



**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso Bacharel em Biomedicina**

**Amanda Gomes Sousa**

**Gustavo Bertin Brandão**

**Victoria Giulia Costa Pivoto**

**Código de Apresentação: TA-50**

**USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA  
UM AVANÇO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL**

**USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS:  
AN ADVANCE ON CONVENTIONAL TREATMENT**

**São Paulo**

**2024**



**Amanda Gomes Sousa**  
**Gustavo Bertin Brandão**  
**Victoria Giulia Costa Pivoto**

**USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA:  
UM AVANÇO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL**

**USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS:  
AN ADVANCE ON CONVENTIONAL TREATMENT**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa Dyana Alves Henriques, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo**  
**2024**



## SUMÁRIO

<b>Resumo.....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>Metodologia.....</b>	<b>6</b>
<b>Desenvolvimento.....</b>	<b>6</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>14</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>15</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>17</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>22</b>



## USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA: UM AVANÇO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL

Sousa de, Amanda Gomes; Brandão, Gustavo Bertin; Pivoto, Victoria Giulia Costa; Henriques, Dyana Alves.

### 1. RESUMO

A rinite é uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo, com dois tipos principais: Rinite Alérgica (RA) e Rinite Não Alérgica (NAR). A rinite alérgica afeta cerca de 500 milhões de pessoas globalmente, com um aumento nos casos ao longo dos anos, assim gerando altos custos anuais por paciente. Atualmente, o controle da rinite alérgica envolve a identificação e manejo dos sintomas com o uso de anti-histamínicos e corticosteroides. Os dados de estudos refletem a preocupação com o aumento dos casos de rinite alérgica e a qualidade de vida das pessoas que convivem com a doença. Por isso, se faz urgente mais pesquisas e investimentos em tratamentos eficazes. A subnotificação da doença também é apontada como um obstáculo, dificultando a visibilidade do número de diagnósticos. Nesse sentido, é fundamental o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que sejam mais eficazes para os pacientes afetados. Em suma, a rinite alérgica deve ser encarada com seriedade e responsabilidade, uma vez que mesmo não sendo considerada infecciosa e com gravidades mais severas, é notável o impacto social e na saúde do paciente. Deste modo, por meio do PubMed, foi realizada uma busca de artigos clínicos publicados a partir de 2018, envolvendo o uso de probióticos modulando a microbiota intestinal. Com isso, constata-se que o uso de *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp tem potencial terapêutico ou complementar aos tratamentos convencionais.



## 2. ABSTRACT

Rhinitis is one of the most prevalent chronic diseases in the world, with two main types: Allergic Rhinitis (AR) and Non-Allergic Rhinitis (NAR). Allergic rhinitis affects around 500 million people globally, with an increase in cases over the years, thus generating high annual costs per patient. Currently, the management of allergic rhinitis involves the identification and management of symptoms with the use of antihistamines and corticosteroids. The data from the studies reflects the concern about the increase in cases of allergic rhinitis and the quality of life of people living with the disease. More research and investment in effective treatments is therefore urgently needed. Under-reporting of the disease is also pointed out as an obstacle, making it difficult to see the number of diagnoses. In this sense, it is essential to develop therapeutic strategies that are more effective for affected patients. In short, allergic rhinitis must be taken seriously and responsibly, since even though it is not considered infectious and its severity is more severe, the social and health impact on the patient is notable. Thus, a PubMed search was carried out for clinical articles published from 2018 onwards, involving the use of probiotics to modulate the intestinal microbiota. This shows that the use of *Lactobacillus* spp and *Bifidobacterium* spp has therapeutic potential or complements conventional treatments.

**3. PALAVRAS-CHAVE:** rinite alérgica, probióticos, corticosteroides, anti-histamínicos, microbiota.



#### 4. INTRODUÇÃO

Mundialmente, a rinite está entre as doenças crônicas mais prevalentes, apresentando-se na forma de Rinite Alérgica (RA) e Não Alérgica (NAR)<sup>1</sup>. Estima-se que globalmente quase 500 milhões de indivíduos tenham RA, com um número crescente de casos<sup>2</sup>. Portanto, é importante entender quais os mecanismos celulares e quais alternativas de tratamento podem ser utilizadas. De acordo com a Organização Mundial da Alergia (WAO), até 2020 aproximadamente 30% da população dos Estados Unidos possui RA, ainda assim é uma doença subnotificada e que gera um custo anual por paciente de aproximadamente US\$108 a US\$1.010,62<sup>3</sup>.

