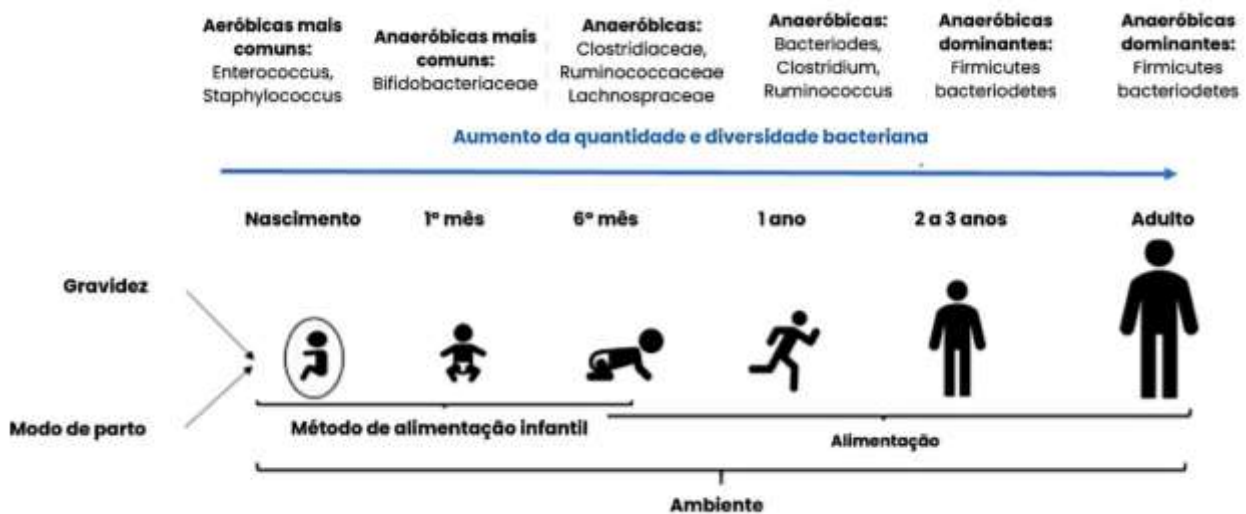


Figura 3. Evolução do microbioma intestinal nos primeiros anos de vida. (Adaptado de Mohajeri, Brummer, et al., 2018)

Nos partos vaginais, os recém-nascidos são colonizados principalmente por bactérias da flora vaginal e fecal materna, *Lactobacillus* e *Prevotella*, ao passo que em cesarianas, predominam microrganismos da pele materna e do ambiente, como o gênero *Staphylococcus* (Guo et al., 2021). A MI continua a desenvolver-se durante os primeiros anos de vida. A colonização torna-se mais estável no segundo ano e adquire características similares à microbiota adulta por volta dos quatro anos de idade. Por exemplo, o filo **Firmicutes**, está presente em baixas concentrações nos recém-nascidos, mas aumenta progressivamente na infância até estabilizar na fase adulta (Cristofori et al., 2021).

O período inicial da vida é considerado uma "janela de oportunidade" para intervenções que se destinam à promoção da saúde intestinal e imunológica. As exposições microbianas nas fases iniciais do desenvolvimento desempenham um papel crucial na formação de redes imunorreguladoras eficazes durante a infância. Uma baixa exposição microbiana durante a infância está relacionada com a disfunção do sistema imunológico e o aumento do risco de desenvolvimento de DII na idade adulta (Cristofori et al., 2021). O tipo de parto, a alimentação infantil, a higiene e o uso de antibióticos durante a infância também estão associados a maior risco de DII na idade adulta (Guo et al., 2021). Particularmente, a antibioterapia no primeiro ano de vida eleva a suscetibilidade, enquanto a amamentação exerce efeito protetor. Esses fatores ambientais atuam, predominantemente, por modular a composição da MI.

Os recém-nascidos de mães com DII apresentam alterações na composição da MI desde a primeira semana de vida, com persistência dessas alterações até, pelo menos, os três meses de idade (Guo et al., 2021). Estes resultados, demonstrando que as disbioses intestinais podem ser herdadas e contribuir para respostas imunológicas disfuncionais, evidenciam a importância da modulação precoce da microbiota como estratégia preventiva das DIIs.

A incidência e prevalência das DIIs entre crianças e adolescentes têm aumentado, sendo que cerca de 25% dos doentes são diagnosticados antes dos 20 anos (Vieira de Carvalho et al., 2020). Cerca de 22% dos casos pediátricos de DII apresentam manifestações atípicas, como atraso do crescimento, anemia, doença perianal ou outras manifestações extraintestinais. As manifestações extraintestinais podem surgir como forma de apresentação da DII e são mais comuns na DC. Embora não existam diferenças significativas relevantes clínicas ou motivos de admissão hospitalar entre crianças e adolescentes com DII, os casos de início precoce (crianças com idade igual ou inferior a 6 anos) costumam evoluir de forma mais severa (Vieira de Carvalho et al., 2020).

2.3 Patogénese das Doenças Inflamatórias Intestinais

As DIIs são doenças crónicas e recorrentes caracterizadas por inflamação no intestino, para a qual ainda não existem terapias completamente eficazes (Guo et al., 2021). São doenças caracterizadas por diferentes perfis de moléculas inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias (Baradaran Ghavami et al., 2021).

Os dois principais tipos de Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) são a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC) (Yan et al., 2020). Ambas se caracterizam por inflamação intestinal recorrente, que provoca lesões progressivas e acumulativas na parede intestinal, podendo levar a disfunções intestinais (Guo et al., 2021). Embora partilhem certas características, estas patologias apresentam diferenças marcantes em diversos aspetos (figura 4) (Barra, M. et al., 2020).

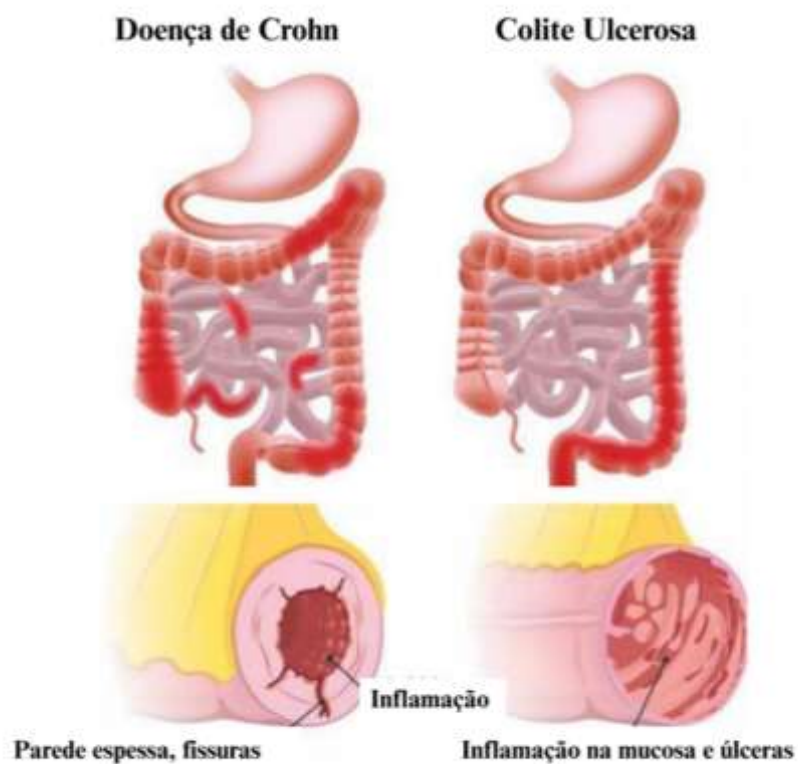


Figura 4. Tipos de doença inflamatória intestinal. (Adaptado de Kotla & Rochev, 2023)

O intestino é revestido por uma camada de muco, secretada por células epiteliais especializadas chamadas células caliciformes, que atua como uma barreira essencial, separando as bactérias da ação direta das células do sistema imunológico do hospedeiro (Cristofori et al., 2021). Quando esta barreira sofre alterações, a suscetibilidade a infecções aumenta. Em situações de disfunção imunológica, pode ocorrer um processo inflamatório, como observado nas DIIs. Nestes casos, danos iniciais à mucosa e ao epitélio intestinal aumentam a permeabilidade da parede intestinal, favorecendo o contato de microrganismos patogênicos com células imunes, como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas. A presença elevada dessas células no local contribui para a intensificação da inflamação (Ghavami et al., 2021). A linha que separa a tolerância e a inflamação do sistema imunitário gastrointestinal é frágil. Quando o equilíbrio da tolerância imunitária é comprometido, desenvolve-se um processo inflamatório sustentado. Neste contexto, os danos iniciais na barreira mucosa e no epitélio intestinal promovem o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo a exposição de bactérias comensais, microrganismos patogênicos e antígenos alimentares às células imunitárias, como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, desencadeando assim a inflamação intestinal (Ghavami et al., 2021).

O sistema imunológico inato, através da modulação da expressão de receptores que reconhecem os antígenos microbianos (*pattern recognition receptors*, PRRs), assegura a manutenção da tolerância imunológica às bactérias comensais prevenindo respostas imunes desreguladas. Em contrapartida, o sistema imunológico adaptativo – mediado por linfócitos T e B – está diretamente envolvido na patogênese da inflamação crônica nas DII (Ghavami et al., 2021).

2.3.1 Doença de Crohn

Epidemiologia

A DC foi descrita pela primeira vez por Burril B. Crohn, em 1932, juntamente com Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer, (Jakubczyk et al., 2020). De acordo com o Global Burden of Disease Study (2017), estima-se que cerca de 6,8 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela Doença de Crohn (DC) (Alatab et al., 2020; GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators., 2020). De acordo com a World Gastroenterology Organization (WGO), estima-se que 70 a 75% dos indivíduos com DC possam necessitar de intervenção cirúrgica ao longo da evolução da doença. Esta abordagem está indicada para alívio da sintomatologia em casos de falência do tratamento farmacológico ou para correção de complicações, como obstrução intestinal, abscessos, hemorragias ou perfurações (WGO, 2021). Apesar de se observar um declínio na taxa de incidência de cirurgia na DC, esta permanece superior à registada na colite ulcerosa (25-30%). Mesmo na presença de recidivas frequentes no pós-operatório, é possível alcançar períodos de remissão clinicamente prolongados em um subgrupo de doentes (WGO, 2021).

Fisiopatologia

É uma doença inflamatória crónica do intestino, que normalmente atinge toda a espessura da parede intestinal e aparece em segmentos isolados do intestino (Vieira de Carvalho et al., 2020). Pode afetar qualquer parte do sistema digestivo, desde a cavidade oral até ao ânus, apesar do íleo distal ser o segmento mais frequentemente afetado (Petagna et al., 2020; Jakubczyk et al., 2020). Os doentes com DC apresentam períodos de crises intercalados com períodos de remissões durante o percurso da doença (Petagna et al., 2020).

A forma de apresentação da DC é a dor abdominal e rectorragias (Vieira de Carvalho et al., 2020). A DC pode manifestar-se em qualquer fase da vida adulta, sendo mais frequente em jovens adultos. A idade média de aparecimento é cerca de 30 anos, com o pico de incidência entre os 15 e os 30 anos. Um segundo pico de diagnóstico é observado na população idosa (El Hadad et al., 2024).

Como mencionado anteriormente, a patogénese da DC envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, resultando na disrupção da integridade da mucosa intestinal (Petagna et al., 2020).

Estudos demonstram também uma associação entre a DC e a disbiose intestinal (Shimizu et al., 2020). A disbiose contribui diretamente para a fisiopatologia da doença ao alterar o microbioma, que desempenha papel essencial na manutenção da homeostase intestinal.

