

USO DE PROBIÓTICO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Carolina Holanda Ipiranga de Souza Dantas (1); Edcleide Oliveira dos Santos Olinto (1);
Maria Teresa de Araújo Bastos Pereira (2); Paula de Freitas Brandão (3); Ana Cláudia Vieira
Gomes (4)

*Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC) – Complexo de Pediatria Arlinda Marques
carolinahisd@hotmail.com*

Resumo: A Doença Inflamatória Intestinal (DII) caracteriza-se por uma inflamação severa do trato gastrointestinal (TGI), sendo a Doença de Crohn (DC) um dos subtipos dessa doença. Esta pode atingir qualquer parte do TGI de forma segmentar e transmural. Tem sido apontado como terapêutica na DC o uso de probióticos, visto que estes podem promover o equilíbrio da microbiota intestinal. O objetivo desse estudo foi realizar uma atualização, sobre o uso de probióticos na terapia nutricional em todas as fases da DC. O estudo consiste em uma revisão bibliográfica, nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, dos últimos 8 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, das atualidades acerca do tema. Apesar de haver um número crescente de estudos focados na utilidade de probióticos estes apresentam limitações, quanto a heterogeneidade do modelo de estudo. Foram encontrados trabalhos utilizando cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* e *Butyricoccus pullicaecorum*. A terapêutica nutricional compõe o tratamento da DC e apesar dos benefícios comprovados dos probióticos na saúde do trato gastrointestinal, neutralizando o processo inflamatório, promovendo a estabilização da microbiota, excluindo patógenos, aumentando a degradação de antígenos e reduzindo a secreção de mediadores inflamatórios, os protocolos clínicos, a diretriz nacional e as diretrizes Europeias afirmam que não é possível incluir e recomendar o uso deste imunomodulador como componente da terapia nutricional na DC, em crianças ou adultos, independente da fase da doença. Assim, faz-se necessário mais estudos com um maior controle metodológico para tentar comprovar a eficácia e do uso de probióticos na DC.

Palavras-chave: Doença de Crohn, probióticos, trato gastrointestinal.

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é caracterizada por uma inflamação severa do trato gastrointestinal (TGI), principalmente intestino delgado e/ou intestino grosso, sendo Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) os dois subtipos dessa enfermidade. Ambas são doenças crônicas, que se diferenciam pela localização da inflamação, manifestações clínicas e pelas alterações que causam à parede intestinal. A Colite Ulcerativa é limitada ao intestino grosso (ceco, cólon e reto) afetando a mucosa de maneira contínua e sem atingir outras camadas do epitélio. Já a Doença de Crohn pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal (boca até o ânus), é segmentar, ou seja, de maneira descontínua, em que partes do TGI, estão saudáveis e outras inflamadas, além de ser transmural, atingindo todas as camadas do epitélio (AVELINE, 2016).

A etiologia das DII permanece desconhecida, mas tudo leva a crer que resulta da desregulação do sistema imunitário inato e adaptativo contra as bactérias e seus produtos no lúmen intestinal, em um indivíduo geneticamente suscetível de desenvolvê-las (RIBEIRO, 2016). A industrialização e a ocidentalização são os principais responsáveis pelo crescimento da doença em regiões antes ditas como de baixa prevalência, além disso a prevalência pode estar aumentando em função do aumento dos diagnósticos precoces e o longo tempo de duração da doença (AVELINE, 2016). O Brasil ainda é considerado um país de baixa prevalência de DII, apesar de um aumento significativo nos registros dessas doenças na literatura brasileira e, nos últimos 20 anos, a DC geralmente tem excedido a RCU nas taxas de incidência (ARANTES et al, 2017).

Em países desenvolvidos a prevalência e a incidência de DC situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000, respectivamente (BRASIL, 2017). Observa-se que a incidência de DC elevou-se de 1–3 por 100.000 pessoas para 3–4 por 100.000 pessoas nas áreas urbanas mais desenvolvidas do Brasil. Com relação à prevalência da Doença de Crohn, são observadas maiores taxas em indivíduos com idade entre 15 e 30 anos, sendo mais acentuada nas mulheres. A DC vem aumentando na população infantil, de maneira lenta e progressiva. A doença, em geral se inicia entre os doze e dezoito anos de idade, e tem seu pico de incidência ao redor dos vinte anos (LIBÂNIO et al., 2017).