No Brasil, relatou-se diminuição de 10% na prevalência de rinite entre 2011 e 2018. Afunilando a análise, na cidade de São Paulo, um estudo baseando-se em dados demográficos do censo de 2010, determinou prevalência da doença de 20,6%. O mesmo foi elaborado com 759 pacientes com RA, seguindo as classificações do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) com critério de inclusão os resultados de IgE positiva para aeroalérgenos e a presença de sintomas nasais no ano da pesquisa<sup>4</sup>.

Quanto a manifestação, classificam-se: NAR, desencadeada por mudanças de temperatura, irritantes químicos, fumaça, entre outros. Os pacientes submetem-se a testes diagnósticos e não são identificados antígenos desencadeantes de crises alérgicas<sup>5</sup>. Como subdivisão da NAR, existe a rinite infecciosa, causada por vírus ou bactérias. A rinite vasomotora, ocasionada por odores fortes e estresse emocional. A rinite medicamentosa é provocada pelo uso excessivo e prolongado de descongestionantes, resultando em inflamação crônica da mucosa nasal. Por fim, a mais comum, a RA, caracterizada pela reação do sistema imunológico (SI) à aeroalérgenos<sup>5</sup>.

Para controlar a gravidade e a ocorrência das crises de RA, recomenda-se evitar exposição ao alérgeno desencadeante, tratamento farmacológico, imunoterapia e intervenção cirúrgica<sup>6</sup>. Majoritariamente, indica-se o uso de anti-histamínicos e corticosteroides, por via oral ou nasal<sup>7</sup>. Entretanto, estes apresentam limitações. Deste modo, o uso de probióticos que



modulam a microbiota intestinal, vem sendo amplamente estudado como um possível tratamento para a RA.

## **5. OBJETIVO**

Comparar os resultados relacionados a melhora de pacientes que receberam o tratamento convencional para rinite e aqueles que receberam o tratamento utilizando probióticos. Além disso, identificar quais combinações de micro-organismos demonstraram melhores resultados no tratamento da RA.

## **6. METODOLOGIA**

Foi utilizado o site de artigos PubMed para levantamento de dados confiáveis. Assim, foi realizada uma triagem dos que foram publicados entre 01.01.2018 até a data atual, garantindo informações atualizadas. A fim de refinar a busca, foi feito um filtro de estudos que visam seus testes e resultados ao utilizar *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp, seja combinado com um método de tratamento convencional, utilizado de maneira singular ou combinando as duas espécies previamente mencionadas.

## **7. DESENVOLVIMENTO**

### **7.1 DESENCADEAMENTO DA CRISE DE RA**

O processo de ativação de crise de RA inicia-se com a alteração dos receptores de superfície das células TCD4+ quando interagem com alérgenos expostos por MHC classe II nas células apresentadoras de antígenos (APC). As diferenciadas em Th2, são responsáveis pelas crises de RA que ativam a produção de IL-4 estimulando a produção de Imunoglobulinas E (IgE) pela célula B <sup>7</sup>. O desencadeamento da crise de RA deve-se à ação da IgE em receptores tetraméricos presentes em mastócitos e basófilos, principalmente os alojados em mucosas,



estimulando uma cascata de sinalização <sup>8,9</sup>. Uma delas, leva à degranulação e liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas.

A fase inicial da crise ocorre imediatamente após a exposição ao alérgeno <sup>10</sup>. A histamina se liga aos receptores H1 resultando em sintomas característicos: rinorreia, espirros, coceira e congestão nasal <sup>11</sup> devido ao aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso e maior expressão de moléculas de adesão.

Na fase tardia, a congestão nasal prevalece devido a infiltração de basófilos, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos na mucosa nasal. O mastócito, está intimamente relacionado com a sustentação da crise, acarretando a cronicidade. Isso ocorre pois a histamina e fatores liberados (IL-3, IL-5, GM-CSF e IL-13) pela degranulação da célula desempenham papel primordial no recrutamento de mais linfócitos Th2 <sup>12</sup>.

Ademais, os leucotrienos cisteinil são excitados e ativam os eosinófilos responsáveis pela progressão dos sintomas. Além disso, o eosinófilo libera também mediadores pró-inflamatórios, proteínas catiônicas, peroxidase de eosinófilos e leucotrienos que sustentam a crise <sup>13</sup>. Como resposta, o nariz se torna hiperresponsivo à uma nova exposição ao alérgeno <sup>14</sup>.

## **7.2 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS**

Tratando-se de anti-histamínicos, estes fármacos realizam ação antagonista à histamina, proteína produzida a partir da L-histidina, responsável pela ligação nos receptores H1,H2,H3,H4, todos metabotrópicos. Suas ações estão associadas a efeitos como neurotransmissão, contração do músculo liso, permeabilidade vascular, secreção de ácido gástrico, funções basófilas e efeitos observados no sistema respiratório.

