

O USO TERAPÊUTICO DOS SIMBIÓTICOS

The therapeutic use of symbiotics

Aline Gamarra Taborda **FLESCH**, Aline Kirjner **POZIOMYCK**, Daniel De Carvalho **DAMIN**

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO – Introdução: Os alimentos funcionais são vistos como promotores de saúde e seu uso está associado à redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas e não-transmissíveis. Exemplos deles são os simbióticos. A associação de um (ou mais) probiótico com um (ou mais) prebiótico denomina-se simbiótico, sendo os prebióticos complementares e sinérgicos aos probióticos, apresentando assim um fator multiplicativo sobre suas ações isoladas. **Objetivo:** Verificar as evidências dos benefícios do uso de simbióticos no tratamento de situações clínicas e cirúrgicas. **Métodos:** Foram buscados no Pubmed/Medline os descritores: simbiótico, probiótico e prebiótico nos últimos 15 anos, sendo que do universo pesquisado foram selecionados 25 artigos utilizados como base de dados. **Resultados:** O uso do simbiótico pode promover aumento do número de bifidobactérias, controle glicêmico, redução da taxa de colesterol sanguíneo, balanceamento da microbiota intestinal que auxilia na redução da obstipação e/ou diarreia, melhora da permeabilidade intestinal e estimulação do sistema imunológico. As indicações clínicas destes produtos tem sido ampliada, com intuito de maximizar as funções fisiológicas individuais para possibilitar o incremento da saúde. Assim, com o interesse elevado no controle clínico e nutricional das doenças, muitos estudos já foram realizados comprovando a eficácia do uso de simbióticos na melhora e/ou prevenção de doenças diversas e/ou de sintomas gastrointestinais. **Conclusão:** Os simbióticos comportam-se de forma diferenciada e positiva nas mais variadas situações patológicas.

DESCRIPTORIOS - Simbiótico. Probiótico. Prebiótico.

Correspondência:

Aline Gamarra Taborda Flesch
E-mail: alinegamarrat@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 26/11/2013
Aceito para publicação: 13/05/2014

HEADINGS - Prebiotics. Probiotics. Symbiotics.

ABSTRACT – Introduction: Functional foods are health promoters and their use is associated with reduced risk of chronic degenerative and non-transmissible diseases. Examples are symbiotic. The association of one (or more) probiotic with a one (or more) prebiotic is called symbiotic, being the prebiotics complementary and probiotics synergistic, thus presenting a multiplicative factor on their individual actions. **Objective:** To assess the evidences on the benefits of the use of symbiotics in the treatment of clinical and surgical situations. **Methods:** The headings symbiotic, probiotic and prebiotic were searched in Pubmed/Medline in the last 15 years, and were selected 25 articles, used for database. **Results:** The use of symbiotic may promote an increase in the number of bifidobacteria, glycemic control, reduction of blood cholesterol, balancing the intestinal flora which aids in reducing constipation and/or diarrhea, improves intestinal permeability and stimulation of the immune system. Clinical indications for these products has been expanded, in order to maximize the individual's physiological functions to provide greater. So, with the high interest in the clinical and nutritional control of disease, many studies have been conducted demonstrating the effectiveness of using symbiotic in improving and/or preventing various and/or symptoms of gastrointestinal diseases. **Conclusion:** Symbiotic behave differently and positively in various pathological situations.

INTRODUÇÃO

A utilização de simbióticos tem sido amplamente estudada e se mostra alternativa promissora no uso combinado com antibióticos ou isoladamente. Reestabelecer o microambiente gastrintestinal melhora a absorção e aumenta a imunidade dos pacientes^{10,17}.

O uso de alimentos funcionais, particularmente os simbióticos, tem sido incrementado por meio da dietoterapia com a intenção de melhorar o estado de saúde de pacientes portadores de alguns tipos de câncer. É comum a ocorrência de alterações na composição da flora gastrointestinal humana que pode ser alterada por fatores ambientais e alimentares, favorecendo infecções perioperatórias^{9,12}. Os motivos pelos quais esses pacientes estão mais susceptíveis a infecções que outros pacientes cirúrgicos são multifatoriais. Entre eles, a translocação bacteriana é considerada a maior causa de infecção pós-operatória⁶.