Considerando a forma de apresentação da doença de Crohn, ela pode ser classificada de acordo com a presença ou não de estenose e/ou fistula (PROTÁSIO et al., 2018). Quanto as fases da doença, ela pode se apresentar na fase aguda, que é o período ativo dos sintomas ou em fase de remissão, quando as complicações se amenizam e se busca a manutenção desse estado (RIBEIRO, 2016). As consequências mais graves da DC incluem o aparecimento de fístulas em direção a outras alças intestinais, bexiga urinária, vagina ou região perianal, abscessos abdominais ou peritonite e estenose ou obstrução intestinal (ROMANO; ERRANTE, 2016).

Na DC as lesões podem sofrer processo inflamatório e assim levar à desnutrição do paciente, não só pela velocidade com que a doença evolui, mas também pelos problemas como anorexia, má absorção de nutrientes, estresse oxidativo, aumento das necessidades nutricionais e uso de medicamentos. Cerca de 70 a 80% dos pacientes perdem peso durante a doença, levando a algum grau de comprometimento nutricional, e em média 23% dos pacientes ambulatoriais e 85% dos hospitalizados apresentam desnutrição (LIBÂNIO et al, 2017). A gravidade da desnutrição na DII é

influenciada pela atividade, duração e extensão da enfermidade e pela magnitude da resposta inflamatória que impulsiona o catabolismo e a anorexia (FORBES et al., 2017).

O tratamento da DC é definido de acordo com a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. (BRASIL, 2017). A nutrição Enteral Exclusiva (NEE) parece levar e manter a remissão, sendo utilizada como primeira linha de tratamento em alguns locais do mundo, pelo seu impacto mais positivo na permeabilidade intestinal. Também tem sido apontado como terapêutica, particularmente na DC, o uso de probióticos. Este tem sido estudado como uma possível forma de promover o equilíbrio da microbiota intestinal, e contribuir com a terapia medicamentosa para promover e manter a remissão da doença (LIBÂNIO et al., 2017).

No ano 2001, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação junto com a Organização Mundial da Saúde definiram o termo “probiótico”, como “microrganismos vivos que quando administrados em quantidade adequada conferem efeitos benéficos à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2001).

A microbiota compreende o conjunto de microrganismos comensais encontrados num organismo, que podem estabelecer relações simbióticas e/ou patogênicas. As comunidades microbióticas que colonizam o intestino denomina-se microbiota intestinal. A microbiota fecal e da mucosa intestinal de doentes com DII são diferentes de indivíduos sem a doença, acrescentado ainda que estas microbiotas são diferentes tanto na fase passiva como ativa da doença (RIBEIRO, 2016). Em pessoas saudáveis há a prevalência de bactérias como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, já na mucosa de pacientes com DII há um quadro de disbiose, em que há uma prevalência de bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* e *Mycobacterium avium paratuberculosis* (AVELINE, 2016).

Os probióticos atuam excluindo as bactérias patogênicas a partir da secreção de substâncias antimicrobianas, além de aumentarem a produção intestinal de citocinas anti-inflamatórias como Interleucina 10 (IL-10) enquanto diminuem as pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e Interleucina 8 (IL-8) (AVELINE, 2016).

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo realizar uma atualização, a partir da revisão da literatura, sobre o uso de probióticos na terapia nutricional em todas as fases da DC.

Metodologia

Este trabalho foi realizado a partir de pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs. Foram pesquisados trabalhos pertinentes ao objetivo desse estudo, publicados entre 2010 a 2018, com idiomas em língua portuguesa, espanhola e inglesa. Foram localizados artigos, monografias, guidelines e protocolos terapêuticos que citaram no título palavras relacionadas ao tema, totalizando 29 estudos. Após seleção e triagem por relevância em relação à pesquisa foram totalizados 24 estudos. Os descritores utilizados para a busca foram: “Doença de Crohn, probióticos e doença inflamatória intestinal”, todos com idiomas em português, inglês e espanhol.