O receptor H1 é o principal alvo dos anti-histamínicos, apesar de não se ligarem no mesmo sítio que a histamina <sup>6</sup>. Muito se estudou a respeito da interação destes fármacos com o receptor e mesmo apontando efeitos benéficos no tratamento das crises de RA,



constantemente se destaca o malefício do uso frequente do tratamento convencional. Os anti-histamínicos apresentam propriedades sedativas, principalmente os de primeira geração. Ademais, essa propriedade oferece risco na operação de máquinas, rendimento cognitivo nas atividades cotidianas, tonturas entre outros sintomas significativos.

Já os corticosteroides são utilizados em crises agudas de RA. Geralmente recomenda-se o uso em até no máximo três semanas. Assim, em períodos superiores deve ser feita avaliação de risco-benefício devido aos prejuízos que o uso dessa categoria podem causar <sup>15</sup>. Dentre as reações adversas são listadas: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiperglicemia, mudanças físicas como “moon face”, obesidade e imunossupressão <sup>16</sup>. Deste modo, é necessário o estudo de outras terapêuticas para a RA, que não somente tratam os sintomas, mas que possam tratar as causas.

Os descongestionantes podem ser usados para alívio sintomático rápido, mas seu uso a longo prazo é limitado devido a possíveis reações adversas ou rinite medicamentosa. Já a imunoterapia específica é uma opção injetável ou sublingual para pacientes com sintomas graves e persistentes. Envolve a administração gradual de doses de alérgenos, assim dessensibilizando o SI.

ENFOQUE TERAPÊUTICO INICIAL DA RA			
ENFOQUE TERAPÊUTICO INICIAL DA RA			
0 A 6	7 A 12	13 A 18	19 A 24
			CORTICOSTEROÍDE SISTÊMICO
	CORTICOSTEROÍDE TÓPICO NA METADE DA DOSE CROMOGLICATO DISSÓDICO	CORTICÓIDE TÓPICO DOSE PLENA	
	IMUNOTERAPIA		
ANTI-HISTAMÍNICO SISTÊMICO OU TÓPICO/ DESCONGESTIONANTE SISTÊMICO <- 1 MÊS -> CIRURGIA HIGIENE AMBIENTAL			

Figura 1. Enfoque terapêutico inicial da RA. Contempla uma escala de 0-24 em níveis terapêuticos, associando qual o melhor direcionamento a depender do paciente.



### 7.3 REGULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL (MI) FRENTE A RA

A MI auxilia equilibrando a resposta imunológica, prevenindo a ativação excessiva de células T e a produção de IgE. Ademais, auxilia na produção de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), influenciando a resposta inflamatória. Esses metabólitos podem ajudar a manter a integridade da mucosa e barreira intestinal e a regular a função imune assim prevenindo a translocação de alérgenos e patógenos para o SI, reduzindo a inflamação<sup>13</sup>.

Estudos sugerem que a disbiose pode contribuir com o desenvolvimento ou exacerbação de condições alérgicas. Portanto, manter uma MI saudável demonstra benefício para a regulação das respostas alérgicas<sup>17</sup>.

Sabe-se que, pacientes com RA possuem uma diversidade de microbiota com aumento de Bacteroidetes e níveis mais baixos de Actinobactérias e Proteobactérias do que os não portadores de RA<sup>18</sup>. Conforme a imagem abaixo, além da reduzida variedade na microbiota, há uma diminuição de IL-32 e IFN gama, bem como o aumento de IL-4, IL-5 e IL-13, contribuindo para que ocorra um desequilíbrio Th1/Th2, mecanismo correlacionado à MI.

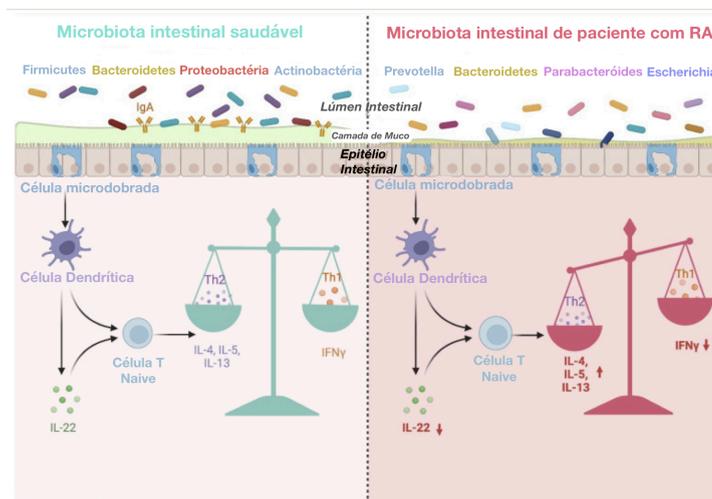


Figura 2: Comparação entre a microbiota intestinal de um indivíduo saudável (não portador de RA) e microbiota intestinal de paciente com RA. Observa-se alteração nas expressões celulares e o notório desequilíbrio Th1/Th2.