2.3.2 Colite Ulcerosa

Epidemiologia

Em 1859, Samuel Wilks utilizou o termo ‘Colite Ulcerosa’, sendo a primeira designação conhecida para a doença (Jakubczyk et al., 2020). Segundo o *Global Burden of Disease Study* (2017), a colite ulcerosa afeta aproximadamente 1,2 milhões de indivíduos em todo o mundo (GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators, 2020). A taxa de incidência na Europa varia entre 2,4 e 294 casos por 100.000 habitantes/ano, com uma média de cerca de 12,7 casos por 100.000 habitantes/ano. Em Portugal, estima-se que cerca de 24.069 pessoas vivam com DII, incluindo a CU (Magro et al., 2022).

Fisiopatologia

A colite ulcerosa (CU) é uma doença crónica do trato gastrointestinal (TGI) caracterizada por um processo inflamatório difuso e contínuo, com alternância entre períodos de recaída e remissão (Vieira de Carvalho et al., 2020; Roy et al., 2023; Jadhav et al., 2023). Trata-se de uma inflamação contínua da mucosa do cólon, que geralmente se estende do cólon até à porção proximal do reto, afetando a mucosa intestinal (Vieira de Carvalho et al., 2020). A forma de apresentação mais frequente da CU inclui dor abdominal e rectorragias (Vieira de Carvalho et al., 2020).

A CU pode ser classificada de acordo com a localização e a extensão da inflamação em proctite, colite esquerda e colite extensa (pancolite). A forma mais frequente é a proctite, caracterizada por inflamação restrita ao reto e associada a sintomas como tenesmo, urgência defecatória, rectorragias e secreções muco-sanguinolentas.

A proctite e colite esquerda pode levar à obstipação paradoxal, resultante do atraso no trânsito intestinal proximal, em cerca de 10% dos casos (Kayal et al., 2019). A colite esquerda, que se estende do cólon distal até ao ângulo esplénico, manifesta-se habitualmente por dor abdominal e diarreia muco-sanguinolenta, que pode ocorrer durante a noite e/ou após as refeições. A colite extensa (pancolite) envolve todo o cólon, apresentando sintomas mais severos, como diarreia sanguinolenta intensa e dor abdominal marcada. Nestes casos, pode desenvolver-se megacólon tóxico, uma complicação grave que pode evoluir para perfuração intestinal e peritonite (Figura 5).

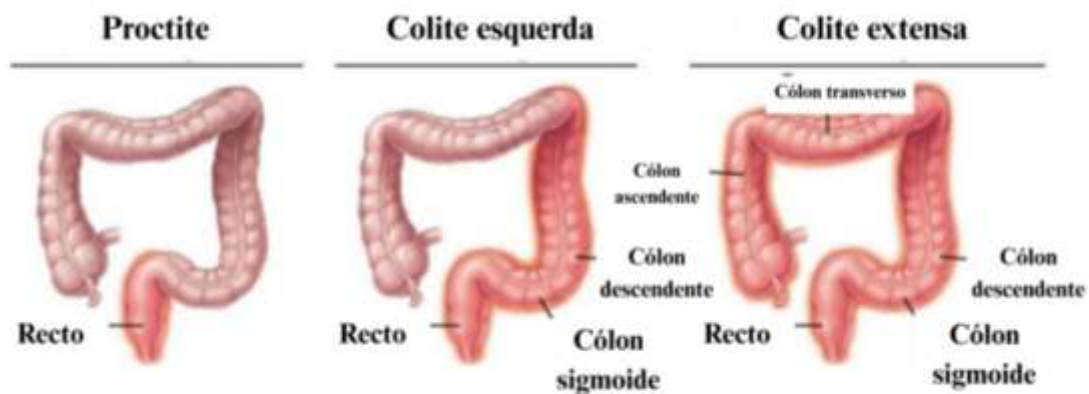


Figura 5. Classificação do tipo de colite (Adaptado de Kayal, M. et al., 2019)

As manifestações extraintestinais estão presentes em cerca de um terço dos doentes com CU, reforçando o carácter sistémico da doença (Kayal, M. et al., 2019). A manifestação sintomática apresenta uma distribuição bimodal, com picos de incidência entre os 15-30 anos e os 60-80 anos de idade. Contudo, a sua ocorrência é possível em qualquer faixa etária e em ambos os sexos, verificando-se uma maior prevalência na presença de história familiar de DII em parentes de primeiro grau. Cerca de 20% dos casos iniciam-se durante a infância ou adolescência.

Embora os mecanismos que desencadeiam e mantêm a inflamação subjacente à CU não sejam totalmente esclarecidos, sabe-se que elementos como a herança genética, uma resposta imune desregulada e a disbiose intestinal têm um papel determinante no seu desenvolvimento (Jadhav et al., 2023).

A causa da doença ainda não é completamente conhecida, e a sua possível progressão para cancro apresenta desafios consideráveis em termos de tratamento. Até à data, ainda não foi encontrada uma abordagem terapêutica definitiva para a CU, e as intervenções disponíveis concentram-se principalmente na manutenção da remissão (Roy et al., 2023).

2.4 Aspetos imunológicos associados às DII

Na DC, a patogénese envolve uma complexa interação entre imunidade inata, microbiota intestinal e imunidade adaptativa. O comprometimento das defesas iniciais da mucosa, mediado por macrófagos, células dendríticas e linfócitos, aumenta a permeabilidade epitelial, permitindo uma interação anormal entre a microbiota comensal e o sistema imunológico subjacente (Smith et al., 2024). As células dendríticas são importantes para induzir tolerância imunológica por indução dos linfócitos T reguladores (Treg). A sua desregulação leva à ativação exacerbada da imunidade adaptativa, resultando em inflamação crónica e dano tecidual característicos da DC (Ghavami et al., 2021).

No plano da imunidade adaptativa celular, observa-se aumento de células T helper (Th) ativadas, com produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IFN- γ , enquanto a quantidade ou atividade dos linfócitos Treg diminui, favorecendo a inflamação intestinal (Rosseto-Welter et al., 2022; Petagna et al., 2020).

A hiperativação de células Th1 e Th17, é central na DC, contrastando com o perfil Th2 observado na colite ulcerosa (Jeong et al., 2019; Baradaran Ghavami et al., 2021). As Th17 produzem IL-17 e IL-22, citocinas pró-inflamatórias que contribuem para lesão tecidual e fenótipos autoimunes (Akiyama et al., 2021; Qiu et al., 2022). O desequilíbrio Th17/Tregs constitui um mecanismo patogénico central, promovendo alterações na homeostase da mucosa e sustentando a inflamação crónica da DC.

O fator de crescimento transformador β (TGF- β) exerce funções imunorreguladoras em macrófagos e linfócitos, modulando a adesão celular e a apoptose e protegendo a mucosa intestinal (Triantafyllidis et al., 2020). Na DC, níveis elevados de TGF- β e seus recetores sugerem o seu envolvimento ativo na fisiopatologia da doença.

2.5 Terapêutica das DII

O tratamento das DII tem evoluído significativamente nos últimos anos, do uso de fármacos anti-inflamatórios clássicos como os aminossalicilatos e os corticosteroides, para o uso de fármacos imunomoduladores e agentes biológicos dirigidos a vias pró-inflamatórias específicas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-12/IL-23) e cinases Janus (Ghavami et al., 2021).

2.5.1 Tratamento farmacológico

O tratamento das DII implica, frequentemente, regimes terapêuticos de longa duração e, em alguns cenários, a necessidade de intervenção cirúrgica. A estratégia de tratamento deve ser individualizada, baseando-se na diferenciação entre CU e DC, localização e tipo da doença, gravidade, comorbilidades e complicações, resposta sintomática individual, tolerância à farmacoterapia, acesso a modalidades diagnósticas e terapêuticas, e história prévia da doença (incluindo duração e número de recidivas) (WGO, 2021). Neste contexto, um pilar fundamental do tratamento reside na informação individualizada ao doente acerca da sua patologia, com o intuito de incentivar uma participação ativa no processo de decisão terapêutica.

Os objetivos terapêuticos visam: promover e manter o bem-estar do doente (otimizando a qualidade de vida reportada pelo próprio), controlar a doença no seu estado agudo para induzir a remissão clínica e minimizar efeitos adversos a longo prazo, reduzir a inflamação intestinal, manter a remissão sem recurso a corticosteroides (diminuindo a frequência e severidade das recorrências e a dependência destes agentes), e prevenir hospitalizações e procedimentos cirúrgicos decorrentes de complicações (WGO, 2021).

O tratamento farmacológico para a CU inclui:

- 1) **Aminossalicilatos:** Constituem a primeira linha de tratamento para induzir e manter a remissão, atuando no controlo da inflamação. Podem ser administrados por via retal, sob a forma de supositórios, clisteres ou por via oral. Exemplos: sulfassalazina e mesalazina (5-ASA ou ácido 5-aminosalicílico – metabolito ativo da sulfassalazina) (WGO, 2021).

- 2) **Corticosteroides:** Utilizados para induzir a remissão em surtos moderados a graves, podendo a administração ser oral ou retal. Exemplos: prednisona, metilprednisolona, budesonida, hidrocortisona e prednisolona (WGO, 2021).
- 3) **Agentes Imunossupressores:** Indicados para doentes corticodependentes ou com doença refratária a terapêuticas convencionais, com o objetivo de manter a remissão. Exemplos: azatioprina, ciclosporina, 6-mercaptopurina, tacrolimus, micofenolato de mofetil (WGO, 2021).
- 4) **Terapêutica Biológica:** O infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizemab são anticorpos monoclonais que exercem a sua ação através da ligação com alta afinidade, tanto às formas solúveis como transmembranar do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). Pertencem ao grupo farmacoterapêutico dos imunossupressores, especificamente aos inibidores do TNF- α (WGO, 2021).
- 5) **Fármacos sintomáticos (Antidiarreicos, analgésicos e antibióticos):** São utilizados como terapia adjuvante para o alívio sintomático de manifestações como diarreia, dor abdominal ou para tratamento de infeções bacterianas. Incluem-se nesta categoria antidiarreicos, como é o caso da loperamida, analgésicos e antibióticos, sendo a ciprofloxacina e o metronidazol os mais frequentemente prescritos (WGO, 2021).
- 6) **Probióticos:** Têm potencial para alterar MI, permitindo aumentar a diversidade bacteriana e reduzir a diversidade fúngica. Exemplos: Ultra-Levur, Symprove e VSL#3 (WGO, 2021).

Em Portugal, segundo o despacho nº 1234/2007, de 29 de dezembro, publicado no Diário da República (II série), de 25 de janeiro de 2007, os medicamentos que beneficiam do regime especial de comparticipação (90%) são comparticipados pelo escalão A (90% regime geral e 95% regime especial) quando prescritos para o tratamento da DII, em consultas de gastroenterologia, nas receitas deverá estar mencionado o despacho nº 1234/2007, os seguintes medicamentos: Budesonida, Messalazina (Pentasa, Salofalk), Prednisolona (Lepicortinolo), Sulfassalazina, Metotrexato (Ledertrexato), entre outros (Infarmed, 2007; ANF, 2025).

Em conformidade com a Portaria n.º 351/2017, estabelece-se que os fármacos biológicos destinados ao tratamento da DC e da CU beneficiam de comparticipação a 100%. Incluem-se neste regime excecional de comparticipação medicamentos com os seguintes princípios ativos: Infliximab (para DC e CU), Adalimumab (para DC e CU), Golimumab (para CU) e Vedolizumab (para DC e CU). A prescrição destes agentes terapêuticos é da exclusiva competência de médicos especialistas em Gastrenterologia, em exercício de funções em estabelecimentos integrados no Serviço Nacional de Saúde (SNS) (Diário da República, 2017).

2.5.2 Tratamento não farmacológico

As terapias não farmacológicas, como intervenções psicológicas (incluindo a terapia cognitivo-comportamental e a terapia de aceitação e compromisso), as intervenções alimentares, o transplante de microbiota fecal, a prática de exercício físico, bem como a acupuntura, têm sido sugeridas como abordagens complementares no tratamento da DII (Jia J. et al., 2025).

3. Probióticos

3.1 Origem e Definição

A incidência das DIIs tem aumentado de forma consistente nas últimas décadas, sobretudo em países desenvolvidos. Considerando o carácter multifatorial das DII e a ausência de uma causa claramente definida, tornou-se necessário investigar alternativas às terapias convencionais. Neste contexto, os probióticos passaram a ser investigados como possíveis opções terapêuticas complementares ou substitutivas no tratamento dessas doenças (Liu et al., 2022).