Estudos demonstram que o tratamento com simbióticos pode ser boa estratégia na prevenção e diminuição das infecções pós-operatórias. A magnitude do efeito dos simbióticos depende do tipo de preparação e da concentração do microrganismo no composto^{6,15,24}.

O objetivo deste trabalho foi verificar as evidências dos benefícios do uso de simbióticos no tratamento de situações clínicas e cirúrgicas.

MÉTODO

Para a realização deste estudo foram buscados no Pubmed/Medline os seguintes descritores: simbiótico, probiótico e prebiótico nos últimos 15 anos, sendo que do universo pesquisado foram selecionados 25 artigos utilizados como base de dados.

RESULTADOS

Probióticos

A FAO/WHO caracteriza probióticos como sendo micro-organismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Dentre os efeitos benéficos pode-se destacar: alívio dos sintomas causados pela intolerância à lactose, tratamento de diarreias, diminuição do colesterol séricos, aumento da resposta imune e efeitos anticarcinogênicos¹⁹.

Rafter et al.¹⁴ sugerem vários mecanismos de ação. Explicitam como principais: o estímulo da resposta imune do hospedeiro (por aumentar a atividade fagocitária, a síntese de IgA e a ativação de linfócitos T e B); a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico; as alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos; a produção de compostos antimutagênicos no cólon (como o butirato); alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal; alteração das condições físico-químicas do cólon com diminuição do pH; e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro^{2,5,14,19}.

Os probióticos podem conter bactérias totalmente conhecidas e quantificadas ou, culturas bacterianas não definidas. *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium* e especialmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estão presentes em todas as culturas. Por outro lado, não se conhece ainda a composição ideal que melhor estimula as propriedades probióticas "in vivo". Produtos com culturas não definidas têm melhor ação probiótica que as culturas definidas^{4,9,17}.

Os lactobacilos são bactérias gram-positivas e anaeróbicas facultativas, predominantes no intestino delgado. Entre suas espécies pode-se citar os *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*¹³. Os lactobacilos inibem a proliferação de microrganismos não benéficos, pela competição com locais de ligação e nutrientes e produzem ácidos orgânicos, que reduzem o pH intestinal, retardando o crescimento de bactérias patogênicas¹². As bifidobactérias são anaeróbicas ou anaeróbicas estritas, normalmente predominantes no intestino grosso, e têm papel benéfico nos quadros de diarreia (Figura 1).

FIGURA 1 - Aplicabilidade dos microrganismos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* em situações clínicas

Cepa	Situação Clínica
<i>Lactobacillus casei</i>	- Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Prevenção de diarreia por <i>C. difficile</i> em adultos - Terapia adjuvante para erradicação de <i>H. pylori</i> - Complementa o crescimento do <i>Lactobacillus acidophilus</i> - Auxilia na digestão e redução à intolerância à lactose e constipação
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	- Prevenção da enterocolite necrosante em lactente pré- maturo - Prevenção de diarreia por <i>C. difficile</i> em adultos - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Tratamento da diarreia aguda infecciosa em crianças - Produz enzima lactase - Aumenta a imunidade
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	- Tratamento da diarreia aguda infecciosa em crianças - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em crianças - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Prevenção da diarreia nosocomial em crianças - Terapia adjuvante para erradicação de <i>H. pylori</i> - Alivia alguns sintomas da síndrome do intestino irritável
<i>Bifidobacterium Lactis</i>	- Prevenção da enterocolite necrosante em lactente pré- maturo - Prevenção de diarreia por <i>C. difficile</i> em adultos - Prevenção e manutenção da remissão na pouchit

Fonte: Adaptado de "Indicações baseada na evidência de probióticos e prebióticos em gastroenterologia"⁴

Prebióticos

O termo prebiótico foi empregado por Gibson e Roberfroid, em 1995, para designar "ingredientes nutricionais

não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde do seu hospedeiro"¹⁵. A principal ação deles é estimular o crescimento e/ou ativar o metabolismo de algum grupo de bactérias benéficas do trato intestinal. Desta maneira, os prebióticos agem intimamente relacionados aos probióticos como o "alimento" das bactérias probióticas^{3,13}.