Resultado e discussão

As proporções da microbiota intestinal variam entre indivíduos, ocorrendo mudanças significativas, de acordo com a idade (entre o 1 e 2 anos começa a aproximar-se a do adulto), a dieta, fatores genéticos, ambiente e estado de saúde. As bactérias encontradas no lúmen intestinal mantêm associações com o hospedeiro, desempenhando um papel na função imunitária da mucosa, mantendo a homeostasia do epitélio intestinal, a integridade epitelial da barreira, a absorção e metabolização de nutrientes. Em condições normais, o hospedeiro e os micróbios estabelecem uma relação simbiótica, entretanto, podem ocorrer alterações da microbiota normal (qualitativas e quantitativas), que resultam em efeitos negativos para o hospedeiro. Quando isso ocorre é chamado de disbiose e isto pode levar à inflamação e lesão do tecido da mucosa, gerando infecção, bem como pode estar relacionado com o surgimento do câncer de cólon-retal, síndrome do intestino irritável e das DIIs, inclusive da DC (RIBEIRO, 2016; LIBÂNIO et al., 2017).

A legislação brasileira para alimentos funcionais ainda é principiante. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as bactérias aprovadas para uso em produtos probióticos são: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* Shirota, *L. rhamnosus*, *L. defens*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium animalis*, *B. bifidum*, *B. longum* e *Enterococcus faecium*.

Atualmente, os probióticos mais estudados incluem cepas de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. Os probióticos podem neutralizar o processo inflamatório, promovendo a normalização e estabilização da microbiota intestinal e

a exclusão de patógenos, aumentar a degradação de antígenos enterais e reduzir a secreção de mediadores inflamatórios. No entanto, os estudos são escassos, os resultados são vagos e as evidências de eficácia são insuficientes (PUEYO; MACH, 2013).

Os lactobacilos e as bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e nocivas, estimulam as funções imunológicas, ajudam na digestão e absorção dos ingredientes e minerais dos alimentos e contribuem para a síntese de vitaminas, equilíbrio da microbiota intestinal (bactérias patogênicas e benéficas) e na relação desta com o hospedeiro (LIBÂNIO et al., 2017).

A dieta pode influenciar na microbiota. Tal afirmativa foi reforçada por um estudo que examinou amostras de fezes, comparando a microbiota de crianças europeias (CE), com dieta ocidental (rica em gordura e açúcar e pobre em fibras) com a de crianças de uma vila rural na África (CA), com alimentação baseada em cereais, vegetais e pobre em gordura. Mais de 94% dos micro-organismos encontrados nas fezes de ambos os grupos eram dos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*; a diferença estava na proporção. O grupo CA continha maiores concentrações de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* em comparação com o grupo CE, mostrando que o tipo de alimentação pode moldar o microbioma (FILIPPO et al., 2010). Com relação à típica dieta ocidental, Aveline (2016) mencionou um estudo realizado no Japão, o qual sugeriu que a ocidentalização da dieta oriental asiática, tradicionalmente composta por cereais, peixes e legumes, está associada com o aumento da incidência de DC, mostrando que o alto consumo de proteína animal, gordura e açúcar são fortes fatores de risco.

A suplementação com probióticos tem sido amplamente estudada, visto que eles podem exercer funções relevantes em condições de estresse oxidativo e inflamatório, a partir da redução de mediadores inflamatórios por serem responsáveis por atuar em vias de sinalização celular e terem a capacidade de alterar o padrão de expressão de alguns genes (LATVALA et al., 2011).

Apesar do número crescente de estudos focados na utilidade de probióticos, bem como de prebióticos (hidratos de carbono não digeríveis que são fermentados no cólon, estimulando o crescimento de bactérias entéricas endógenas com caráter protetor) e simbióticos (combinação de probióticos e prebióticos em um único produto com o intuito de obter efeitos sinérgicos), esses estudos apresentam limitações variadas, como o tamanho da amostra, a duração dos estudos, a individualidade dos participantes e o desconhecimento do perfil de segurança destes substratos. Outra limitação

importante é a dificuldade de comparar os estudos entre si pela qualidade dos mesmos e pela heterogeneidade das preparações, populações estudadas e resultados avaliados (RIBEIRO, 2016).