A palavra **probiótico** deriva do grego "*pro bios*" (para a vida), *pro* significa "promoção" e *bióticos* significa "vida". Foi definida em 1953 pelo cientista alemão Werner Kollath para descrever microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Manzoor, S. et al., 2022).

A história dos probióticos está inter-relacionada com a utilização de alimentos fermentados, uma vez que praticamente todas as civilizações desenvolveram uma espécie de fermentação alimentar. Acredita-se que há 10000 anos, o Homem, começou a produzir bebidas e alimentos fermentados, quando a agricultura começou a substituir a caça. Existem evidências, encontradas por arqueólogos, numa aldeia da China da produção de bebidas fermentadas desde o ano 7000 A.C. e na Mesopotâmia desde o ano 5000 A.C. Na Ásia as bebidas fermentadas eram produzidas nomeadamente por arroz, enquanto no antigo Egipto e na Mesopotâmia, as bebidas fermentadas eram produzidas maioritariamente por frutas, mel e cereais (Gasbarrini, et al., 2016). Mais recentemente, em 1907, Metchnikoff publicou suas observações e hipóteses no livro "*The Prolongation of Life: Optimistic Studies*", onde propôs que o consumo de iogurtes contendo *Lactobacillus bulgaricus* poderia reduzir as bactérias intestinais nocivas e aumentar a longevidade (Ghasemian et al., 2018; Yadav et al., 2022).

Lilly e Stillwell, em 1965, definiram probióticos como "microrganismos que estimulam o crescimento de outros microrganismos".

Em, 1992, Fuller, reformulou a definição, os probióticos integravam um “suplemento alimentar que afeta benéficamente o hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano intestinal” (Gasbarrini et al., 2016). Desde então, esta definição tem sido alterada e modificada diversas vezes.

Em 2002, a FAO e OMS, reformularam a definição, que estabelece que os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2002). Atualmente, os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro” (Yan et al., 2020).

Os probióticos atualmente disponíveis são isolados da microbiota comensal de indivíduos saudáveis e têm como objetivo substituir a microbiota disbiótica, que se mostra ineficaz na proteção intestinal durante processos inflamatórios (Barra, M. et al., 2020). Não são desenvolvidos com o propósito de tratar condições específicas. O papel dos probióticos, neste contexto, é simular a ação das bactérias presentes num ecossistema gastrointestinal “saudável”, promovendo a restauração da homeostase intestinal (Eindor-Abarbanel et al., 2021) por meio da libertação de substâncias que reforçam a integridade da barreira mucosa e modulam a resposta imune do hospedeiro (Pesce et al., 2022).

3.2 Classificação e tipos de probióticos

Os géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* representam as estirpes mais comuns em formulações probióticas (Plaza-Diaz et al., 2019). As estirpes probióticas são classificadas de acordo com o género, a espécie e, quando aplicável, a subespécie, sendo cada estirpe identificada por uma designação alfanumérica única estabelecida pela comunidade científica (Tabela 1).

No entanto, as denominações comerciais, os nomes dos produtos e as designações específicas das estirpes não são regulados por entidades científicas. A Tabela 1 mostra alguns exemplos das estirpes probióticas comerciais e os nomes correspondentes (World Gastroenterology Organisation, 2023).

Tabela 1. Exemplos de estirpes probióticas comerciais de probióticos*

Gênero	Espécie	Sub espécie	Denominação da estirpe	Denominação do depositário internacional de estirpes	Nome da estirpe	Marca do produto
<i>Lactiseibacillus</i>	<i>ramnosus</i>	Nenhuma	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Iogurte Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	<i>Bifantis</i>	Align

*Adaptado de (World Gastroenterology Organisation, 2023). ATCC, Coleção Americana do Tipo de Culturas (Manassas, Virgínia, EUA); CNCM, Coleção Nacional de Culturas de Microrganismos (Instituto Pasteur, Paris, França); Coleção Nacional de Bactérias Industriais, Alimentares e Marinhas (Aberdeen, Escócia),

Em contexto clínico, as recomendações sobre probióticos devem basear-se em evidências científicas que liguem estirpes ou combinações de estirpes devidamente caracterizadas e administradas na dose adequada aos benefícios, preferencialmente demonstrados em ensaios clínicos em humanos. Assim, a correta identificação das estirpes probióticas é fundamental (World Gastroenterology Organisation, 2023). Algumas estirpes apresentam propriedades únicas, capazes de explicar determinadas atividades neurológicas, imunológicas ou antimicrobianas. Contudo, um paradigma emergente na área dos probióticos é o reconhecimento de que certos mecanismos de ação podem ser comuns a diferentes estirpes, espécies ou até mesmo gêneros. Muitos probióticos compartilham funções semelhantes, como a resistência à colonização por bactérias patogênicas, a regulação do trânsito intestinal ou a normalização da alteração da microbiota. Por exemplo, o aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta ou a redução do pH luminal no cólon são benefícios frequentemente observados com múltiplas estirpes probióticas (World Gastroenterology Organisation, 2023).

3.3 Mecanismos de ação

Os probióticos têm recebido crescente atenção científica e clínica devido ao seu papel na modulação da microbiota intestinal, fortalecimento das defesas do hospedeiro e prevenção de diversas patologias gastrointestinais e sistêmicas. Entre os microrganismos utilizados como probióticos, destacam-se de forma consistente os gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que representam a maioria das estirpes incluídas em formulações comerciais (Plaza-Díaz et al., 2019). Os seus mecanismos de ação estão descritos na Figura 6.

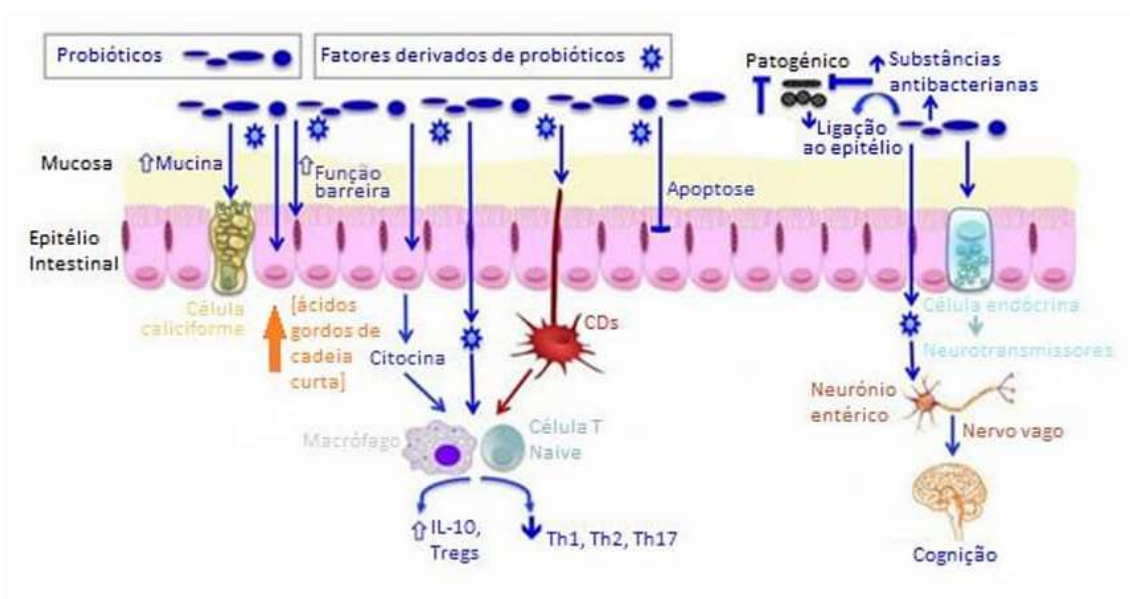


Figura 6. Os mecanismos de ação dos probióticos: inibição direta de patógenos; exclusão competitiva; preservação da barreira intestinal; regulação do eixo intestino-cérebro; aumento de ácidos gordos de cadeia curta; promoção de resposta imunológica anti-inflamatória; modulação imunitária; proteção da integridade da mucosa intestinal. (Adaptado de Yan, F. et al., 2020)

O género *Bifidobacterium* é um dos primeiros colonizadores do intestino humano, particularmente em recém-nascidos amamentados, devido à sua capacidade de metabolizar oligossacáridos presentes no leite materno. Estas bactérias desempenham funções cruciais na manutenção da saúde intestinal, incluindo a produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como acetato e butirato, que reduzem o pH luminal e dificultam o crescimento de microrganismos patogénicos. Além disso, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* contribuem para o reforço da barreira epitelial intestinal, estimulando a produção de mucinas e proteínas de junção apertada, fundamentais para a integridade da mucosa (Plaza-Díaz et al., 2019).

Os *Lactobacillus* abrangem um grupo vasto de espécies com ampla utilização na indústria alimentar e farmacêutica. Estas bactérias são frequentemente encontradas no trato gastrointestinal, mas também em produtos fermentados como iogurtes e queijos. Uma das suas principais características é a capacidade de produzir ácido láctico, que cria um ambiente intestinal ácido, inibindo o crescimento de microrganismos patogênicos como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Clostridium difficile*. Adicionalmente, certas espécies como *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Lactobacillus casei* apresentam propriedades imunomoduladoras relevantes, incluindo a indução da produção de linfócitos Tregs e a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (Figura 6) (Hidayat et al., 2025).

Tanto *Bifidobacterium* quanto *Lactobacillus* demonstram efeitos benéficos comuns, como a regulação do trânsito intestinal, a redução da permeabilidade epitelial e a competição com microrganismos nocivos pelos locais de adesão na mucosa intestinal. Outro aspeto relevante é a capacidade de ambos os géneros em modular a microbiota, favorecendo o crescimento de espécies comensais e promovendo um equilíbrio ecológico saudável no trato gastrointestinal (DiMattia et al., 2024).

Na prática clínica, formulações medicinais contendo estas estirpes têm sido investigados no tratamento e prevenção de múltiplas condições. Entre elas destacam-se a diarreia associada a antibióticos, a síndrome do intestino irritável, as DII e até algumas manifestações extraintestinais, como alergias e doenças metabólicas (Bocchio et al., 2024). Embora os resultados variem conforme a estirpe utilizada, a evidência disponível sugere benefícios significativos, sobretudo na redução da duração e severidade de episódios diarreicos e na modulação da resposta imunitária. Apesar de amplamente estudados, é importante salientar que os efeitos dos probióticos são estirpe-dependentes, o que significa que nem todas as espécies de *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* exercem os mesmos efeitos. Por isso, a identificação correta até ao nível da estirpe é fundamental para assegurar eficácia e segurança.

Em síntese, os géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* constituem os principais pilares das formulações probióticas atuais. A sua presença no intestino humano e a vasta gama de benefícios associados, desde a proteção contra microrganismos patogênicos até à modulação imunitária, podem justificar a sua ampla utilização tanto na indústria alimentar quanto em contextos clínicos.

3.4 Relação entre probióticos e regulação imunológica nas DII

A administração de probióticos pode conferir benefícios clínicos nas DIIs promovendo a recuperação do equilíbrio da MI, a recuperação da integridade da barreira mucosa, a proteção das células epiteliais contra a apoptose, a inibição de microrganismos nocivos através da competição por locais de adesão e por nutrientes, o fortalecimento da imunidade local e sistêmica, a indução da tolerância imunitária, e a estimulação da produção de mediadores anti-inflamatórios (Triantafyllidis et al., 2020; Shen et al., 2018). Entre as estirpes probióticas com efeitos comprovados nas DIIs, destacam-se *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* e, mais recentemente, *Lactobacillus helveticus* e *Lactobacillus salivarius*. Essas estirpes demonstraram eficácia no reforço da barreira epitelial intestinal e na regulação da resposta imunológica (Guo et al., 2021). Por exemplo, *Lactobacillus plantarum* reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias em células mononucleares e inibe a adesão de bactérias patogênicas ao epitélio intestinal (Pesce et al., 2022). Outro exemplo de mecanismo de ação envolve a proteína A de superfície (SIpA) presente em *Lactobacillus acidophilus*. Esta proteína tem a capacidade de se ligar a lectinas, desencadeando respostas regulatórias que contribuem para a redução da inflamação na colite, a preservação do equilíbrio da MI e o reforço da barreira mucosa intestinal.

