



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE NUTRIÇÃO

**PROBIÓTICOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

EDUARDO HENRIQUE PENCHEL LOPES

Professora orientadora: Camila Melo A. de Moura e Lima

Brasília, 2017

INTRODUÇÃO

Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são doenças crônicas que acometem o trato gastrointestinal e tendem a se localizar no cólon e no íleo distal, porções do intestino onde há maior concentração de bactérias (OREL; TROP, 2014; SANTOS et al., 2015). As DII mais comuns são Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, cujos sintomas principais são diarreia e dor abdominal. Possuem etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais, alimentares, imunorreguladores da mucosa, estando diretamente relacionadas à microbiota intestinal e às alterações do sistema imunológico digestivo dos pacientes (SANTOS et al., 2015).

As DII geralmente apresentam períodos nos quais a resposta inflamatória é exacerbada podendo levar o paciente à desnutrição e à perda de peso importante (SANTOS et al., 2015). Dessa forma, a adequação da dieta desses pacientes pelo nutricionista contribui para o melhor prognóstico dos pacientes no que concerne ao controle da perda ponderal e do estado nutricional, bem como no manejo das complicações das DII.

Os probióticos são microrganismos vivos que promovem o equilíbrio da microbiota intestinal, quando administrado em quantidades adequadas, conferindo benefícios à saúde. As formas mais comuns de apresentação dos probióticos são em produtos lácteos (iogurte e leites fermentados), bem como alimentos fortificados com probióticos. Mas também podem estar presentes em formas farmacêuticas, tais como comprimidos, cápsulas e sachês contendo bactérias de forma liofilizada. As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* são as mais comumente utilizadas, assim como o fermento *Saccharomyces cerevisiae* e algumas espécies de *Escherichia coli* e *Bacillus* (GUARNER et al., 2011).

Os probióticos atuam na imunomodulação intestinal evitando a translocação bacteriana, favorecendo a recuperação da permeabilidade intestinal, suprimindo algumas cepas bacterianas e a produção de citocinas (JÚNIOR; LEMOS, 2014; SANTOS et al., 2015). Vale destacar que o intestino é o órgão com o papel mais importante no organismo no que se relaciona à função imune, pois 60% de todas as células imunes estão presentes na mucosa intestinal e controlam as respostas imunes contra proteínas da dieta, prevenção de alergias alimentares e

microrganismos patogênicos, tais como vírus (rotavírus e poliovírus), bactérias (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, dentre outras) e parasitas (GUARNER et al., 2011).

O uso de probióticos nas DII tem sido estudado como uma possível forma de equilibrar a microbiota intestinal, contribuir com a terapia medicamentosa e manter a remissão da doença (SANTOS et al., 2015). Além disso, sugere-se que o uso de probióticos promova uma estimulação positiva do sistema imunológico em pessoas que possuem DII com melhora da qualidade de vida, tendo em vista que os probióticos estimulam mecanismos imunes e não imunes do ecossistema intestinal exercendo antagonismo e concorrência com patogênicos potenciais, o que gera efeitos benéficos na manutenção da remissão de algumas DII, como por exemplo, a Doença de Crohn (GUARNER et al., 2011; NOVO et al., 2016).

Diante do exposto, este estudo terá por objetivo verificar quais são as evidências do uso de probióticos na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Além de descrever a ação dos probióticos e verificar quais dosagens estão disponíveis para o manejo das doenças inflamatórias intestinais.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de revisão da literatura. Para a seleção dos artigos foram utilizadas como fontes de busca as bases de dados: PubMed, LILACS e COCHRANE CENTRAL, utilizando os seguintes descritores de assunto DECs/MESH: probióticos e doenças inflamatórias intestinais, nos idiomas português e inglês. Para o cruzamento entre os descritores foi utilizado o operador booleano AND e para a base de dados PubMed utilizou-se também o operador booleano NOT. Para a busca na base de dados PubMed utilizou-se como filtro “artigos dos últimos 5 anos” e cuja população do estudo fosse em “humanos”. O operador booleano NOT foi utilizado para excluir estudos de revisão, sendo assim a chave de busca do PubMed foi “probiotics AND inflammatory bowel disease NOT review AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])”.