No estudo de Meijer e Dieleman (2011), quando foi comparado o tratamento da DC, com o probiótico *Saccharomyces boulardii* e o tratamento com o anti-inflamatório mesalazina (grupo controle), foi observado que o grupo ao qual foi administrado o probiótico exibiu um tempo de remissão maior quando comparado ao grupo controle, mostrando a eficiência do probiótico no tratamento da doença.

Em pacientes com DC são observadas alterações estruturais nos componentes proteicos formadores da via paracelular, chamados junções firmes ou Tight Junctions (TJs) culminando em aumento da permeabilidade. De acordo com Ringel (2012), dietas enriquecidas com probióticos além de atuarem nas TJ, influenciam o sistema imune a aumentar os níveis de produção e secreção de imunoglobulina A para camada de muco, evitando a colonização bacteriana no epitélio.

Em 2015, um estudo randomizado, duplo cego analisou a ação de probióticos, na microbiota de pacientes com DII. Foram analisados 210 indivíduos em período de remissão da doença, sendo 198 com RCU e 22 com DC divididos em grupo A, intervenção, (n=105) e grupo B, placebo, (n=105) e além disso, 95 voluntários saudáveis, sem histórico de DII, representando o grupo controle. Os grupos A e B receberam iogurtes de 250g com 1,5% de gordura por 8 semanas, no qual, o iogurte do grupo A continha 106CFU (500mg) de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* em cada grama de iogurte. Para avaliar a composição da microbiota pré e pós da intervenção, foram coletadas amostras de fezes de todos os participantes. Ao analisar os resultados, os autores encontraram aumento significativo no número de *Lactobacillus*, *bifidobacterium* e *bacteroidetes* nas fezes do grupo A em relação ao grupo B e uma semelhança no número ao comparar as fezes do grupo A com as do grupo controle. Isso ocorreu, provavelmente, pela ingestão de iogurte probiótico pelo grupo A. Assim, estes autores sugerem ser esta uma alternativa terapêutica, para pacientes com DII (SHADNOUSH et al., 2015).

No estudo de Eeckhaut et al. (2013) foi avaliada a presença de *Butyricicoccus pullicaecorum* em fezes de pacientes com DC e de pessoas saudáveis e o efeito da administração oral dessa bactéria em suprimir a inflamação em modelos de ratos Wistar induzidos a ter colite. Foram coletadas fezes de indivíduos saudáveis (n = 88) e com DC (n = 51), sendo desses 24 em fase ativa e 27 em remissão e

foi observado que o número de bactérias *Butyricoccus* foi maior nos pacientes em remissão comparado aos de fase ativa da doença e menor que os indivíduos saudáveis, que apresentaram o número maior de *Butyricoccus* em relação a todos os grupos. Na parte do estudo que diz respeito aos ratos Wistar, estes foram randomizados e divididos em três grupos de dez animais cada, o grupo colite intervenção, o colite placebo e o grupo controle. Desses, somente no grupo intervenção foram administrados 100mg de *Butyricoccus pullicaecorum* por sete dias. Ao realizar as análises, foi identificado efeito anti-inflamatório no grupo intervenção pela redução de peso do cólon comparado com o cólon inflamado do grupo colite placebo, além de recuperação da estrutura do epitélio intestinal. Também no grupo tratado teve redução das citocinas inflamatórias a níveis comparáveis com o grupo controle. Com esses achados, os autores sugerem que o potencial benéfico do *Butyricoccus pullicaecorum* pode reduzir a severidade da inflamação em pacientes com DC.

Também analisando *Butyricoccus pullicaecorum*, um estudo realizado por Geirnaert (2014) avaliou se tal cepa seria tolerada em ambientes ácidos como o estômago e se seria capaz de exercer papel anti-inflamatório no intestino. Então, avaliaram atividade desta cepa *in vitro*, em pH 2 e 3, (simulando o ambiente estomacal) e pH 6,5 (simulando o ambiente intestinal). O *Butyricoccus pullicaecorum* se manteve metabolicamente ativo em ambos os locais, com produção de butirato ao atingir o intestino. Esse foi um dos primeiros estudos a analisar a tolerância metabólica dessa cepa que parece ter um grande potencial para o tratamento de DII como RCU e DC.