Escherichia coli Nissle 1917 tem uma forte atividade antagonista contra microrganismos patogênicos, incluindo espécies de *Salmonella* e *P. aeruginosa* (Aljohani et al., 2023). Os sobrenadantes celulares de *Escherichia coli* Nissle 1917 demonstraram capacidade para inibir a formação e promover a dispersão de biofilmes maduros de *Pseudomonas aeruginosa*, num mecanismo independente da inibição do crescimento bacteriano. Além das suas propriedades antimicrobianas, estudos clínicos demonstram que *E. coli* Nissle 1917 possui eficácia semelhante à da mesalazina tanto na indução como na manutenção da remissão da CU (Guo et al., 2021). No entanto, os efeitos destes probióticos em pacientes com DIIs ainda necessitam de maior comprovação, havendo respostas heterogêneas entre indivíduos com CU e DC, e sendo os resultados mais consistentes na CU (Guo et al., 2021). Não há, por isso, conclusões definitivas quanto ao papel destas e outras estirpes probióticas na prevenção de recidivas ou na indução de remissão clínica das DIIs.

Essa limitação pode estar associada à dificuldade em identificar a estirpe ideal ou combinações sinérgicas capazes de modular eficientemente a MI. Além disso, persistem lacunas no entendimento sobre o perfil de segurança das terapias probióticas das DIIs.

Mercado dos Probióticos

Os produtos com probióticos têm obtido sucesso em diversas regiões do mundo, uma vez que estão disponíveis numa ampla variedade de categorias, desde alimentos convencionais e suplementos alimentares, até medicamentos sujeitos a prescrição médica (World Gastroenterology Organisation, 2023).

As alegações permitidas para esses produtos variam conforme a regulamentação local. Os produtos com probióticos são comercializados geralmente com indicações genéricas e sem referência a doenças, sendo direcionados a indivíduos saudáveis.

No Canadá, os produtos naturais, onde se incluem os probióticos, constituem uma categoria diferenciada e são permitidas alegações terapêuticas (World Gastroenterology Organisation, 2023).

Do ponto de vista científico, a rotulagem adequada de um produto probiótico deve conter (World Gastroenterology Organisation, 2023) a identificação do género, espécie e subespécie (se aplicável), seguindo nomenclatura científica atualizada; a designação da estirpe; a quantidade viável de cada estirpe até ao fim da validade; condições de armazenamento indicadas; dosagem recomendada, com base no efeito fisiológico declarado; descrição precisa do efeito fisiológico, conforme permitido pela legislação; e dados para contato de fiscalização pós-comercialização.

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

Tabela 2. Exemplos de probióticos em produtos comercializados em farmácias portuguesas

Produto comercializado	Probióticos
UL-250®	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745
SYMBIOSYS Alflorex®	<i>Bifidobacterium Longum</i> 35624®
VSL#3®	<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>
ATYFLOR®	<i>Lactobacillus casei</i> PXN® 37TM; <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN® 54TM; <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN® 66TM; <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN® 35TM; <i>Bifidobacterium breve</i> PXN® 25TM; <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN® 27TM; <i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN® 39TM
ZirFos®	<i>Bifidobacterium Longum</i> BBR36®
Duobiotic®	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ; <i>Bifidobacterium bifidus</i> ; <i>Bifidobacterium lactis</i> ; <i>Bifidobacterium Longum</i> ; <i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus bulgaricus</i> ; <i>Streptococcus thermophilus</i>
GUT 4 ® 25MM	<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
ADVANCIS BACILOPRO intestinal®	<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>
Biofast®	<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> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>Enterococcus gaecium</i> ; <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1010 UFC
Biogaia®	<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis ®
Bivos®	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
Symprove™	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 30173, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30175 e <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176

De todos estes produtos, só o UL-250®, mais conhecido por UltraLevur, é classificado como medicamento (não sujeito a receita médica). Os outros produtos estão classificados apenas como suplemento alimentar.

3.5 Probióticos na terapêutica das DIIs: evidências científicas

Indivíduos diagnosticados com DII têm demonstrado um interesse por terapias complementares, entre elas o uso de probióticos, devido à eficácia limitada dos tratamentos convencionais e aos seus possíveis efeitos adversos. Estudos sobre o uso de probióticos no tratamento da DII têm sido documentados desde a década de 1990 (Morais et al., 2023; Coqueiro et al., 2019).

Symprove™, Symprove Ltd, Farnham, United Kingdom

O Symprove é um probiótico líquido que contém as bactérias *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175 e *Enterococcus faecium* NCIMB 30176. Estudos clínicos têm investigado o seu impacto nas DIIs, particularmente na CU.

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 500 pacientes com CU e DC revelou que o Symprove está associado à redução da inflamação intestinal em pacientes com CU, mas não em pacientes com DC. Os resultados mostraram uma diminuição significativa nos níveis de calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, em pacientes com CU que receberam o probiótico, em comparação com o grupo placebo (Bjarnason, et al., 2019).

Outro estudo investigou o efeito do Symprove na manutenção da remissão clínica em pacientes com CU. Os resultados indicaram que o uso do probiótico durante quatro meses reduziu as taxas de recaída em pacientes com risco significativo de recaída, sugerindo um potencial benefício na manutenção da remissão (Hayee et al., 2012)

Embora os dados sejam mais limitados, um estudo observacional sugeriu que o Symprove pode ter um efeito benéfico em pacientes com DC, especialmente na redução dos sintomas de síndrome do intestino irritável (SII) em pacientes com sobreposição de SII e DC (Fennessy A, et al., 2025).

Os potenciais efeitos terapêuticos do Symprove nas DIIs podem envolver 1) a modulação da microbiota intestinal, ou seja, o Symprove pode promover um equilíbrio saudável de microrganismos intestinais, contribuindo para a saúde geral do trato gastrointestinal; 2) a redução da inflamação intestinal, uma vez que a diminuição dos níveis de calprotectina fecal sugere um efeito anti-inflamatório do Symprove em pacientes com CU; e 3) a melhoria na função da barreira intestinal, i.e., o Symprove pode contribuir para a integridade da mucosa intestinal, prevenindo a translocação de microrganismos patogênicos e reduzindo a inflamação.

EM conclusão, o Symprove é uma opção terapêutica promissora na gestão das DIIs, particularmente na colite ulcerativa, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e na manutenção da remissão clínica. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar sua eficácia na Doença de Crohn e para entender melhor seus mecanismos de ação.

***Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* CNCM I-745 – Ultra-Levur**

A estirpe probiótica *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* CNCM I-745, comercializada sob os nomes Ultra-Levur e Symprove, é uma levedura não patogênica com propriedades terapêuticas bem documentadas em diversas condições gastrointestinais (Każmierczak-Siedlecka et al., 2020). A sua natureza fúngica confere-lhe resistência intrínseca à ação da maioria dos antibióticos, permitindo administração concomitante sem comprometer a eficácia (McFarland, 2010). Após a suspensão do tratamento, o microrganismo é eliminado do trato gastrointestinal em poucos dias, não estabelecendo colonização permanente nem alterando significativamente a microbiota residente (Kelesidis & Pothoulakis, 2012).

Embora ambos os produtos contenham a mesma estirpe, há diferenças na formulação: Ultra-Levur é geralmente comercializado em cápsulas ou pó liofilizado, enquanto Symprove é apresentado como uma suspensão líquida patenteada, desenvolvida para otimizar a sobrevivência da levedura ao longo do trato gastrointestinal, aumentando potencialmente sua viabilidade e eficácia clínica (Rodrigues et al., 2021).

Estudos em indivíduos saudáveis indicam que a administração oral desta levedura não provoca alterações significativas na composição da microbiota intestinal, sugerindo que a suplementação não interfere no equilíbrio microbiano em condições fisiológicas (Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2020; Miquel et al., 2018). Em contextos patológicos associados à disbiose intestinal, como após utilização de antibióticos ou distúrbios gastrointestinais, a suplementação apresenta um efeito modulador, promovendo a restauração da microbiota e favorecendo a regulação da composição bacteriana intestinal (Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2020; Buffie & Pamer, 2013).

A atividade probiótica da levedura manifesta-se através de múltiplos mecanismos de ação, incluindo a inibição da adesão de bactérias patogênicas ao epitélio intestinal, a neutralização e degradação de toxinas bacterianas, como a toxina A de *Clostridium difficile*, e a modulação da resposta inflamatória local por meio da secreção de fatores bioativos (Czerucka et al., 2007; Rodrigues et al., 2021). Adicionalmente, estimula a proliferação e renovação das células epiteliais intestinais, contribuindo para a manutenção da integridade da barreira mucosa (Buts et al., 1994; Rodrigues et al., 2021).

Estudos recentes indicam que esta estirpe probiótica pode ser utilizada como terapia adjuvante em doenças inflamatórias intestinais (DIIs), incluindo colite ulcerativa e, em menor grau, doença de Crohn. Em pacientes com colite ulcerativa, a suplementação em associação com terapias convencionais, como mesalazina, demonstrou contribuir para a manutenção da remissão, provavelmente através da modulação da microbiota intestinal, proteção da integridade da mucosa e redução da inflamação local (Kotowska et al., 2005; Czerucka et al., 2007). No caso da doença de Crohn, os resultados são mais heterogêneos; alguns ensaios evidenciaram redução parcial de sintomas e melhora na qualidade de vida, mas a evidência ainda não suporta o uso como monoterapia (Guslandi et al., 2000). Os mecanismos incluem a competição com bactérias patogênicas, a neutralização de toxinas microbianas e a modulação da resposta imune intestinal, reforçando a barreira epitelial e promovendo um ambiente intestinal mais equilibrado (Czerucka et al., 2007). Portanto, tanto Ultra-Levur quanto Symprove devem ser considerados coadjuvantes seguros e potencialmente benéficos, sem substituir o tratamento convencional de DIIs.

VSL#3

Dentro dos produtos probióticos mais utilizados no tratamento da DII, está o probiótico VSL#3, que é constituído por bactérias vivas liofilizadas (Stojanov, et al., 2020; Eindoor-Abarbanel, et al., 2021). Este probiótico possui 8 estirpes diferentes de três géneros bacterianos, com capacidade de sobreviver ao ácido do estômago (PiLeJe, n.d.): *Streptococcus thermophilus* BT01; *Bifidobacterium breve* BB02; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL03; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BI04; *Lactobacillus acidophilus* BA05; *Lactobacillus plantarum* BP06; *Lactobacillus paracasei* BP07; e *Lactobacillus helveticus* BD08.

Os mecanismos de ação do VSL#3 no intestino são (Cheng et al., 2020): 1) Modulação da Microbiota Intestinal: VSL#3 pode restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias benéficas e inibindo microrganismos patogénicos; 2) Efeito Anti-inflamatório: VSL#3 pode reduzir os níveis de citocinas inflamatórias e melhorar os parâmetros clínicos em pacientes com colite ulcerativa ativa; 3) Fortalecimento da Barreira Intestinal: O uso de VSL#3 pode melhorar a integridade da mucosa intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal e prevenindo a translocação bacteriana.

Diversos estudos têm investigado a eficácia do probiótico VSL#3 em pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), especialmente na colite ulcerativa (CU). Triantafillidis et al. (2020) realizaram duas metanálises: a primeira, com 22 ensaios clínicos randomizados, comparou VSL#3 com placebo ou mesalazina, enquanto a segunda, envolvendo 10 ensaios e 1.049 pacientes, avaliou os efeitos de E. coli Nissle 1917 e VSL#3 em comparação com placebo. Os resultados indicaram que VSL#3 apresenta eficácia equivalente à mesalazina na prevenção de recaídas e manutenção da remissão em CU, embora a evidência em pacientes com doença de Crohn (DC) permaneça incerta. Além disso, os probióticos analisados não diferiram significativamente do placebo quanto à taxa de remissão, recidiva ou complicações, sugerindo que tanto E. coli Nissle 1917 quanto VSL#3 podem ser considerados terapias alternativas seguras, embora não necessariamente superiores ao tratamento convencional (Triantafillidis et al., 2020).