Para a busca no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foi selecionada a base de dados LILACS, com filtros para os idiomas inglês e português, e artigos publicados nos últimos 05 anos.

Para a busca na base de dados da Biblioteca Cochrane, foi selecionada a base CENTRAL com os limites: últimos 10 anos e ensaios clínicos.

Após a busca nas referidas bases eletrônicas de dados, foi realizada a remoção de títulos/resumos repetidos (duplicatas). Em seguida, realizou-se a leitura de títulos e resumos dentre os quais foram selecionados aqueles que abordaram a ação dos probióticos na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, que haviam sido publicados nos idiomas inglês e português, nos últimos 5 anos. Foram excluídos artigos de revisão da literatura.

Após a seleção de títulos e resumos, foram incluídos apenas os artigos científicos disponíveis na íntegra. Foram coletados dados referentes aos autores, país de publicação, objetivos, principais resultados e conclusões de cada artigo selecionado.

Foram identificados 322 registros nas bases de dados pesquisadas, restando 202 após remoção das duplicatas. Após leitura dos títulos e resumos, 36 estudos foram selecionados para leitura na íntegra para identificação do instrumento ou da escala utilizada, dentre os quais 10 foram selecionados para

esta revisão (Figura 1), por se encontrarem em maior consonância com a proposta do trabalho.