Características gerais dos prebióticos

Não devem ser metabolizados ou absorvidos durante a sua passagem pelo trato digestivo superior; devem servir como substrato a uma ou mais bactérias intestinais benéficas (estas serão estimuladas a crescer e/ou tornarem-se metabolicamente ativas); possuem a capacidade de alterar a microflora intestinal de maneira favorável à saúde do hospedeiro; induzem efeitos benéficos sistêmicos ou na luz intestinal do hospedeiro.

Substâncias prebióticas

Alguns açúcares absorvíveis ou não, fibras, álcoois de açúcares e oligossacarídeos estão dentro deste conceito de prebióticos. Destes, os oligossacarídeos - cadeias curtas de polissacarídeos compostos de três a 10 açúcares simples ligados entre si, têm recebido mais atenção pelas inúmeras propriedades prebióticas atribuídas a eles^{13,23}.

Os frutoligosacarídeos são polissacarídeos que têm demonstrado bons efeitos prebióticos, "alimentando" seletivamente algumas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, desta maneira, reduzindo a quantidade de outras bactérias como *Bacteroides*, *Clostridium* e *Coliformes*^{3,23}.

Os prebióticos podem ser obtidos na forma natural em sementes e raízes de alguns vegetais como a chicória, cebola, alho, alcachofra, aspargo, cevada, centeio, grãos de soja, grão-de-bico e tremoço. Também, podem ser extraídos por cozimento ou através de ação enzimática ou alcoólica. Há, também, os oligossacarídeos sintéticos obtidos através da polimerização direta de alguns dissacarídeos da parede celular de leveduras ou fermentação de polissacarídeos. Os oligossacarídeos sintéticos têm apresentado melhores resultados como prebióticos e menos efeitos colaterais^{11,22,23}.

As substâncias prebióticas estimulam o crescimento de diversas bactérias intestinais benéficas, cujos metabólicos atuam também reduzindo o pH através do aumento da quantidade de ácidos orgânicos. Especula-se que os oligossacarídeos possam atuar também estimulando o sistema imune, através da redução indireta da translocação intestinal por patógenos, que determinariam infecções após atingir a corrente sanguínea^{13,23}.

Simbióticos

Simbióticos são compostos por micro-organismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, podem trazer benefícios à saúde do hospedeiro. São formados pela associação de um ou mais probióticos com um ou mais prebióticos. Os prebióticos são complementares e sinérgicos aos probióticos, apresentando assim fator multiplicador sobre suas ações isoladas¹. Essa combinação deve possibilitar a sobrevivência da bactéria probiótica no alimento e nas condições do meio gástrico. Possibilitando sua ação no intestino grosso, sendo que os efeitos desses ingredientes podem ser adicionados ou sinérgicos¹³.

Dentre as funções dos simbióticos a resistência aumentada das cepas contra patógenos é a melhor caracterizada. O emprego de culturas probióticas exclui microrganismos potencialmente patogênicos que têm o crescimento inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, propionato, butirato e acetato) e bacteriocinas, reforçando os mecanismos naturais de defesa do organismo. A modulação da microbiota intestinal pelos microrganismos

probióticos ocorre por meio do mecanismo denominado "exclusão competitiva" e as cepas que influenciam benéficamente nestes casos são *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Sacharomyces boulardii* e *Lactobacillus plantarum*⁸.

Outro fator clínico relevante é a barreira intestinal já que pacientes desnutridos costumam ter prejuízos no equilíbrio da barreira intestinal. A microflora intestinal é um dos importantes constituintes da barreira de defesa intestinal promovendo resposta imune local e em nível sistêmico, com intensa resposta inflamatória. O uso do simbiótico otimiza o sistema imunológico intestinal e favorece o controle da flora, diminuindo a incidência de infecções, devido aos probióticos aumentarem os linfócitos circulantes e citocinas, que estimulam a fagocitose. Os prebióticos por sua vez, aumentam a liberação de altos níveis de ácido láctico e promovem consequente redução do pH do cólon^{4,19}.