Assim, uma possível alternativa para melhorar essa condição, é o uso de probióticos com abordagem na MI. Isso devido a modulação do SI através da produção de citocinas estimuladoras de Th1 dominante em pacientes alérgicos, modulando o desequilíbrio Th1/Th2. Os probióticos também podem agir induzindo a síntese de imunoglobulinas em soro e secreções respiratórias<sup>19</sup>.

#### **7.4 USO DE PROBIÓTICOS NA RA**

Segundo a Organização para Alimentação e Agricultura/Organização Mundial da Saúde, os probióticos são microrganismos vivos não patogênicos que visam a homeostase, melhorando a resposta imunológica. Geralmente são bactérias do ácido lático que alteraram a composição e/ou as atividades metabólicas da MI, modulando o SI benéficamente para a saúde. Os probióticos atuam também na redução do pH intestinal, diminuição da colonização, invasão por organismos patogênicos e modificação da resposta imunológica do hospedeiro<sup>20</sup>.

Conseqüentemente, o número de bactérias nocivas resistentes a um ambiente ácido diminui e as bactérias benéficas proliferam-se, equilibrando a MI. Eles consistem em levedura *Saccharomyces boulardii* ou bactérias, como os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e são regulamentados como suplementos dietéticos e alimentos. Estes gêneros visam prevenir recorrências alérgicas, aliviar a gravidade dos sintomas e melhorar a qualidade de vida de pacientes com RA<sup>20</sup>.

Os probióticos são processados diretamente pelas células dendríticas (DCs) do lúmen intestinal. As DCs intestinais ativam células T naive de CD8+/CD4+. A resposta imune Th1 é caracterizada pela produção de interferon (IFN)- $\gamma$  e está envolvida na imunidade mediada por células. A resposta imune Th2 inclui liberação de interleucinas (IL-4, IL-5), induzindo assim imunidade humoral. A resposta imune Th17 caracteriza-se pela produção de IL-17. A indução de Tregs libera IL-10 ou fator transformador de crescimento (TGF)- $\beta$ . Além disso, os probióticos induzem a maturação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulina A (IgA). As células epiteliais intestinais liberam citocinas e quimiocinas, criando um microambiente na lâmina própria do intestino que permite a expansão clonal de



linfócitos B para produzir IgA. As IgA migram através do epitélio para a camada de muco, onde controlam a adesão bacteriana ao tecido hospedeiro <sup>19</sup>.

## **7.5 EFEITOS EXERCIDOS PELAS BACTÉRIAS PROBIÓTICAS**

Os *Lactobacillus* spp. estimulam células reguladoras de células T a produzir TGF- $\beta$ , IL-10 e IL-8, aumentar os níveis de IL-6 secretada em um Toll-like receptor 2 (TLR2), induzindo assim a expansão clonal de todos os linfócitos B produtoras de IgA, estimulando a expressão do receptor de manose macrófago CD206, inibe a expressão de Janus quinase (JAK) e fator nuclear kappa - intensificador de cadeia leve de genes de linfócitos B ativadas (NF-KB), aumentar a liberação de IL-12p70 e IL-4, reduzir a expressão de TLR e aumentar as expressões de CD40 e CD80, degradar a proteína 10 indutível por IFN- $\gamma$  da quimiocina pró-inflamatória (IP-10), aumenta a expressão de TLR-9 favorece a expressão da proteína 3 do receptor semelhante ao domínio oligomérico de ligação a nucleotídeos (NLRP3), cisteína proteinase -1 (Caspase-1) e IL-18 <sup>21</sup>.

Já o *Bifidobacterium* spp pode inibir a expressão dos genes JAK e NF-KB, favorecer a superexpressão de IL-10 e TGF- $\beta$ , estimulando a produção de IgA, favorecer a diferenciação de células Treg, aumentar o total de linfócitos T auxiliares (CD4+) e ativados (CD25+) e células NK, reduzir a expressão de CD19 em linfócitos B, induzir a produção de proteína quimioatraente de monócitos 1 e TNF- $\alpha$  através da estimulação de TLR-9, aumentar o número de células T reguladoras Foxp3(+) e a liberação de CCL20, CCL22, CXCL10 e CXCL11 <sup>21</sup>.

## **7.6 ESTUDOS CLÍNICOS COM *LACTOBACILLUS* SPP E *BIFIDOBACTERIUM* SPP**

Em pacientes com RA, os probióticos podem ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota nasal, reduzindo a inflamação e melhorando a resposta imunológica. Estudos sugerem que certas cepas probióticas podem diminuir a gravidade dos sintomas alérgicos.