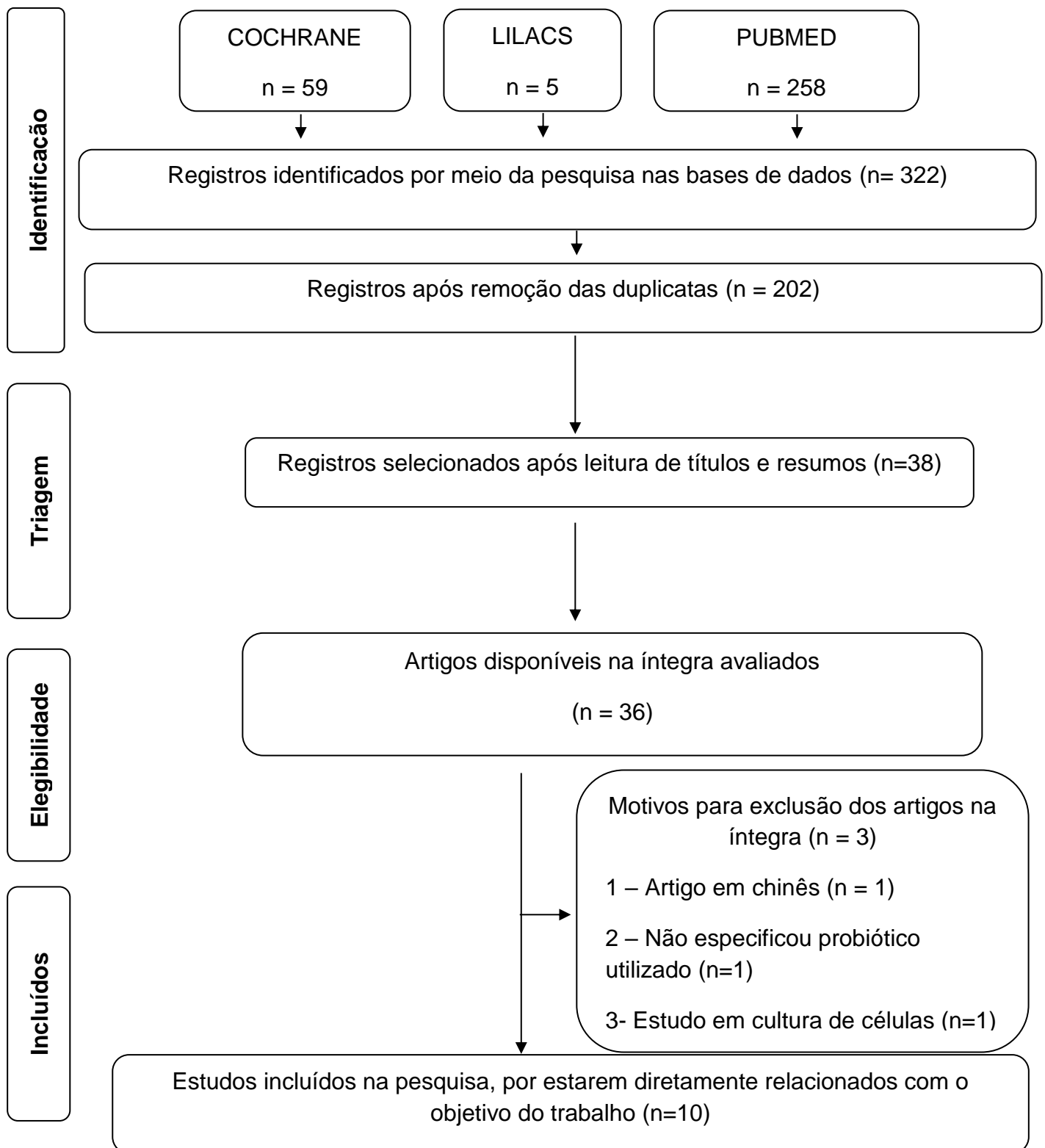


Figura1. Fluxograma da Seleção dos Artigos. Brasília-DF, Brasil, 2017.

REVISÃO DA LITERATURA

Foram identificados 322 registros nas bases de dados pesquisadas, restando 202 após remoção das duplicatas. Após leitura dos títulos e resumos, 36 estudos foram selecionados para leitura na íntegra para identificação do instrumento ou da escala utilizada, dentre os quais 10 foram selecionados para esta revisão (Figura 1), por se encontrarem em maior consonância com a proposta do trabalho.

Microbiota intestinal e sua relação com a saúde

A microbiota, ou seja, a microflora gastrointestinal humana, consiste em um biossistema extremamente diversificado e complexo cuja composição tem cerca de 300 a 500 espécies de bactérias, aproximando-se de quase 2 milhões de genes que compõem o microbioma (QUIGLEY, 2010).

As espécies de bactérias da microbiota intestinal são microrganismos que participam de forma bastante ativa do metabolismo, atuando na quebra de substâncias que não são absorvidas pelas microvilosidades do intestino durante a digestão dos alimentos. Dessa forma, a ação da microbiota intestinal se torna indispensável na degradação de nutrientes resistentes ao processo digestivo e absorptivo. Outra função importante da microbiota intestinal é atuar como barreira no intestino contribuindo assim para a prevenção de patologias e atuando como um sistema de defesa do organismo, além de exercer um papel fundamental no crescimento, amadurecimento e preservação da atividade peristáltica do trato gastrointestinal (ALMADA et al., 2015; SARTOR, 2014).

O controle da microbiota intestinal é de grande importância, uma vez que a sua boa atuação no organismo gera efeitos positivos, de forma a contribuir para o bom funcionamento de diversas funções fisiológicas do organismo, garantindo o bem-estar geral do indivíduo (SANTOS; VARAVALLO, 2011). Dentre as possibilidades existentes para efetuar esse controle, destacam-se os probióticos.

Principais microrganismos relacionados com a saúde intestinal

Probióticos são microrganismos vivos que podem estar presentes no preparo de ampla gama de produtos, tais como alimentos, medicamentos e suplementos dietéticos, e que quando consumidos em quantidades adequadas, exercem efeito benéfico na saúde (GUARNER et al., 2011; QUIGLEY, 2010). Os tipos de probióticos que mais vêm sendo utilizados são as espécies *Lactobacillus* e *Bifidobactérias*, mas o fermento *Saccharomyces cerevisiae* e algumas espécies de *E. coli* e *Bacillus*, também vem sendo utilizadas (QUIGLEY, 2010; GUARNER et al., 2011; PATEL; DUPONT, 2015).

De acordo com as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia (GUARNER et al., 2011), a dose de probióticos a ser recomendada varia muito em função da cepa e do produto. No que se relaciona a iogurtes e demais produtos fermentáveis, não há ainda uma recomendação específica. Mas aconselha-se que não ultrapasse 10^9 a 10^{10} microrganismos por dia, o que consiste em um litro de leite da fórmula dos acidófilos ao grau de 2×10^6 de uma unidade produtora de colônia (UFC/mL). Ainda assim, recomenda-se que tais produtos sejam introduzidos gradualmente na dieta (RAIZEL et al., 2011).