A administração de VSL#3, isoladamente ou em combinação com mesalazina, parece aumentar a taxa de remissão clínica em pacientes com CU. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas na manutenção da remissão entre os grupos tratados com o probiótico e os tratados apenas com mesalazina, sugerindo que o VSL#3 apresenta eficácia comparável à mesalazina nesta indicação (Triantafyllidis et al., 2020, tabela 3).

Complementarmente, Yan et al. (2020) demonstraram que a administração de VSL#3 promove melhorias de intensidade leve a moderada na manutenção da remissão em adultos com CU que não responderam à mesalazina.

Uma revisão sistemática com 14 ensaios clínicos e 865 participantes indicou, contudo, que a eficácia do VSL#3 na indução da remissão clínica em pacientes com CU ativa é limitada quando comparada à mesalazina. Estudos específicos mostraram que, em crianças com CU recentemente diagnosticada, a combinação de VSL#3 com corticosteroides para indução de remissão e mesalazina para manutenção resultou em uma melhora significativa na manutenção da remissão. De forma semelhante, em adultos com CU leve a moderada e refratários à terapêutica convencional, o VSL#3 apresentou efeitos benéficos na indução da remissão quando administrado em associação com mesalazina e corticosteroides (Yan et al., 2020).

Em conjunto, essas evidências sugerem que o VSL#3 constitui uma opção terapêutica complementar valiosa, particularmente em colite ulcerativa, tanto para a manutenção da remissão quanto, em determinados contextos, para a indução da remissão, embora os resultados na doença de Crohn permaneçam inconclusivos.

Tabela 3. O papel do probiótico VSL#3 na doença inflamatória intestinal (Adaptado de Triantafyllidis et al., 2020).

Patologia	Tipo de estudo	Probiótico	Resultados	Conclusão
CU ou DC	Probiótico VS Placebo VS mesalazina	VSL#3	Probióticos equivalentes à mesalazina na prevenção da recidiva da CU. Nenhum benefício na DC na prevenção de recaídas após cirurgia.	Os probióticos são equivalentes à mesalazina na prevenção da recidiva da CU. Eficácia na DC incerta.
DII	Probiótico VS Placebo	VSL#3	Maior taxa de remissão e menor taxa de recaída.	Terapia alternativa para DII

Contudo, importa salientar que existem poucos dados acerca da sua atuação nas DII e os seus efeitos na alteração da MI permanecem limitados. Conforme referiu Stojanov, S. et al., (2020), embora alguns estudos realizados em humanos tenham demonstrado efeitos anti-inflamatórios e protetores ao probiótico VSL#3, o conhecimento acerca do seu mecanismo de ação nas DII, nomeadamente na regulação da MI, ainda é insuficiente.

4. Nutracêuticos

4.1 Definição e contexto histórico

Os nutracêuticos são substâncias bioativas de origem natural, presentes em alimentos ou plantas, que podem ser consumidas sob a forma de suplementos dietéticos ou alimentos funcionais. Ao contrário dos nutrientes essenciais, não são indispensáveis à sobrevivência, mas exercem efeitos benéficos adicionais, contribuindo para a prevenção de doenças e promoção do bem-estar (AlAli et al., 2021). Distinguem-se, assim, dos suplementos alimentares (Daliu et al., 2019).

A utilização de alimentos e extratos vegetais com fins terapêuticos remonta às civilizações antigas, nomeadamente às tradições médica chinesa, grega, romana e ayurvédica (Chandra et al., 2022). Esta abordagem encontra expressão na célebre máxima de Hipócrates (400 a.C.): “Que o teu alimento seja o teu remédio e o teu remédio o teu alimento” (Helal et al., 2019). Diversas culturas, como a egípcia, grega e romana, recorreram sistematicamente às plantas e ervas pelas suas propriedades curativas. Registos históricos, como uma tábua de barro de Nagpur (c. 5000 anos), que contém doze receitas de medicamentos à base de ervas, e a obra *De Materia Médica* de Dioscórides (77 d.C.), com 657 fármacos vegetais, evidenciam a importância ancestral destes compostos na terapêutica (Helal et al., 2019). Ao longo dos séculos, produtos naturais como a canela, o mel, o gengibre e o alho foram amplamente utilizados pelos seus efeitos restauradores (AlAli et al., 2021).

Este percurso histórico demonstra a continuidade e evolução do uso de compostos vegetais, desde práticas empíricas até à validação científica em sistemas médicos estruturados (Helal et al., 2019).

4.2 Composição

O termo *nutracêutico* designa produtos de origem natural, à base de plantas, vitaminas, minerais, proteínas ou aminoácidos, disponíveis em diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas ou emulsões (Chandra et al., 2022). Estes compostos bioativos, derivados de fontes vegetais ou animais, incluem antioxidantes, fitoquímicos, ácidos gordos e probióticos, e têm sido amplamente estudados quanto aos seus mecanismos de ação, segurança e aplicações clínicas (AlAli et al., 2021; Chandra et al., 2022).

Face aos efeitos adversos associados a alguns fármacos e ao aumento da resistência antimicrobiana, os nutracêuticos ganharam relevância como alternativa terapêutica e preventiva, destacando-se pela acessibilidade e disponibilidade (AlAli et al., 2021).

Diversas investigações evidenciam o seu potencial benéfico na modulação do sistema imunitário, reforçando a resposta a infecções e contribuindo para a regulação de doenças autoimunes, além de apresentarem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas (AlAli et al., 2021).

4.3. Nutracêuticos no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais

Diversos suplementos nutricionais derivados de alimentos exercem efeitos terapêuticos capazes de melhorar a resposta imunitária do hospedeiro (Ban et al., 2022).

4.3.1. Polifenóis

Os polifenóis, são produtos fitoquímicos, caracterizados por diversos grupos fenólicos e estão naturalmente presentes em diversos alimentos de origem vegetal, como cacau, chá, fruta, soja e vegetais (Rudrapal et al., 2022). Estes compostos têm despertado um crescente interesse na comunidade científica devido ao seu papel relevante na promoção da saúde. As suas propriedades bioativas, que incluem ações anti-inflamatórias, antitumorais e imunorreguladoras sustentam este potencial (Ban et al., 2022). Os polifenóis têm um papel relevante na modulação da inflamação intestinal, atuando na redução do stress oxidativo e na regulação das vias de sinalização do NF- κ B e da proteína cinase elevada por mitogénios (MAPK), o que conduz à diminuição da secreção de mediadores inflamatórios (Li et al., 2020; Ban et al., 2022).

Revisões recentes associam o efeito terapêutico do resveratrol nas DIIs à inibição do NF- κ B e à redução de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas (Ban et al., 2022). Para além dos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, os polifenóis influenciam positivamente a MI e a integridade da barreira epitelial.

Em modelos de colite induzida por sulfato de dextrano sódico (DSS), o extrato de romã aumentou a abundância de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, reduzindo simultaneamente *Escherichia coli* e promovendo o crescimento de actinomicetes (Ban et al., 2022). Resultados semelhantes foram observados com o extrato de grainha de uva, que reforçou as proteínas das junções estreitas e diminuiu a permeabilidade intestinal (Arie et al., 2019).

Ensaio clínico indicam que os polifenóis do vinho tinto podem modular favoravelmente a microbiota, elevando as populações de *Bifidobacterium* e reduzindo marcadores inflamatórios séricos. Estudos com extratos polifenólicos de vinho tinto mostraram melhoria da função da barreira intestinal e aumento da expressão de proteínas estruturais essenciais. Contudo, o teor alcoólico do vinho tinto pode induzir disbiose, aumentar a permeabilidade intestinal e comprometer a resposta imunitária local (Ban et al., 2022).

4.3.1.1. Derivados dos Polifenóis

A maioria dos polifenóis não é diretamente absorvida pelo organismo humano, sendo metabolizada pela microbiota do cólon em compostos com elevada biodisponibilidade e reconhecido potencial anti-inflamatório. Estes metabolitos, frequentemente presentes em concentrações superiores às dos precursores, têm demonstrado efeitos terapêuticos relevantes na DII (Ban et al., 2022). Entre eles, destaca-se o ácido di-hidrocafeico, derivado do ácido cafeico, capaz de reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-8, atenuando a CU (Ban et al., 2022). As isoflavonas da soja constituem outro exemplo de compostos polifenólicos com potencial terapêutico, embora a sua baixa solubilidade limite a aplicação clínica. Estudos recentes indicam que os glicosídeos de isoflavonas, pela sua maior biodisponibilidade, melhoram a inflamação e os sintomas da CU em modelos *in vivo*, além de reduzirem a ativação de macrófagos *in vitro* (Ban et al., 2022).

Dada a sua estabilidade e eficácia superiores, os metabolitos e derivados de polifenóis representam uma via promissora para futuras intervenções terapêuticas na DII.

4.3.1.2. Probióticos e Polifenóis

A incorporação de polifenóis antes da fermentação demonstrou estimular o crescimento de *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*, favorecendo a viabilidade probiótica e aumentando a capacidade antioxidante do produto final (Ban et al., 2022). Esta interação sinérgica entre polifenóis e probióticos potencia os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, sugerindo benefícios duplos na regulação do microbioma intestinal.

Embora sejam necessários ensaios clínicos em humanos, as evidências atuais indicam que a combinação de polifenóis e probióticos em matrizes lácteas fermentadas poderá constituir uma abordagem promissora no suporte terapêutico da DII.

4.3.2 Prebióticos e a Fibra alimentar

Os prebióticos são compostos não digeríveis, como os fruto-oligossacáridos (FOS) e a inulina, que funcionam como substratos seletivos para as bactérias probióticas. Ao resistirem à digestão, alcançam o cólon intactos, onde estimulam o crescimento e a atividade de microrganismos benéficos, modulando positivamente a microbiota intestinal (AlAli, M. et al., 2021).

As fibras alimentares são hidratos de carbono não amiláceos, indigestos pelo sistema gastrointestinal humano. Classificam-se em solúveis e insolúveis, consoante a sua solubilidade em água, capacidade de retenção hídrica e viscosidade. Esta distinção determina a sua função fisiológica: as fibras insolúveis aceleram o trânsito intestinal, aliviando a obstipação, enquanto as solúveis o retardam. Dietas ricas em fibras demonstraram um efeito protetor contra DIIs (AlAli, M. et al., 2021). A fração solúvel, mais facilmente fermentada pelo cólon, exerce um efeito prebiótico superior e é recomendada na dieta de doentes com DII (Ban et al., 2022). Diferentes tipos de fibra fermentam em distintas regiões do cólon, alterando a microbiota e promovendo maior diversidade bacteriana. Evidências experimentais demonstram que a fibra regula negativamente a expressão do fator nuclear NF- κ B no tecido colónico, reduzindo a produção de TNF- α e atenuando a inflamação (Ban et al., 2022). Além disso, a fermentação das fibras parece inibir a formação de compostos tóxicos derivados de aminoácidos, contribuindo para a proteção contra a inflamação e o cancro colorretal.

A baixa ingestão de fibra é uma característica marcante das dietas ocidentais e tem sido associada a um maior risco de desenvolvimento de DII (Ban et al., 2022). Estudos epidemiológicos demonstram que dietas ricas em fibra, em contraste com as de elevado teor de gordura e açúcar, reduzem significativamente o risco de DII e favorecem a manutenção da remissão (Ban et al., 2021).

Meta-análises de estudos prospectivos indicam uma correlação inversa entre o consumo de fibra e o risco de DC. Além disso, dados clínicos sugerem que os doentes que não restringem a fibra na dieta apresentam menor taxa de recorrência durante a fase de remissão (Milajerdi, A. et al., 2021).