Em 2019, um estudo de Ahmed et al, utilizou *Lactobacillus paracasei* (LP-33), como dose única diária de  $2 \times 10^9$  UFC em um grupo de 106 crianças e em outro grupo da mesma quantidade de crianças, administrada a cetirizina (2,5mg <2 anos e 5mg para crianças de 2-5 anos), durante 6 semanas. Após esse período, observou-se que as crianças obtiveram efeito semelhante ao da cetirizina, quando se analisa a melhora dos sintomas da RA <sup>22</sup>. Com isso, pode-se afirmar que estatisticamente, não houve diferença entre a eficácia dos dois tratamentos. Apesar disso, o benefício relevante do probiótico é a ausência dos efeitos adversos que são observados no uso da cetirizina, como por exemplo a sedação. Ainda deve-se elucidar os mecanismos completos da ação dos probióticos. Entretanto, o estudo sugere que a eficácia se deve à indução da resposta Th1, suprimindo a Th2 <sup>23</sup>.

No ano de 2020, outro estudo controlado randomizado e multicêntrico <sup>24</sup>, na Coreia do Sul, foi realizado em 95 pacientes de 19 a 65 anos, sendo critério de inclusão, sintomas por 2 anos consecutivos e testes cutâneos de alergia com pápulas de iguais ou maiores que 3mm para alérgenos recorrentes em casos de RA. Foram combinadas as cepas *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus plantarum* (probiótico NVP-1703), onde foram administrados  $10 \times 10^{10}$  UFC/dia (2g/pacote de bastão) por 4 semanas. Neste estudo, foi observado que a combinação dos probióticos mencionados acima, levou as Tregs a liberar IL-10 e um alívio significativo da rinorreia, congestão nasal e espirros, em comparação ao grupo controle (placebo - maltodextrina). Ademais, reduzir a secreção de IL-4, IL-5, IL-13, IgE específica de alérgeno diminuindo ativação de mastócitos, eosinófilos e células Th2 Nenhum evento adverso foi observado. Deste modo, conclui-se que esta combinação pode ser uma opção para tratamento <sup>25</sup>.

Em 2021, foi analisada uma série de estudos acerca do tema, dentre eles com um grupo de crianças que realizou o uso concomitante de levocetirizina (5mg) e *L. paracasei* (LP HF.A 00232;  $5 \times 10^9$  UFC/cápsula). O grupo controle utilizou apenas o anti-histamínico. Foi observado um efeito sinérgico do probiótico com a levocetirizina, trazendo alívio nos sintomas respiratórios da RA quando analisado o Questionário de Qualidade de Vida em Rinoconjuntivite Pediátrica (PRQLQ). Esse efeito suporta a hipótese de utilizar o probiótico também como medicamento complementar ao convencional da RA <sup>26</sup>. Observou-se, no grupo que usou concomitantemente o anti-histamínico e probiótico, a diminuição de 56% na



necessidade da levocetirizina. Em termos de mecanismo de ação, *L. paracasei* demonstrou ser um bom indutor de IL-12, responsável na indução de Th1 e repressor de IL-4, responsável por Th2. Ressalta-se que a capacidade de sobrevivência da bactéria no trato gastrointestinal é de suma importância para exercer suas ações sobre o sistema imunológico, *L. paracasei* pode ser encontrado em fezes de humanos quando administrado em forma de leite fermentado<sup>27</sup>.

Já no ano de 2022, uma revisão abordou um estudo que durou 5 semanas onde 425 indivíduos adultos foram divididos em dois grupos. O primeiro teve administração de *L. paracasei* (LP-33) e também loratadina (10mg). Já o grupo controle recebeu apenas o anti-histamínico na mesma dosagem. Como critério de inclusão, todos teriam que testar positivo no teste cutâneo, ou IgE positiva para pólen de gramíneas. Após 5 semanas, todos os pacientes do grupo dos probióticos apresentaram melhora na pontuação global da Qualidade de Vida da Rinite (RQLQ). Apesar de não terem sido relatadas melhorias quanto aos sintomas nasais, os sintomas oculares demonstraram melhora significativa. O estudo indica que esses gêneros podem afetar a resposta inflamatória e melhorar os sintomas. Isso pode ser feito afetando a microbiota intestinal e a resposta imune<sup>25</sup>.

## **7.7 EFEITOS COLATERAIS DOS PROBIÓTICOS**

Avaliar os malefícios a longo prazo de um probiótico é complexo pois sua composição pode variar, o modo de fabricação, a dose, a susceptibilidade do paciente dentre diversos fatores<sup>28</sup>.