São poucos os probióticos estudados no tratamento da DC na fase de remissão. *Lactobacillus rhamnosus GG* é um dos poucos que foram estudados e mesmo assim apresentou resultados contraditórios. Segundo Ribeiro (2016) foi encontrado um estudo que sugeriu melhora clínica e da função de barreira e permeabilidade intestinal em crianças com DC leve a moderada, já outro estudo não revelou nenhum benefício na remissão ou manutenção da remissão medicamente induzida na DC.

De acordo com Pueyo e Mach (2013), probióticos e prebióticos têm sido propostos como terapia para induzir a remissão na fase ativa da DC em pacientes pediátricos, assim como para manter a remissão e/ou evitar a recidiva através de sua interação com a microbiota intestinal. Diferentes estudos mostram que probióticos e prebióticos podem exercer uma ação competitiva com a flora comensal e patogênica, influenciando a resposta imune. Todavia, os dados não são consistentes, podendo ser consequência de diferenças no

estudo, nas técnicas utilizadas, na fase da doença, na sua localização e na população de controle utilizada.

Oliveira (2012) afirmou que os pré e probióticos colaboram no tratamento da DII agindo principalmente como auxiliares na terapia de manutenção. Os probióticos apresentam um efeito positivo na imunidade intestinal, produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), amenizam a intolerância à lactose, controlam a diarreia aguda, melhoram a atividade da doença e previnem as recaídas da DII. Entretanto, estudos acerca do papel dos probióticos na DC foram considerados decepcionantes, concluindo-se que não há respaldo que sugira que os probióticos apresentem benefícios para a manutenção da remissão na DC. Assim, não existem provas concretas do efeito destes imunomoduladores na DII.

Segundo Ribeiro (2016) foi testada a possível utilidade de *Saccharomyces boulardii* associada a mesalazina na manutenção de remissão na DC, tendo sido esta combinação associada a um menor número de recaídas em comparação aos doentes que recebiam apenas mesalazina. Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa. O *Lactobacillus johnsonii* LA1 também foi alvo de interesse, entretanto não foi encontrada associação positiva demonstrando a ineficácia deste probiótico na manutenção de remissão de DC. Dessa forma, os probióticos não são recomendados na manutenção da remissão da DC.

Na revisão bibliográfica de Ghouri et al. (2014), também foi observado que nenhum dos estudos com probióticos utilizados nos pacientes com DC demonstrou qualquer efeito relevante sobre a remissão endoscópica ou na atividade dessa doença. Concluindo-se que não há evidências que afirmem que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na DC.

Foi encontrado em um estudo com 165 indivíduos, maiores de 18 anos, que estavam em remissão da DC há, no mínimo, quatro semanas e foram submetidos a intervenção com *Saccharomyces boulardii* na remissão da doença. O estudo durou 52 semanas e todos os participantes interromperam o tratamento medicamentoso 12 semanas antes da intervenção. O grupo intervenção (n=84) recebeu cápsulas de *Saccharomyces boulardii* 1g, uma vez ao dia, enquanto que o outro grupo (n=79) recebeu um preparado de 1g (placebo), uma vez ao dia e foram acompanhados a cada 12 semanas para avaliar a percentagem de recidiva. Ao final do estudo, 47,5% indivíduos do grupo intervenção apresentaram recidiva da DC contra 53,2% do grupo placebo. Os autores concluíram que a administração de *Saccharomyces boulardii* falhou em mostrar eficácia na remissão no período de estudo (BOURREILLE et al., 2013).

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da DC do Ministério da Saúde descreveu o tratamento da DC como algo complexo, exigindo intervenções clínicas, nutricionais e cirúrgicas em alguns casos. O tratamento clínico utiliza aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores, com o objetivo de induzir a remissão clínica, melhorar a qualidade de vida e manter a remissão. Já tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. Quanto ao uso de probióticos, no momento, não há evidências para a sua indicação terapêutica (BRASIL, 2017). Segundo Pueyo e Mach (2013) o tratamento nutricional primário consiste na administração de uma fórmula enteral durante um período não inferior a 6-8 semanas como opção terapêutica para a indução de remissão clínica da DC em pacientes pediátricos.