Num estudo prospectivo de grande escala com 170.776 participantes, realizado no âmbito dos Nurses' Health Studies, a ingestão alimentar foi avaliada através de um questionário semiquantitativo de frequência alimentar. Os resultados indicaram que o consumo a longo prazo de fibras provenientes sobretudo de frutas estava associado a uma redução do risco de DC, ao passo que a ingestão de fibras provenientes de cereais integrais e leguminosas não apresentou o mesmo efeito. Esta diferença pode dever-se ao efeito sinérgico dos polifenóis presentes nas frutas ou à elevada proporção de fibra alimentar solúvel que estas contêm (Ban et al., 2022).

A inulina, um prebiótico solúvel, mostrou efeitos benéficos em modelos de DII, promovendo o crescimento de lactobacilos e bifidobactérias, reduzindo a inflamação e protegendo a mucosa intestinal (Ban et al., 2022).

A pectina, abundante em frutas, apresenta propriedades moduladoras da microbiota e da inflamação intestinal. Estudos indicam que pectinas com cadeias laterais mais longas favorecem o crescimento de Bacteroides e aumentam a produção de ácido propiónico.

Além disso, essas cadeias laterais podem reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-6, independentemente da presença microbiana, contribuindo para a diminuição da inflamação colónica (Ban et al., 2022).

4.3.2.1 Fibra alimentar e os ácidos de cadeia curta

Os AGCC, produzidos pela fermentação da fibra alimentar no cólon, têm efeitos imunomoduladores na flora intestinal (Healey et al., 2020). A redução da microflora produtora de AGCC é uma característica comum em doentes com DII, sendo estes metabolitos frequentemente esgotados no TGI (Glassner et al., 2020).

Os principais AGCC — acetato, propionato e butirato — têm funções distintas: o butirato serve como fonte primária de energia para as células epiteliais do cólon, enquanto o propionato pode ser convertido em glicose para utilização metabólica (Ban et al., 2020). O butirato tem um efeito protetor da barreira intestinal, aumentando a expressão de mucinas e reduzindo a permeabilidade intestinal. Os AGCC também atuam como ligantes de receptores acoplados à proteína G (GPR41, GPR43 e GPR109A), bloqueando a via NF- κ B e estimulando a produção do fator anti-inflamatório IL-18. Estudos adicionais mostram que os AGCC inibem o crescimento e a virulência de *Escherichia coli* patogênica no cólon, um agente implicado na fisiopatologia da DII (Ryma et al., 2021).

4.3.3 Prognóstico da DII e a vitamina D

A deficiência de vitamina D tem sido identificada como um potencial preditor de mau prognóstico em doentes com DII, estando associada a maior atividade da doença, hospitalizações e necessidade de medicação intensiva (Jadhav et al., 2020; Gubatan et al., 2019). Meta-análises recentes sugerem que o aumento dos níveis de vitamina D pode reduzir a recorrência da DII e melhorar a qualidade de vida, incluindo sintomas como dor óssea e bem-estar geral (Guzman-Prado et al., 2020).

Contudo, evidências sobre o papel causal da deficiência de vitamina D na DII são controversas. Ensaio clínico indicam que baixos níveis de vitamina D antes do diagnóstico não se associam ao desenvolvimento da doença, enquanto níveis reduzidos após o diagnóstico correlacionam-se com pior prognóstico (Limketkai et al., 2020). Revisões sistemáticas sugerem que a deficiência em vitamina D pode aumentar o risco de DII, mas permanece sem consenso se é causa ou consequência da doença (Piovani et al., 2019).

4.3.4 Prevenção de complicações nas DIIs

O cancro associado à colite (CAC) constitui uma das complicações mais graves da DII e uma causa importante de mortalidade relacionada com o cancro (Shah, et al., 2022).

Frutos como o morango e a framboesa preta têm sido amplamente estudados pela sua riqueza em antocianinas, compostos que demonstram capacidade de reduzir o stress oxidativo, estabilizar o genoma e inibir a ativação de vias inflamatórias dependentes do NF- κ B (Chen et al., 2019). Ensaio pré-clínicos e clínicos sugerem que estas bagas exercem um papel promissor na prevenção do CAC, atuando em mecanismos moleculares associados à carcinogénese inflamatória (Ban et al., 2022).

Outra complicação frequente da DII é a deficiência de ferro, frequentemente exacerbada pela inflamação intestinal, que interfere na absorção deste mineral. Estudos recentes indicam que o polifenol 7-hidroxi-matairesinol (7-HMR), presente em várias espécies vegetais, pode alterar a expressão de proteínas reguladoras do metabolismo do ferro, contribuindo para atenuar esta carência (Zanella et al., 2020).

4.4 A segurança dos nutracêuticos para os consumidores

A maioria dos nutracêuticos comercialmente disponíveis apresenta um perfil de segurança aceitável para consumo humano, embora casos de toxicidade decorrentes de uso inadequado existam. A automedicação, sobretudo em associação com fármacos, pode causar interações indesejáveis. Assim, recomenda-se que sejam usados apenas sob orientação profissional, assegurando dosagem, qualidade e momento adequados (AlAli et al., 2021).

Apesar da elevada tolerabilidade, acessibilidade e relação custo-benefício, persistem preocupações quanto à contaminação por metais pesados, pesticidas, micotoxinas e outros adulterantes durante a produção (AlAli et al., 2021). A ausência de padronização, influenciada pela origem, tipo de fertilizantes e condições ambientais, compromete a qualidade e a reprodutibilidade dos efeitos terapêuticos.

A regulamentação dos nutracêuticos difere internacionalmente. Nos EUA, o “Dietary Supplements Health & Education Act” (1994) classifica-os como suplementos alimentares, dispensando avaliações prévias de segurança e eficácia. Na União Europeia, exige-se comprovação científica destes parâmetros antes da sua autorização.

A farmacocinética complexa destes produtos, devido aos múltiplos constituintes ativos, pode gerar interações sinérgicas ou antagônicas, com efeitos terapêuticos variáveis, toxicidade ou resposta subterapêutica (AlAli et al., 2021).

4.5 Estado Regulatório dos Nutracêuticos

O setor de nutracêuticos e alimentos funcionais tem registado um crescimento significativo, impulsionado tanto por políticas governamentais como pelo aumento da consciência pública acerca dos seus potenciais benefícios para a saúde. Contudo, verifica-se grande heterogeneidade nas regulamentações entre diferentes regiões (AlAli et al., 2021). Nos Estados Unidos, estas orientações estão contempladas na *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), aprovada em 1994. Na Polónia, aplica-se a Lei de Segurança Alimentar e Nutrição (2006), enquanto no Canadá a regulamentação encontra-se na Lei de Alimentos e Medicamentos (AlAli et al., 2021).

A ausência de padronização global das normas regulatórias permite a expansão rápida da indústria farmacêutica e o lançamento de novos produtos. Porém, a falta de regras claras em vários países facilita a circulação de produtos de qualidade inferior, particularmente em nações em desenvolvimento. Assim, é essencial que a comunidade internacional de saúde estabeleça diretrizes comuns para prevenir a entrada de nutracêuticos fraudulentos. Adicionalmente, torna-se prioritário promover estudos científicos rigorosos que esclareçam os mecanismos de ação e possíveis riscos associados a estes compostos (AlAli et al., 2021).

4.6. Tendências atuais e desafios futuros

Nas últimas duas décadas, assistiu-se a uma expansão exponencial do consumo de nutracêuticos, impulsionada pela maior disponibilidade de informação digital e pela crescente consciência pública sobre a saúde (AlAli et al., 2021). Apesar dos benefícios documentados na prevenção de doenças crônicas, o uso prolongado e não supervisionado de nutracêuticos pode resultar em custos elevados para os consumidores, exacerbados por estratégias de marketing que frequentemente superestimam os seus efeitos. Assim, profissionais de saúde desempenham um papel crucial na educação sobre o uso racional destes produtos, especialmente considerando que a automedicação com nutracêuticos para doenças graves é inadequada. O desafio futuro reside em equilibrar o potencial preventivo dos nutracêuticos com a necessidade de evidências robustas, regulamentação adequada e orientação profissional qualificada, garantindo que o seu uso ocorra no contexto da medicina baseada em evidência.

A indústria de nutracêuticos tem demonstrado crescente sofisticação nas suas estratégias de produção e comercialização, com investimentos contínuos no desenvolvimento de novos produtos. Tal expansão é sustentada por uma compreensão precisa dos custos de produção e do potencial de lucratividade. Muitas empresas farmacêuticas têm orientado parte da sua atividade para o desenvolvimento e comercialização destes produtos; exemplificando este fenómeno, a Novartis lançou alimentos funcionais destinados à saúde do consumidor (AlAli et al., 2021).

Paralelamente, observa-se um aumento do apoio governamental à investigação nutracêutica, com ampliação de financiamentos para ensaios clínicos e iniciativas regulatórias. Autoridades competentes reforçam o controlo de qualidade através da elaboração de monografias analíticas padronizadas, enquanto organizações de defesa do consumidor contribuem para a escolha de produtos de melhor qualidade (AlAli et al., 2021).

Apesar do crescimento da indústria, os dados sobre a eficácia dos nutracêuticos em doenças específicas ainda são insuficientes para confirmar a validade das alegações de comercialização. Essa limitação destaca a necessidade urgente de investimento público em investigação para validar os benefícios clínicos destes compostos.

Por conseguinte, o apoio governamental é fundamental para fortalecer a investigação nesta área (AlAli et al., 2021).

Persistem lacunas significativas quanto aos mecanismos moleculares de ação dos nutracêuticos e ao seu perfil de segurança em uso prolongado. Pesquisas futuras, apoiadas por tecnologias de ponta e metodologias avançadas, serão decisivas para explorar o potencial destes compostos. A colaboração entre instituições de investigação e o setor industrial poderá otimizar os resultados em saúde, gerar impactos económicos significativos e abrir novos horizontes na medicina preventiva e personalizada (AlAli et al., 2021).

5. Desafios e limitações no uso clínico dos probióticos

5.1 Variabilidade na resposta do doente

De acordo com as diretrizes mundiais da WGO sobre probióticos, no contexto da CU, estudos individuais indicam que “certos probióticos” podem ser seguros e apresentar uma eficácia comparável à terapia convencional nas taxas de resposta e remissão nos casos de CU leve a moderadamente ativa em populações adultas como pediátricas (World Gastroenterology Organisation, 2023). Contudo, uma metanálise da Cochrane de 2020 concluiu que as evidências para a indução da remissão na CU leve a moderada eram de **baixa certeza**, e não havia evidências de eficácia dos probióticos em casos de doença mais grave (World Gastroenterology Organisation, 2023; Kaur et al., 2020).

De acordo com Ihezor-Ejiofor et al. (2020), a eficácia dos probióticos na manutenção da remissão na CU permanece indeterminada. Esta conclusão deve-se ao facto de as evidências disponíveis, serem de **baixa a muito baixa certeza**, uma vez que foram obtidas por estudos com limitações metodológicas que contribuíram com uma quantidade limitada de dados de um reduzido número de participantes. Em relação à DC, os estudos disponíveis sobre probióticos indicam que **não existem evidências** que suportem um benefício significativo destes microrganismos nem na indução nem na manutenção da remissão da doença (World Gastroenterology Organisation, 2023).

5.2 Necessidade de estudos de longo prazo

Na CU, uma metanálise da Cochrane de 2020 salienta a necessidade da realização de estudos clínicos randomizados mais direcionados e adequadamente concebidos para colmatar as atuais lacunas na base de evidências. Para o efeito, é imperativo que os futuros estudos apresentem um poder estatístico adequado, recorram a populações de estudo e a medidas de resultados de acordo com o campo mais amplo, bem como relatórios para minimizar o risco de viés (Kaur et al., 2020). De acordo com Ihezor-Ejiofor et al. (2020), são necessários estudos com uma duração mínima de 12 meses.

III - CONCLUSÃO

A presente dissertação demonstrou que os probióticos representam um recurso terapêutico de crescente interesse no tratamento e prevenção das doenças inflamatórias intestinais. As evidências indicam que estes microrganismos podem alterar o microbioma intestinal, reduzir processos inflamatórios e melhorar os sintomas em alguns doentes, embora os resultados ainda sejam contraditórios e insuficientes para generalizações seguras.