Ordinariamente, há poucos estudos que documentam eventos adversos relacionados ao uso de probióticos quando comparados com disseminação e exacerbação do uso dos mesmos. Os poucos casos relatados referem-se a pacientes com condições médicas pré-existentes<sup>29,30</sup>.

Uma vez que os microrganismos utilizados como probióticos não são patogênicos, é complexo identificar propriedades das estirpes que possam estar relacionadas com riscos para a saúde. Adicionalmente, um estudo retrospectivo mostrou que o número de casos de



bacteremia lactobacilos não aumentou após o início do uso de *Lactobacillus* spp. na Finlândia<sup>31,32</sup>.

Já foi demonstrado que a suplementação de probióticos em pessoas idosas (> 69 anos) resultou não apenas no aumento de bactérias intestinais potencialmente benéficas, como as bifidobactérias, mas também em uma ativação elevada da resposta imunitária inespecífica<sup>33</sup>. Não está elucidado se a ativação das células imunológicas observadas após a suplementação de probióticos se sustenta ou se os efeitos destas intervenções de curto prazo diminuem com o tempo. Uma indicação de que os efeitos diminuem com o tempo foi obtida por um estudo em ratos com *Lactobacillus reuteri*<sup>34</sup>. Essa única cepa bacteriana induziu a ativação de células epiteliais mesmo na presença de uma microbiota complexa. Notavelmente, este efeito foi apenas transitório, sugerindo que a ativação inicial fazia parte de um mecanismo de adaptação. A ativação observada do sistema imunitário pelos probióticos pode muito bem ser devida a mecanismos semelhantes que precedem a tolerância à respectiva estirpe bacteriana.

## 8. RESULTADOS

Com base nas pesquisas e estudos descritas acima, a combinação de probióticos tem se mostrado eficiente e segura para ser utilizada amenizando os sintomas da RA, seja de maneira complementar ou tratamento principal da doença alérgica.

## 9. DISCUSSÃO

A associação dos gêneros *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp tem um grande potencial para lidar com a RA e oferece um caminho para métodos alternativos de tratamento. Para garantir que o produto tenha benefícios amplamente confirmados, sendo seguro e que seja eficaz para os pacientes com RA, mais estudos devem ser realizados antes de sua adoção clínica. Adicionalmente, é de se considerar a realização de estudos envolvendo indivíduos de diferentes faixas etárias, para que se compare os resultados. Isso porque, muitos



estudos analisados envolvem crianças, possivelmente pelo fato da consolidação da microbiota ainda em processo nos primeiros anos de vida.

A partir da revisão realizada, também é possível evidenciar a necessidade de estudos englobando o uso de probióticos para tratamento da RA em bebês nascidos por cesariana e parto vaginal. Isso porque os nascidos de parto normal apresentam maior concentração de *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. espécies responsáveis por manter o equilíbrio Th1/Th2 ao diminuir a secreção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e TNF-alfa, além de inibir a secreção de IgE<sup>35,36,37</sup>.

O lançamento de um produto farmacêutico contendo uma associação de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. oferece uma alternativa promissora para o tratamento da RA, particularmente para pacientes que não respondem bem aos tratamentos tradicionais, que buscam métodos complementares ou que sofrem com os efeitos adversos.

Tanto *Lactobacillus* spp quanto *Bifidobacterium* spp. beneficiam a resposta imune e a inflamação relacionada à RA. O *Lactobacillus* spp. está relacionado à diminuição dos sintomas alérgicos por meio da promoção de um equilíbrio imunológico mais favorável, enquanto o *Bifidobacterium* spp. regula a microbiota intestinal, que está envolvida na resposta inflamatória sistêmica. A combinação desses probióticos pode aumentar esses benefícios, criando uma terapia sinérgica.

## 10. CONCLUSÃO

O estudo sistemático sobre a RA e os métodos alternativos de tratamento *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. destaca o potencial crescente desses probióticos para o tratamento da condição. A pesquisa atual indica que os probióticos podem melhorar a resposta imune e reduzir os sintomas da RA sem efeitos adversos significativos.

Os estudos evidenciam que esses gêneros podem reduzir a inflamação nasal e melhorar os sintomas alérgicos. Isso pode ser feito pela regulação da microbiota intestinal e a mediação de respostas imunes.



Para estabelecer diretrizes claras para o uso desses probióticos na prática clínica, a revisão enfatiza a necessidade de mais ensaios clínicos controlados e com maior tempo de duração. Com isso, é possível concluir que a combinação desses probióticos têm significativo potencial para servir como uma terapia alternativa ou complementar para RA.



## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopez-Santamarina A, Gonzalez EG, Lamas A, Mondragon A del C, Regal P, Miranda JM. Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. Foods [Internet]. 2021 Apr 1;10(4):701. evolution. Clinical and Translational Allergy [Internet]. 2022 Mar 11;12(3):e12130. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967272/>
2. Luciano. Rhinitis - In-Depth Review - Sullivan A, Kushnir NM (Updated 2020) [Internet]. World Allergy Organization. Available from: <https://www.worldallergy.org/component/content/article/rhinitis-in-depth-review-sullivan-a-kushnir-nm-updated-2020?catid=16&Itemid=101>
3. Bongiovanni G [UNIFESP. Prevalência da rinite alérgica na população adulta da cidade de São Paulo. repositoriounifespbr [Internet]. 2023 Sep 5; Available from: <https://repositorio.unifesp.br/items/79cddb1b-2630-48ab-8cf9-d6b26e978e50>
4. Ferreira De Mello J, Olavo J, Fabiana M, Rocha M. Rinite Alérgica e Não-alérgica Capítulo 42 RINITE ALÉRGICA [Internet]. Available from: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1334661251rinite.pdf>
5. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/4/701/htm>
6. Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2019 Jan 8;20(1):213. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337346/pdf/ijms-20-00213.pdf>
7. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. Journal of Clinical Medicine. 2021 Jul 19;10(14):3183.



8. The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch. *Cell* [Internet]. 2013 Oct 10;155(2):285–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741301088X>
9. Sin B, Togias A. Pathophysiology of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011 Mar 1;8(1):106–14.
10. BUGEON L, DALLMAN MARGARET J. Costimulation of T Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000 Oct;162(supplement\_3):S164–8.
11. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*. 2018 Aug 13;9(1873).
12. Sherman WB. The uses and abuses of antihistamine drugs. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* [Internet]. 1951 May 1;27(5):309–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14830956/>
13. Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2023 Jun 23];8(1):1–30. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01344-4>
14. GELFAND E. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Nov;114:S135–8.
15. Mion O de G, Mello JF de, Dutra DL, Andrade NA de, Almeida WL de C, Anselmo-Lima WT, et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2017 Mar;83(2):215–27.
16. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care* [Internet]. 2018 May 24;63(6):655–70. Available from: <https://rc.rcjournal.com/content/63/6/655>



17. Huang J, Zhang J, Wang X, Jin Z, Zhang P, Su H, et al. Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition*. 2022 Feb 22;9.
18. Liu X, Tao J, Li J, Cao X, Li Y, Gao X, et al. Dysbiosis of Fecal Microbiota in Allergic Rhinitis Patients. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020 Apr 27;34(5):650–60.
19. Luis Máiz Carro. Probióticos en INFECCIONES RESPIRATORIAS. *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2023 Oct 1;5(4):100283–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10684386/>
20. Kaczynska A, Klosinska M, Chmiel P, Janeczek K, Emeryk A. The Crosstalk between the Gut Microbiota Composition and the Clinical Course of Allergic Rhinitis: The Use of Probiotics, Prebiotics and Bacterial Lysates in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Nutrients*. 2022 Oct 16;14(20):4328.
21. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells* [Internet]. 2023 Jan 2;12(1):184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9818925/>
22. Ahmed M, Billoo AG, Iqbal K. Efficacy of probiotic in perennial allergic rhinitis under five year children: A randomized controlled trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019 Oct 5;35(6).
23. MASUDA S, YAMAGUCHI H, KUROKAWA T, SHIRAKAMI T, TSUJI R, NISHIMURA I. Immunomodulatory effect of halophilic lactic acid bacterium *Tetragenococcus halophilus* Th221 from soy sauce moromi grown in high-salt medium. *International Journal of Food Microbiology*. 2008 Feb 10;121(3):245–52.
24. Kang MG, Han SW, Kang HR, Hong SJ, Kim DH, Choi JH. Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial. *Nutrients*. 2020 May 15;12(5):1427.
25. Luo C, Peng S, Li M, Ao X, Liu Z. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 19;13.