Os probióticos são indicados em doenças infecciosas, neoplasias, alergias e doenças inflamatórias, como por exemplo, as doenças inflamatórias intestinais (QUIGLEY, 2010).

Mecanismos de ação dos probióticos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII)

Em uma pesquisa, realizada na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp foi investigado os efeitos da modulação da microbiota intestinal de pacientes com uso de suplementação oral das bactérias *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium breve*. Os resultados obtidos foram satisfatórios uma vez que os pesquisadores observaram redução da ocorrência de diarreia assim como melhora do estado nutricional dos portadores de doenças inflamatórias intestinais (GARDENAL, 2010).

Em uma revisão de literatura, desenvolvida por Raizel et al. (2011), verificou-se que estudos desenvolvidos nos últimos anos têm demonstrado efeitos positivos no consumo de probióticos, cujas evidências se destacam para a preservação da integridade intestinal e atenuação dos efeitos de doenças intestinais, tais como diarreias e doença inflamatória intestinal (DII).

Os probióticos protegem a mucosa intestinal da ação inflamatória por meio da redução da permeabilidade intestinal, aumentando o mecanismo de defesa epitelial e promovendo imunorregulação adequada, e tem sido, portanto, indicados no tratamento e na remissão de DII (HEDIN et al., 2007; SANG et al., 2010).

As DII são doenças crônicas e recorrentes, cujos principais exemplos são a Colite Ulcerativa e a Doença de Crohn (SANG et al., 2010; CAMBUI, NATALI, 2015). Alguns estudos vêm sendo conduzidos para testar a eficácia do uso de probióticos em pessoas com doença inflamatória intestinal para o tratamento bem como para terapia de manutenção, tendo em vista as características de cronicidade e recorrência da DII (HEDIN et al., 2007; SANG et al., 2010).

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos com metanálise desenvolvida pelo Grupo de Pesquisadores em DII da Cochrane, os autores afirmaram que as evidências ainda são insuficientes para afirmar que os probióticos podem induzir remissão da Doença de Crohn (BUTTERWORTH; THOMAS; AKOBENG, 2008).

Com relação à Colite Ulcerativa, uma outra revisão sistemática de ensaios clínicos desenvolvida pelo Grupo de Pesquisadores em DII da Cochrane, avaliou 4 artigos e concluiu que ainda há quantidade insuficiente de evidências para afirmar algum efeito benéfico do uso de probióticos como terapia de manutenção da remissão de Colite Ulcerativa (NAIDOO et al., 2011)

Prevenção e Tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais: evidências da literatura nos últimos 10 anos

A Tabela 1 apresenta as características dos estudos segundo o autor, ano de publicação, país de origem dos autores, idioma de publicação, periódico, tipo de Doença Inflamatória Intestinal, tipo de probiótico e dose utilizada, e se houve ou não benefício do uso de probióticos.

Para a descrição dos artigos, optou-se por dividi-los em categorias segundo a Doença Inflamatória Intestinal relatada, a saber: Síndrome do Intestino Irritável, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, país de origem dos autores, idioma de publicação, periódico, tipo de Doença Inflamatória Intestinal, tipo de probiótico e dose utilizada, e conclusão. Brasília-DF, Brasil.