A comparação entre formulações medicinais e nutracêuticas revelou diferenças relevantes. As formulações medicinais, sujeitas a controlo rigoroso de qualidade e eficácia, apresentam maior consistência científica, enquanto as nutracêuticas, mais acessíveis e associadas à promoção de saúde, enfrentam limitações quanto à padronização, doseamento e variabilidade de resultados. A heterogeneidade dos estudos, a diversidade de estirpes e as diferenças individuais dos doentes contribuem para a inconsistência das evidências disponíveis.

Em síntese, os probióticos constituem uma ferramenta terapêutica promissora, mas ainda marcada por incertezas. O UL-250 permanece como o único medicamento sujeito a receita médica disponível, e o seu impacto depende da conjugação entre estirpe, formulação e características individuais do doente. Estratégias personalizadas e maior rigor científico serão determinantes para definir se os probióticos ocuparão, no futuro, um papel central ou apenas complementar no tratamento das doenças intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn, S. I., Cho, S., & Choi, N. J. (2020). Effect of dietary probiotics on colon length in an inflammatory bowel disease-induced murine model: A meta-analysis. *Journal of dairy science*, *103*(2), 1807–1819. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17356>
2. Akiyama, S., & Sakuraba, A. (2021). Distinct roles of interleukin-17 and T helper 17 cells among autoimmune diseases. *Journal of translational autoimmunity*, *4*, 100104. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100104>
3. AlAli, M., Alqubaisy, M., Aljaafari, M. N., AlAli, A. O., Baqais, L., Molouki, A., Abushelaibi, A., Lai, K. S., & Lim, S. E. (2021). Nutraceuticals: Transformation of Conventional Foods into Health Promoters/Disease Preventers and Safety Considerations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(9), 2540. <https://doi.org/10.3390/molecules26092540>
4. Alexandrescu, L., Nicoara, A. D., Tofolean, D. E., Herlo, A., Nelson Twakor, A., Tocia, C., Trandafir, A., Dumitru, A., Dumitru, E., Aftenie, C. F., Preotesoiu, I., Dina, E., & Tofolean, I. T. (2024). Healing from Within: How Gut Microbiota Predicts IBD Treatment Success-A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, *25*(15), 8451. <https://doi.org/10.3390/ijms25158451>
5. Aljohani, A. M., El-Chami, C., Alhubail, M., Ledder, R. G., O'Neill, C. A., & McBain, A. J. (2023). *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits biofilm formation and mitigates virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in microbiology*, *14*, 1108273. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108273>
6. Arie, H., Nozu, T., Miyagishi, S., Ida, M., Izumo, T., & Shibata, H. (2019). Grape Seed Extract Eliminates Visceral Allodynia and Colonic Hyperpermeability Induced by Repeated Water Avoidance Stress in Rats. *Nutrients*, *11*(11), 2646. <https://doi.org/10.3390/nu11112646>

7. Ban, Q. Y., Liu, M., Ding, N., Chen, Y., Lin, Q., Zha, J. M., & He, W. Q. (2022). Nutraceuticals for the Treatment of IBD: Current Progress and Future Directions. *Frontiers in nutrition*, 9, 794169. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.794169>
8. Baradaran Ghavami, S., Asadzadeh Aghdaei, H., Sorrentino, D., Shahrokh, S., Farmani, M., Ashrafian, F., Dore, M. P., Keshavarz Azizi Raftar, S., Mobin Khoramjoo, S., & Zali, M. R. (2021). Probiotic-Induced Tolerogenic Dendritic Cells: A Novel Therapy for Inflammatory Bowel Disease?. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8274. <https://doi.org/10.3390/ijms22158274>
9. Barra, M., Danino, T., & Garrido, D. (2020). Engineered Probiotics for Detection and Treatment of Inflammatory Intestinal Diseases. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 265. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00265>
10. Beaumont, M., Paës, C., Mussard, E., Knudsen, C., Cauquil, L., Aymard, P., Barilly, C., Gabinaud, B., Zemb, O., Foure, S., Gautier, R., Lencina, C., Eutamène, H., Theodorou, V., Canlet, C., & Combes, S. (2020). Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes*, <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747335> 11(5), 1268–1286.
11. Biocodex. (s.d.). *UL-250®*. Biocodex. <https://www.biocodex.pt/pt/os-nossos-produtos/probioticos/ul-250/>
12. Bjarnason I, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6554453/>

13. Bocchio F, Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Tarracchini C, Longhi G, De Conto F, Turrone F, Ventura M. Compendium of *Bifidobacterium*-based probiotics: characteristics and therapeutic impact on human diseases. *Microbiome Res Rep*. 2024 Oct 8;4(1):2. doi: 10.20517/mrr.2024.52. PMID: 40207278; PMCID: PMC11977362.
14. Calvez, V., Puca, P., Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Bartocci, B., Murgiano, M., Iaccarino, J., Parand, E., Napolitano, D., Pugliese, D., Gasbarrini, A., & Scaldaferri, F. (2025). Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines*, 13(2), 305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020305>
15. Chang J. T. (2020). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2652–2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>
16. Chen, T., Shi, N., & Afzali, A. (2019). Chemopreventive Effects of Strawberry and Black Raspberry on Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 11(6), 1261. <https://doi.org/10.3390/nu11061261>
17. Chen, Y., Cui, W., Li, X., & Yang, H. (2021). Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 12, 761981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761981>
18. Cheng, F. S., Pan, D., Chang, B., Jiang, M., & Sang, L. X. (2020). Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World journal of clinical cases*, 8(8), 1361–1384. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1361>

19. Chung, C. H., Jung, W., Keum, H., Kim, T. W., & Jon, S. (2020). Nanoparticles Derived from the Natural Antioxidant Rosmarinic Acid Ameliorate Acute Inflammatory Bowel Disease. *ACS nano*, *14*(6), 6887–6896. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c01018>
20. Coqueiro, A. Y., Raizel, R., Bonvini, A., Tirapegui, J., & Rogero, M. M. (2019). Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *International journal of food sciences and nutrition*, *70*(1), 20–29. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1477123>
21. Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., & Francavilla, R. (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in immunology*, *12*, 578386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
22. Cuf. (2025). Doença Inflamatória do Intestino [Online]. Available: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-inflamatoria-do-intestino>, [Accessed 01Setembro]
23. Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007). Review: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *26*(6), 767–778. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>
24. Dai M, Li Y, Xu L, Wu D, Zhou Q, Li P, Gu Q (2021) A novel bacteriocin from *Lactobacillus pentosus* ZFM94 and its antibacterial mode of action. *Front Nutr* *8*:710862. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.710862>
25. 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 30 Agosto].

26. DiMattia, Z., et al. (2024). Efeito da suplementação com probióticos na permeabilidade intestinal e microbiota: uma revisão sistemática. *Microorganismos*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010001>
27. Długaszewska, J., Ratajczak, M., Kamińska, D., & Gajecka, M. (2019). Are dietary supplements containing plant-derived ingredients safe microbiologically?. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(2), 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.005>
28. Durazzo, A., Lucarini, M., & Santini, A. (2020). Nutraceuticals in Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(3), 370. <https://doi.org/10.3390/foods9030370>
29. Eindor-Abarbanel, A., Healey, G. R., & Jacobson, K. (2021). Therapeutic Advances in Gut Microbiome Modulation in Patients with Inflammatory Bowel Disease from Pediatrics to Adulthood. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12506. <https://doi.org/10.3390/ijms222212506>
30. El Hadad, J., Schreiner, P., Vavricka, S. R., & Greuter, T. (2024). The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 28(1), 27. <https://doi.org/10.1007/S40291-023-00678-7>
31. Fagundes, R. R., Boro, D., & Hooper, L. V. (2024). Beyond butyrate: microbial fiber metabolism supporting colonic epithelial homeostasis. *Trends in Microbiology*, 32(2), 178–189. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.07.014>
32. Fan, H., Du, J., Liu, X., Zheng, W. W., Zhuang, Z. H., Wang, C. D., & Gao, R. (2019). Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 30(8), 680–685. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18426>

33. FAO/WHO. (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting, pp.1-11.
34. Fathizadeh H, Pakdel F, Saffari M, Esmaeili DD, Momen-Heravi M, Dao S, Ganbarov K, Kafil HS (2021) Bacteriocins: recent advances in application as an antimicrobial alternative. *Curr Pharm Biotechnol.* <https://doi.org/10.2174/1389201022666210907121254>
35. Fennessy A, et al. Four-strain probiotic exerts a positive effect on irritable bowel syndrome symptoms occurring in inflammatory bowel diseases in absence of inflammation (train-IBD trial). *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.* 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40575360/>
36. Francavilla, R., Piccolo, M., Francavilla, A., Polimeno, L., Semeraro, F., Cristofori, F., Castellaneta, S., Barone, M., Indrio, F., Gobbetti, M., & De Angelis, M. (2019). Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(3), e117–e125. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001023>
37. Frances Spragge *et al.*, Microbiome diversity protects against pathogens by nutrient blocking. *Science* **382**, eadj3502(2023). DOI:10.1126/science.adj3502
38. Gasbarrini, G., Bonvicini, F. and Gramenzi, A. (2016). Probiotics History, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, pp.S116-S119.
39. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(1), 17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)

40. Ghasemian, A., Eslami, M., Shafiei, M., et al. (2018). Probiotics and their increasing importance in human health and infection control, *Reviews in Medical Microbiology*, 29, pp.153-158.
41. Ghyselinck J, et al. A four-strain probiotic supplement influences gut microbiota composition and reduces inflammation in patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320306323>
42. Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. M al. M. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 145(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
43. Gopalan S, Ganapathy S, Mitra M, et al. (October 01, 2023) Unique Properties of Yeast Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Narrative Review. *Cureus* 15(10): e46314. doi:10.7759/cureus.46314
44. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. (2019) 50:1146–58. doi: 10.1111/apt.15506
45. Guo, F., Cai, D., Li, Y., Gu, H., Qu, H., Zong, Q., Bao, W., Chen, A., & Liu, H. Y. (2021). How Early-Life Gut Microbiota Alteration Sets Trajectories for Health and Inflammatory Bowel Disease?. *Frontiers in nutrition*, 8, 690073. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.690073>
46. Guo J, et al. The development of probiotics and prebiotics therapy to treat ulcerative colitis. *Biosignaling and Pathways*. 2024. Disponível em: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-024-01611-z>

47. Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., & Testoni, P. A. (2000). *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(7), 1462–1464. <https://doi.org/10.1023/A:1005540614512>
48. Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B. Vitamin d therapy in adults with inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta analysis. *Inflamm Bowel Dis.* (2020) 26:1819–30. doi: 10.1093/ibd/izaa087
49. Hayee B, et al. Prolonging remission of ulcerative colitis with the probiotic Symprove. *Health Research Authority.* 2016. Disponível em: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/prolonging-remission-of-ulcerative-colitis-with-the-probiotic-symprove/>
50. Healey, G. R., Celiberto, L. S., Lee, S. M., & Jacobson, K. (2020). Fiber and Prebiotic Interventions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Role Does the Gut Microbiome Play?. *Nutrients*, 12(10), 3204. <https://doi.org/10.3390/nu12103204>
51. Helal, N. A., Eassa, H. A., Amer, A. M., Eltokhy, M. A., Edafiogho, I., & Nounou, M. I. (2019). Nutraceuticals' Novel Formulations: The Good, the Bad, the Unknown and Patents Involved. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 13(2), 105–156. <https://doi.org/10.2174/1872211313666190503112040>
52. Huang, X., Ai, F., Ji, C., Tu, P., Gao, Y., Wu, Y., Yan, F., & Yu, T. (2021). A Rapid Screening Method of Candidate Probiotics for Inflammatory Bowel Diseases and the Anti-inflammatory Effect of the Selected Strain *Bacillus smithii* XY1. *Frontiers in microbiology*, 12, 760385. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.760385>