A ação de microrganismos, principalmente de bifidobactérias no trato digestório, influencia favoravelmente a quantidade, a biodisponibilidade e a digestibilidade de alguns nutrientes da dieta. Isso ocorre pela diminuição do pH intestinal ou pela presença do lactato de ferro no intestino ou ainda pela liberação, por bactérias lácticas, de diversas enzimas no lúmen intestinal que exercem efeitos sinérgicos sobre a digestão, aliviando sintomas de deficiência na absorção de vários nutrientes, entre os quais estão cálcio, magnésio e ferro, quadro comum em pacientes com pancreatite crônica¹⁸.

O uso de simbióticos leva ao aumento da absorção do cálcio e, provavelmente, o mecanismo desta otimização deve ser pelo aumento do pH intestinal e influência na absorção do fósforo e magnésio. O estímulo à absorção de cálcio ocorre quando substâncias prebióticas são fermentadas no cólon pela microbiota local, especialmente bifidobactérias, produzindo gases, ácidos orgânicos e ácidos graxos de cadeia curta. Esses ácidos graxos de cadeia curta são responsáveis pela diminuição do pH do lúmen intestinal, o que ocasiona aumento da concentração de minerais ionizados e como consequência há aumento na solubilidade do cálcio e subsequente estímulo à sua difusão passiva e ativa¹⁸.

Já o aumento da biodisponibilidade do ferro parece ser explicado pela diminuição do pH intestinal devido à presença dos produtos de fermentação (proponato, butirato e acetato) das bifidobactérias que ocasionam a solubilização dos minerais e de seus complexos previamente formados, aumentando a absorção de ferro solubilizado que é melhor absorvido pela borda em escova do enterócito²⁰.

Outras hipóteses para essa melhora na absorção de ferro podem ser levantadas, como a presença do lactato de ferro, derivado do ácido láctico produzido pelos probióticos, que é melhor absorvido pelas membranas celulares do que o ferro ionizado; o aumento da biodisponibilidade do ferro pode ainda estar correlacionado com o aumento da absorção de cálcio, que diminui a formação de complexos insolúveis entre esse mineral e o ferro; e ainda, o fato dos probióticos aumentarem do tempo de trânsito intestinal²⁰.

Em relação à presença de diarreia, espera-se que os simbióticos atuem com sua porção probiótica por excluir as bactérias patogênicas por meio da competição pelos sítios de ligação na mucosa intestinal, bem como impedindo a adesão das bactérias patogênicas à mucosa intestinal; e com sua porção prebiótica, com a ação dos FOS, por meio de mecanismo de ação seletiva, promovendo crescimento somente das bifidobactérias e com isso auxiliando no equilíbrio da microbiota intestinal¹⁸.

O efeito da inulina e da administração do FOS sobre a glicemia e a insulinemia ainda não foi definitivamente elucidado e os dados disponíveis a esse respeito são, algumas vezes, contraditórios, indicando que esses efeitos dependem da condição fisiológica como jejum ou estado pós-prandial ou presença do diabete. No entanto, o que estudos trazem em

comum é a observação que a inulina e os FOS influenciam na absorção de macronutrientes, especialmente de carboidratos, retardando o esvaziamento gástrico e/ou diminuindo o tempo de trânsito no intestino delgado⁸.

O uso do simbiótico, entre outros benefícios, pode promover aumento do número de bifidobactérias, controle glicêmico, redução da taxa de colesterol sanguíneo, balanceamento da microbiota intestinal saudável que auxilia na redução da obstipação e/ou diarreia, melhora da permeabilidade intestinal e estimulação do sistema imunológico²⁵.

Os simbióticos, portanto, proporcionam a ação conjunta de probióticos e prebióticos, podendo ser classificado como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante sua passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para a fermentação¹⁰.

Dose indicada para uso de simbiótico

Segundo o Regulamento Técnico de 2005 da ANVISA a porção probiótica de um simbiótico deve ter quantidade mínima viável na faixa de 10^8 a 10^9 UFC na recomendação diária do produto pronto para consumo. A concentração de células viáveis deve ser ajustada na preparação inicial, levando-se em conta a capacidade de sobrevivência de maneira a atingir o mínimo de 10^7 UFC do conteúdo intestinal²¹. Na Tabela 1 pode-se observar a dose recomendada (UFC) dos probióticos mais utilizados.