26. Steiner NC, Lorentz A. Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology* [Internet]. 2021;182(9):807–18. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/515352>
27. Tiihonen K, Suomalainen T, Tynkkynen S, Rautonen N. Effect of prebiotic supplementation on a probiotic bacteria mixture: comparison between a rat model and clinical trials. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2008 Apr 1;99(4):826–31. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effect-of-prebiotic-supplementation-on-a-probiotic-bacteria-mixture-comparison-between-a-rat-model-and-clinical-trials/6072468B7F488E4B7E30150A4D1BB658>
28. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, Heimbach JT, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes* [Internet]. 2010 May;1(3):164–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023597/>
29. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* [Internet]. 2005 Jan 1;24(1):31–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599646/>
30. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006 Jun 1;83(6):1256–64.
31. Vesterlund S, Vankerckhoven V, Saxelin M, Goossens H, Salminen S, Ouwehand AC. Safety assessment of Lactobacillus strains: Presence of putative risk factors in faecal, blood and probiotic isolates. *International Journal of Food Microbiology*. 2007 May;116(3):325–31.
32. Salminen Minna K, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. Lactobacillus Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of



- Lactobacillus rhamnosusGG in Finland. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Nov 15;35(10):1155–60.
33. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. *Journal of Clinical Immunology* [Internet]. 2001;21(4):264–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1010979225018>
34. Hoffmann M, Rath E, HölzlwimmerG, Quintanilla-Martinez L, Loach D, Tannock G, et al. Lactobacillus reuteri 100-23 Transiently Activates Intestinal Epithelial Cells of Mice That Have a Complex Microbiota during Early Stages of Colonization. *The Journal of Nutrition*. 2008 Sep 1;138(9):1684–91.
35. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Acquisition of Microbiota According to the Type of birth: an Integrative Review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [Internet]. 2021;29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8294792/>
36. Pang W, Jiang Y, Li A, Zhang J, Chen M, Hu L, et al. Bacteroides thetaiotaomicron Ameliorates Experimental Allergic Airway Inflammation via Activation of ICOS+Tregs and Inhibition of Th2 Response. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 1];12. Available from: [https://journals.scholarsportal.info/details/16643224/v12inone/nfp\\_btateaiaiootr.xml](https://journals.scholarsportal.info/details/16643224/v12inone/nfp_btateaiaiootr.xml)
37. Steiner NC, Lorentz A. Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology* [Internet]. 2021;182(9):807–18. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/515352>



## 12. AGRADECIMENTOS

Eu, Amanda, deixo meu profundo agradecimento aos meus pais por serem uma base sólida sobre a qual pude construir sonhos e alcançar muitos deles. Agradeço o amor, suporte incondicional, incentivo e paciência nos momentos turbulentos dessa jornada. Agradeço à minha família, por me proporcionar momentos de leveza em meio a vários de incerteza e pela fé inabalável na minha capacidade de alcançar meus objetivos. Ao meu grupo, Gustavo e Victoria, agradeço o árduo trabalho na elaboração desse trabalho o qual podemos nos orgulhar, além da amizade intensificada neste ano de desafios que vencemos juntos. À Dyana, orientadora, sou grata pelas discussões acerca do projeto e confiança no nosso potencial. Aos professores, agradeço pelos desafios propostos, pela insistência e zelo durante minha trajetória. Serei eternamente grata pois vocês me aproximaram da formanda que sou hoje e a profissional que busco ser!

Eu, Victoria, agradeço de todo meu coração aos meus pais, que, sob muito Sol, me fizeram chegar até aqui com sombra e água fresca e não hesitaram em tornar este sonho possível. Agradeço imensamente aos meus colegas de TCC, Amanda e Gustavo, por toda parceria, dedicação e entusiasmo com este projeto. Com vocês, esse processo pôde ficar mais leve e interessante. Ademais, agradeço à nossa orientadora, Dyana, por toda paciência, empatia e tempo dedicado a este trabalho. Obrigada por compartilhar sua sabedoria conosco. Agradeço ao meu namorado, que, do começo ao fim desta jornada, sempre esteve comigo. Obrigada por todo carinho, apoio e por ser a calma em meio a tempestade e sempre acreditar em mim. Aos meus amigos e colegas de curso, agradeço pela companhia, pelos laços e as conexões criadas, os levarei sempre comigo. Ao Centro Universitário São Camilo, por todos estes anos de aprendizado, conquistas e crescimento.

Eu, Gustavo, agradeço imensamente aos meus pais que me proporcionaram todo o amor e suporte necessário para que eu possa alcançar todos os meus objetivos e grandes sonhos. Além disso, agradeço profundamente à minha irmã, que sempre me deu todo apoio em todas as situações possíveis. Ademais, agradeço aos meus melhores amigos Bruno e Stefanny que sempre estiveram ao meu lado, me distraindo em todos os momentos difíceis do processo. Não posso deixar de agradecer às minhas colegas de faculdade e de TCC, Amanda e Victoria,



que foram dois pilares extremamente importantes para a conclusão deste trabalho. Agradeço à nossa orientadora, Dyana, que esteve conosco em todo o processo, dando auxílio, suporte e compartilhando toda sua experiência e sabedoria. Por fim, mas não menos importante aos meus colegas de curso e ao Centro Universitário São Camilo, por me proporcionar todo o conhecimento necessário para o meu futuro, desenvolvimento e crescimento.