53. Ihezor-Ejiofor, Z., Kaur, L., Gordon, M., Baines, P. A., Sinopoulou, V., & Akobeng, A. K. (2020). Probióticos para manutenção da remissão na colite ulcerativa. *O banco de dados Cochrane de revisões sistemáticas*, 3(3), CD007443. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007443.pub3>
54. Jadhav, A., Jagtap, S., Vyavahare, S., Sharbidre, A., & Kunchiraman, B. (2023). Reviewing the potential of probiotics, prebiotics and synbiotics: advancements in treatment of ulcerative colitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1268041. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1268041>
55. Jadhav P, Jiang Y, Jarr K, Layton C, Ashouri JF, Sinha SR. Efficacy of dietary supplements in inflammatory bowel disease and related autoimmune diseases. *Nutrients*. (2020) 12:2156. doi: 10.3390/nu12072156
56. Jakubczyk, D., Leszczyńska, K., & Górska, S. (2020). The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A Critical Review. *Nutrients*, 12(7), 1973. <https://doi.org/10.3390/nu12071973>
57. Jeong, D. Y., Kim, S., Son, M. J., Son, C. Y., Kim, J. Y., Kronbichler, A., Lee, K. H., & Shin, J. I. (2019). Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews*, 18(5), 439–454. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.002>
58. Jia, J., Wu, Y. B., Liu, S. W., Chen, W. J., Li, R. L., Bai, Y. L., & Hu, L. (2025). Eficácia e segurança de terapias não farmacológicas para o tratamento da doença inflamatória intestinal: uma meta-análise em rede. *Fronteiras na medicina*, 12, 1593483. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1593483>
59. Kaur, L., Gordon, M., Baines, P. A., Ihezor-Ejiofor, Z., Sinopoulou, V., & Akobeng, A. K. (2020). Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD005573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005573.pub3>

60. Kazmierczak-Siedlecka, K., Mierzejewska, M., Filip, R., & Daca, A. (2020). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in the maintenance of intestinal homeostasis: Mechanisms and clinical applications. *Nutrients*, 12(6), 1666. <https://doi.org/10.3390/nu12061666>
61. Khemayanto Hidayat, Lili Zhang, Hong Wei, Weiguo Zhang, Liqiang Qin, Yangwenshan Ou & Nan Li. (2025). *The effects of Lacticaseibacillus rhamnosus GG supplementation on gastrointestinal and respiratory outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food & Function.* <https://doi.org/10.1039/D5FO01780G>
62. Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J. H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
63. Kotla, N. G., & Rochev, Y. (2023). IBD disease-modifying therapies: insights from emerging therapeutics. *Trends in Molecular Medicine*, 29(3), 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.001>
64. Kotowska, M., Albrecht, P., Zawadzka, M., et al. (2005). *Saccharomyces boulardii* as adjuvant therapy in children with ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41(3), 341–346. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000162252.75415.09>
65. Lee, Y., Hu, S., Park, Y. K., & Lee, J. Y. (2019). Health Benefits of Carotenoids: A Role of Carotenoids in the Prevention of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Preventive nutrition and food science*, 24(2), 103–113. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.2.103>

66. Levine, A., Rhodes, J. M., Lindsay, J. O., Abreu, M. T., Kamm, M. A., Gibson, P. R., Gasche, C., Silverberg, M. S., Mahadevan, U., Boneh, R. S., Wine, E., Damas, O. M., Syme, G., Trakman, G. L., Yao, C. K., Stockhamer, S., Hammami, M. B., Garces, L. C., Rogler, G., Koutroubakis, I. E., ... Lewis, J. D. (2020). Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *18*(6), 1381–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.046>
67. Li, H., Christman, L. M., Li, R., & Gu, L. (2020). Synergic interactions between polyphenols and gut microbiota in mitigating inflammatory bowel diseases. *Food & function*, *11*(6), 4878–4891. <https://doi.org/10.1039/d0fo00713g>
68. Limketkai, B. N., Singla, M. B., Rodriguez, B., Veerappan, G. R., Betteridge, J. D., Ramos, M. A., Hutfless, S. M., & Brant, S. R. (2020). Levels of Vitamin D Are Low After Crohn's Disease Is Established But Not Before. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *18*(8), 1769–1776.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.034>
69. Liu, J., Tan, Y., Cheng, H., Zhang, D., Feng, W., & Peng, C. (2022). Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging and disease*, *13*(4), 1106–1126. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0104>
70. Lorentz, A., & Müller, L. (2022). Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Adulthood: A Systematic Review. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, *31*(1), 74–84. <https://doi.org/10.15403/jgld-3936>
71. Magro, F., Portela, F., Lago, P., Chagas, C., Moreira, F., Pereira, F., Rodrigues, B., Pedrosa, H., & Correia, L. (2022). Burden of Disease and Cost of Illness of Inflammatory Bowel Diseases in Portugal. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, *30*(4), 283–292. <https://doi.org/10.1159/000525206>

72. Manzoor, S., Wani, S. M., Ahmad Mir, S., & Rizwan, D. (2022). Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 96, 111602. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111602>
73. McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology*, 16(18), 2202–2222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2202>
74. Milajerdi, A., Ebrahimi-Daryani, N., Dieleman, L. A., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2021). Association of Dietary Fiber, Fruit, and Vegetable Consumption with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(3), 735–743. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa145>
75. Miguel, R. (2023, May 19). Dia Mundial da Doença Inflamatória Intestinal – O contributo do Serviço de Gastrenterologia do HFF no combate a esta doença. <https://Hff.Min-Saude.Pt/Dia-Mundial-Da-Doenca-Inflamatoria-Intestinal-o-Contributo-Do-Servico-de-Gastrenterologia-Do-Hff-No-Combate-a-Esta-Doenca/>.
76. Moens F, et al. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects in patients with diverticular disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851731830838X>
77. Mohajeri, M. H., Brummer, R. J. M., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European journal of nutrition*, 57(Suppl 1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>

78. Morais, Suelyne Rodrigues de, & Santana, Moema de Souza. (2023). EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS. *Acta Portuguesa de Nutrição*, (35), 18-23. Epub 28 de setembro de 2024. <https://doi.org/10.21011/apn.2023.3504>
79. Ohara, T.E., Hsiao, E.Y. Microbiota–neuroepithelial signalling across the gut–brain axis. *Nat Rev Microbiol* **23**, 371–384 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01136-9>
80. Pesce, M., Seguella, L., Del Re, A., Lu, J., Palenca, I., Corpetti, C., Rurgo, S., Sanseverino, W., Sarnelli, G., & Esposito, G. (2022). Next-Generation Probiotics for Inflammatory Bowel Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5466. <https://doi.org/10.3390/ijms23105466>
81. Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A. M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology direct*, 15(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>
82. PiLeJe. (n.d.). *Lactiplus VSL#3*. PiLeJe. Acedido a setembro 1, 2025, disponível em <https://www.pileje.pt/products/lactiplus-vsl3/>
83. Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., & Bonovas, S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3), 647–659.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
84. Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>

85. Puvvada, S. R., Luvsannyam, E., Patel, D., Hassan, Z., & Hamid, P. (2020). Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: Are We Back to Square One?. *Cureus*, *12*(9), e10247. <https://doi.org/10.7759/cureus.10247>
86. Qiu, P., Ishimoto, T., Fu, L., Zhang, J., Zhang, Z., & Liu, Y. (2022). The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *12*, 733992. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
87. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, *7*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
88. Rodrigues, A., Oliveira, M., Monteiro, C., et al. (2021). Saccharomyces boulardii and its postbiotics alleviate intestinal barrier dysfunction and inflammation in experimental models. *Nutrients*, *13*(10), 3492. <https://doi.org/10.3390/nu13103492>
89. Rosenberg, E. Diversidade de bactérias no intestino humano e sua contribuição para a unidade funcional dos holobiontes. *npj Biofilmes Microbiomas* **10**, 134 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00580-y>
90. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14;29(14):2078-2100. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2078. Erratum in: *World J Gastroenterol*. 2023 Sep 21;29(35):5178-5179. doi: 10.3748/wjg.v29.i35.5178. PMID: 37122604; PMCID: PMC10130969.

91. Rudrapal, M., Khairnar, S. J., Khan, J., Dukhyil, A. B., Ansari, M. A., Alomary, M. N., Alshabrm, F. M., Palai, S., Deb, P. K., & Devi, R. (2022). Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 806470. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470>
92. Ryma T, Arezki S, Imene S, Hayet R, Chafia T. Role of probiotics and their metabolites in inflammatory bowel diseases (IBDs). *Gastroenterology Insights*. (2021) 12:56–66. doi: 10.3390/gastroent12010006
93. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev*. 2021 Apr 7;79(5):599-614. doi: 10.1093/nutrit/nuaa013. PMID: 32447398; PMCID: PMC8579104.
94. Selvamani, S., Mehta, V., Ali El Enshasy, H., Thevarajoo, S., El Adawi, H., Zeini, I., Pham, K., Varzakas, T., & Abomoelak, B. (2022). Efficacy of Probiotics-Based Interventions as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Saudi journal of biological sciences*, *29*(5), 3546–3567. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.044>
95. Shah, S. C., & Itzkowitz, S. H. (2022). Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*, *162*(3), 715–730.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.035>
96. Shimizu, Y., Nakamura, K., Yoshii, A., Yokoi, Y., Kikuchi, M., Shinozaki, R., Nakamura, S., Ohira, S., Sugimoto, R., & Ayabe, T. (2020). Paneth cell α -defensin misfolding correlates with dysbiosis and ileitis in Crohn's disease model mice. *Life science alliance*, *3*(6), e201900592. <https://doi.org/10.26508/lsa.201900592>

97. Stojanov, S., Berlec, A., & Štrukelj, B. (2020). The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
98. Szajewska, H., Kołodziej, M., & Zalewski, B. M. (2020). Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(7), 678–688. <https://doi.org/10.1111/apt.15659>
99. Triantafyllidis, J. K., Tzouvala, M., & Triantafyllidi, E. (2020). Enteral Nutrition Supplemented with Transforming Growth Factor- β , Colostrum, Probiotics, and Other Nutritional Compounds in the Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 12(4), 1048. <https://doi.org/10.3390/nu12041048>
100. UL-250. (s.d.). *Disbiose intestinal, o que é e qual a sua importância na saúde?* UL-250. <https://ul250.com/disbiose-intestinal/>
101. UL-250. (s.d.). *Descubra o que são Probióticos.* UL-250. <https://ul250.com/probioticos/>
102. Vieira de Carvalho, R., & Lopes, A. I. (2020). Doença inflamatória intestinal: como funciona o tratamento nutricional? *Cadernos De Saúde*, 12(2), 12–19. <https://doi.org/10.34632/cadernosdesaude.2020.8197>
103. Wang, L., Wang, S., Zhang, Q., He, C., Fu, C., & Wei, Q. (2022). The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Molecular biomedicine*, 3(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00091-2>
104. WGO. (2021). Doença inflamatória intestinal [Online]. Available: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-portuguese>, [Accessed 01 Setembro].

105. Wieggers, C., Veerman, M. A., Brummer, R. J., & Larsen, O. F. A. (2022). Reviewing the state of the art of probiotics as clinical modalities for brain-gut-microbiota axis associated disorders. *Frontiers in microbiology*, *13*, 1053958. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1053958>
106. World Gastroenterology Organisation. (2023). *Global guidelines on probiotics and prebiotics*. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
107. Yadav, M. K., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K. K., & Tiwari, S. K. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied microbiology and biotechnology*, *106*(2), 505–521. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
108. Yan, F., & Polk, D. B. (2020). Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors-Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Frontiers in immunology*, *11*, 1428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01428>
109. You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., & Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in nutrition*, *9*, 1000517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>
110. Zanella, I., Paiardi, G., Di Lorenzo, D., & Biasiotto, G. (2020). Iron Absorption in Celiac Disease and Nutraceutical Effect of 7-Hydroxymatairesinol. Mini-Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(9), 2041. <https://doi.org/10.3390/molecules25092041>
111. Zhang J, et al. Probiotics in inflammatory bowel diseases: current status and future perspectives. *Frontiers in Medicine*. 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1620079/full>