TABELA 1 - Doses recomendadas baseadas em evidências dos probióticos mais utilizados

Cepa	Dose
<i>Lactobacillus casei</i>	10^{10} ufc - 2x/dia
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10^9 - 10^{10} ufc - 1 a 3x/dia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	10^{10} - 10^{11} ufc - 2 x/dia
<i>Bifidobacterium lactis</i>	10^{10} ufc - 2x/dia

Fonte: Adaptado de "Indicações baseada na evidência de probióticos e prebióticos em gastroenterologia"¹²

Quanto à porção prebiótica, demonstrou-se que 10 g/dia de FOS constitui dose ideal e bem tolerada, mas que 4 g/dia de FOS ou inulina é o mínimo necessário para promover crescimento de bifidobactérias e, além disso, que o uso de 14 g/dia ou mais de inulina pode causar desconforto intestinal¹⁶. Alguns indivíduos podem vivenciar efeitos colaterais relacionados à ingestão dos probióticos devido à morte dos patógenos no ambiente intestinal, visto que eles liberam produtos celulares tóxicos ("die-off reaction"). Nesses casos, deve-se persistir no uso dos probióticos para que haja melhora dos sintomas. Percebe-se aumento discreto na produção de gases, desconforto abdominal e até mesmo, em raríssimas vezes, diarreia que resolve com o tempo^{2,4,12}.

CONCLUSÃO

Os simbióticos comportam-se de forma diferenciada e positiva nas mais variadas situações patológicas.

REFERÊNCIAS

- Bengmark S, Urbina JJ, O. Simbióticos: una nueva estrategia em el tratamiento de pacientes críticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20(2): 147-156.
- Delcenserie, V, et al., Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*, 2008. 10(1-2): p. 37-54.
- Denipote, F.G., E.B. Trindade, and R.C. Burini, Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq Gastroenterol*, 2010. 47(1): p. 93-8.

- 4 Fooks, L.J. and G.R. Gibson, Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*, 2002. 88 Suppl 1: p. S39-49.
- 5 Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005;135:2753-61.
- 6 Gianotti L. et al A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients *World J Gastroenterol* 2010 January 14; 16(2): 167-175.
- 7 Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition* 1995; 125: 1401-1412.
- 8 Gil A, Bengmark S. Control biológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2006; 21: 73-86.
- 9 Gillor, O., A. Etzion, and M.A. Riley, The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008. 81(4): p. 591-606.
- 10 Hord, N.G., Eukaryotic-microbiota crosstalk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Annu Rev Nutr*, 2008. 28: p. 215-31.
- 11 Horvat M, Krebs B, Potrc S, Ivanecz A, Kompan L. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 May;122 Suppl 2:26-30.
- 12 Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE). Guias práticos: Probióticos e Prebióticos, 2011. Disponível em http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_pt_2012.pdf
- 13 Park, J. and M.H. Floch, Probiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(1): 47-63.
- 14 Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:849-59.
- 15 Rayes, N., et al., Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*, 2007. 246(1): p. 36-41.
- 16 Roberfroid MB. Prebiotics and Probiotics: are they function foods? *American Journal Nutrition*. 2000; 71: 168-187.
- 17 Ruemmele, F.M., et al., Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. 48(2): 126-41.
- 18 Saad SMI. Probiótico e Prebiótico: o estado da arte. *Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006; 42: 01 – 16.
- 19 Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl) :1147S–51S.
- 20 Santos FL et al. Utilização de Probióticos na Redução da Anemia Ferropriva. *Diálogos & Ciências: Revista de Rede de Ensino da FTC*. 2008; 7 (2): 13-22.
- 21 Stefe CA, Alves MAR, Ribeiro RL. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos – Artigo de Revisão. *Revista Saúde e Ambiente*. 2008; 1 (3): 16-33.
- 22 Tanaka ,et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A prospective randomized controlled trial. *Surgery*. 2012 . Nov; 152(5) :832-42.
- 23 Usami M, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 May;35(3):317-28.
- 24 Van Santvoort HC et al. Probiotics in surgery. *Surgery*. 2008 Jan;143(1):1-7. Epub 2007 Nov 8.
- 25 Willian M, Mabel A, Alberto B. Probióticos, Prebióticos y Simbióticos en pacientes críticos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2006; 21:155-162.