Um inquérito sistemático indicou que os probióticos eram, em geral, ineficazes na DC ativa. Nenhum estudo clínico randomizado foi realizado usando probióticos como tratamento de indução em DC pediátrica. Conforme indicado nas recentes diretrizes da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)/The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) sobre DC na pediatria, os probióticos também não são recomendados para manutenção da remissão (RUEMMELE et al., 2014). É possível que outros probióticos que não os estudados ou doses otimizadas e com outros períodos de tratamento possam ter efeitos mais úteis, mas o cenário científico atual recomenda que esses não devem ser indicados.

Floch, et al. (2015) também afirmaram que os probióticos provavelmente são ineficazes na prevenção da recorrência em pacientes com DC. Embora algumas alegações positivas sejam feitas, como alguns dados positivos em relação ao uso de *Lactobacillus GG* na manutenção da remissão em crianças com DC, nenhum benefício inequívoco pode ser afirmado, sendo, portanto, não recomendado probióticos na terapêutica atualmente (FORBES et al., 2017).

Estudos de alta qualidade sobre o efeito dos probióticos nas DII em pediatria são limitados, com apenas três estudos clínicos randomizados, dois acerca da RCU e um sobre DC. Algumas extrapolações podem ser feitas a partir de dados da população adulta, porém estes têm aplicabilidade limitada na população pediátrica. Assim, as diretrizes atuais de DC em pediatria, assim como as diretrizes da ECCO para adultos e a revisão da Cochrane concordam que não há benefício significativo do uso de probióticos para reduzir o risco de

recidiva em comparação com a terapia atual utilizada na manutenção da DC (MIELE et al., 2018).

Conclusão

Sabe-se que a terapêutica nutricional compõe o tratamento convencional para a DC, entretanto, apesar dos benefícios comprovados dos probióticos na saúde do trato gastrointestinal, ainda não é possível incluir e recomendar com segurança o uso deste imunomodulador como componente da terapia nutricional na DC, nem para população pediátrica nem adulta, em nenhuma fase dessa doença. Assim, faz-se necessário mais estudos com um maior controle metodológico para tentar comprovar a eficácia e a infalibilidade do uso de probióticos na DC.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Alimentos. Disponível em: <<https://bit.ly/2GERcca>> ACESSADO: 17 de maio de 2018.

ARANTES, J. A. V.; SANTOS, C. H. M.; DELFINO, B. M.; SILVA, B. A.; SOUZA, R. M. M. SOUZA, T. M. M.; FLÁVIO, I. D.; FERREIRA, C.G.; CRUZ, S.B.G. Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease. **Journal of Coloproctology**, Rio de Janeiro, v. 37, n.4, p. 273-278, 2017.

AVELINE, V.A. **Uso De Probióticos Para Manutenção Da Fase De Remissão Em Pacientes Com Doença De Crohn**, Porto Alegre: UFRGS, 2016.

BOURREILLE, A.; CADIOT, G.; LE DREAU, G.; LAHARIE, D.; BEAUGERIE, L.; DUPAS, J.L.; MARTEAU, P.; RAMPAL, P.; MOYSE, D.; SALEH, A.; LE GUERN, M.E.; GALMICHE, J.P.; FLORABEST STUDY GROUP. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 11, p. 982 – 987. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria conjunta número 14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 2017.

EECKHAUT, V.; MACHIELS, K.; PERRIER, C.; ROMERO, C.; MAES, S.; FLAHOU, B.; STEPPE, M.; HAESBROUCK, F.; SAS, B.; DUCATELLE, R.; VERMEIRE, S.; IMMERSEEL, F.V. Butyricococcus pullicaecorum in inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 62, p. 1745-1752, 2013.

FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; PAOLA, M.; RAMAZZOTTI, M.; POULLET, J.B.; MASSART, S.; COLLINI, S.; PIERACCINI, G.; LIONETTI, P. Impact of diet in shaping gut

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 107, p. 14691–14696, 2010.

FLOCH, M.H.; WALKER, WA.; SANDERS, M.E.; NIEUWDORP, M.; KIM, A.S.; BRENNER, D.A.; QAMAR, A.A.; MILOH, T.A.; GUARINO, A.; GUSLANDI, M.; DIELEMAN, L.A.; RINGEL, Y.; QUIGLEY, E.M.; BRANDT, L.J. Recommendations for probiotic use 2015 update: proceedings and consensus opinion. **Journal of Clinical Gastroenterology**. V.49, s.1, p. 69-73, 2015.

Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canadá, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf> ACESSADO: 17 de maio 2018.

FORBES, A.; ESCHER, J.; HEBUTERNE, X.; KŁEK, S.; KRZANARIC, Z.; SCHNEIDER, S.; SHAMIR, R.; STARDELOVA, K.; WIERDSMA, N.; WISKIN, A. E.; BISCHOFF, S.C. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease, **Clinical Nutrition**. V. 36, p. 321-347, 2017.

GEIRNAERT, A. STEYAERT, A.; EECKHAUT, V.; DEBRUYNE, B.; ARENDS, J.B.; VAN IMMERSEEL, F.; BOON, N.; VAN DE WIELE, T. *Butyricicoccus pullicaecorum*, a butyrate producer with probiotic potential, is intrinsically tolerant to stomach and small intestine conditions. **Anaerobe**. v. 30, p. 70-74, 2014.

GHOURI, YA. RICHARDS, D.M.; RAHIMI, E.F.; KRILL, J.T.; JELINEK, K.A.; DUPONT, A.W. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. **Clinical and Experimental Gastroenterology**. v.7, p.473-487, 2014.

LATVALA, S.; MIETTINEN, M.; KEKKONEN, R.A.; KORPELA, R.; JULKUNEN, I. Lactobacillus rhamnosus GG and Streptococcus thermophilus induce suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. **Clinical and Experimental Immunology**, v.165, n. 1, p. 94 – 103, 2011.

LIBÂNIO, J.; FRAZÃO, K.; CUNHA, M.; REVOREDO, C. M. S. Doença de Crohn e Probióticos: uma revisão. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição (RASBRAN)**. São Paulo, SP, Ano 8, n. 2, p. 67-73, Jul-Dez. 2017.

MEIJER, B.; DIELEMAN, L. Probiotics in the Treatment of Human Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Clinical Gastroenterology**. **Clinical of Gastroenterology**. 2011.

MIELE, E.; SHAMIR, R.; ALOI, M.; ASSA, A.; BRAEGGER, C.; BRONSKY, J.; RIDDER, L.; ESCHER, J.C.; HOJSÁK, I.; KOLAČEK, S.; KOLETZKO, S.; LEVINE, A.; LIONETTI, P.; MARTINELLI, M.; RUEMMELE, F.; RUSSELL, R.K.; BONEH, R.S.; LIMBERGEN, J.V.;

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

VEEREMAN, G.; STAIANO, A. Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2018.

OLIVEIRA, J. A. S. **Doença de Crohn e Terapêutica Nutricional: Revisão das Recomendações**. Porto: FCNAUP, 2012.

PROTÁSIO, B.K.P.F; BARBOSA, C.M.; NEUFELD, C.B.; BUCK, L.D.; LAUND, L.S.; TOPOROVSKI, M.S.; VISONI, T.C. Especificidades da apresentação da doença de Crohn na infância. **Einstein**. São Paulo, 2018.

PUEYO, B.; MACH, N. Disbiosis intestinal en enfermos de Crohn pediátricos. **Nutrición Hospitalaria**. Madrid , v. 28, n. 6, p. 1820-1828, 2013.

RIBEIRO, A. R. P.; **A Microbiota Intestinal nas Doenças Inflamatórias do Intestino e o Potencial Recurso a Probióticos e Prebióticos**. Lisboa: FML, 2016.

RINGEL, Y; QUIGLEY, E. M; LIN, H .C. Using probiotics in gastrointestinal disorders. **American Journal of Gastroenterology**. v.1, 2012.

ROMANO, S. C. R., ERRANTE, P. R. Doença De Crohn, Diagnóstico E Tratamento, **Atas de Ciências da Saúde**. São Paulo, v. 4, n. 4, p. 31-50, OUT-DEZ, 2016.

RUEMMELE, F.M.; VERES, G.; KOLHO, K.L.; GRIFFITHS, A.; LEVINE, A.; ESCHER, J.C. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. **Journal of Crohn's Colitis**, 2014.

SHADNOUSH, M.; HOSSEINI, R.S.; KHALILNEZHAD, A.; NAVAI, L.; GOUDARZI, H.; VAEZJALALI, M. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. **Korean Journal of Gastroenterology**, v. 65, p. 215 – 221, 2015.