Autor e Ano de Publicação	País de origem dos autores	Idioma de Publicação	Revista	Tipo de DII	Tipo de Probiótico e dose utilizada	Conclusão
Abbas et al. (2014)	Paquistão	Inglês	European Journal of Gastroenterology & Hepatology	Síndrome do Intestino Irritável	<i>S. boulardii</i> , 750 mg/dia	Houve benefício
Bafutto et al. (2013)	Brasil	Inglês	Arquives of Gastroenterology	Síndrome do Intestino Irritável	<i>S. boulardii</i> , 800 mg/dia	Houve benefício quando associado à mesalazina
Baroja et al. (2007)	Canadá	Inglês	Clinical and Experimental Immunology	Doença de Chron e Colite Ulcerativa	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 e <i>L. reuteri</i> RC-14 adicionados à iogurte (125g)	Houve benefício
Bourreille et al. (2013)	França	Inglês	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Doença de Chron	<i>S. boulardii</i> , 1g/dia	Não houve benefício
D'Inca et al. (2011)	Itália	Inglês	Dig Dis Sci	Colite Ulcerativa	<i>Lactobacillus casei</i> , 8×10^8 UFC, duas vezes ao dia	Houve benefício
Fedorak et al. (2015)	Canadá	Inglês	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Doença de Chron	VSL#3 (uma mistura de 8 diferentes tipos de espécies de bactérias probióticas), 1 sachê/dia	Houve benefício
Fujimori et al. (2007)	Japão	Inglês	Journal of Gastroenterology and Hepatology	Doença de Chron	Simbiótico contendo <i>Bifidobacterium</i> (30×10^9 UFC), <i>Lactobacillus</i> (30×10^9 UFC) e <i>Psyllium</i> , uma vez ao dia	Houve benefício
Fujimori et al. (2009)	Japão	Inglês	Nutrition	Colite Ulcerativa	<i>Bifidobacterium longum</i> 2×10^9 UFC	Benefício condicionado à associação com prebiótico
Sood et al. (2009)	Índia	Inglês	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Colite Ulcerativa	VSL#3, 2 sachês ao dia	Houve benefício
Gossum et al. (2007)	Bélgica	Inglês	Inflammatory Bowel Disease	Doença de Chron	<i>Lactobacillus johnsonii</i> , LA1 (10^{10} UFC), uma vez ao dia	Não houve benefício

Síndrome do Intestino Irritável

A Síndrome do Intestino Irritável é um transtorno intestinal funcional que se caracteriza por alteração no hábito intestinal que pode estar associada ou não à dor e desconforto abdominal (BAFUTTO et al., 2013; ABBAS et al., 2014).

Estudo de Abbas et al. (2014) teve como objetivo investigar os efeitos do probiótico *Saccharomyces boulardii* nas citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias de pacientes com diarreia em decorrência da Síndrome do Intestino Irritável. Foi realizado um ensaio clínico randomizado com 72 pacientes, dos quais 37 receberam 750 mg/dia de *S. boulardii* por 6 semanas. O outro grupo (controle) recebeu apenas placebo. Os autores concluíram que o grupo que utilizou o *S. boulardii* apresentou uma diminuição dos níveis teciduais e sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina-8 e fator de necrose tumoral, bem como um aumento dos níveis de Interleucina-10, citocina anti-inflamatória.

Bafutto et al. (2013) realizaram um estudo com objetivo de comparar o efeito de mesalazina de forma exclusiva, mesalazina combinada com *S. boulardii*, e apenas *S. boulardii*. Foram avaliados 53 pacientes, dentre os quais 20 receberam 800 mg de mesalazina, 21 receberam 800 mg de mesalazina e 200 mg de *S. boulardii* por 30 e 12 receberam apenas 200 mg de *S. boulardii* por 30 dias. Os sintomas: frequência de evacuações; forma e consistência das fezes (baseado na escala de Bristol); dor abdominal; e distensão abdominal foi avaliada no primeiro dia e após o tratamento. A melhora dos sintomas foi maior naqueles que usaram mesalazina isolada ou em combinação com *S. boulardii* quando comparada ao uso de *S. boulardii* isoladamente.

Doença de Crohn

A Doença de Crohn consiste em uma doença inflamatória intestinal que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Caracteriza-se por crises recorrentes de diarreia, febre, fortes dores abdominais, perda de peso, podendo evoluir para complicações sistêmicas que podem trazer um impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo (BAROJA et al., 2007; GOSSUM et al., 2007; BOURREILLE et al., 2013; FEDORAK et al., 2015).

Baroja, Kirjavainen, S. Hekmat e G. Reid (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito anti-inflamatório do consumo de iogurte com probiótico em pessoas com doença inflamatória intestinal. Participaram do estudo 40 indivíduos, sendo 20 saudáveis, 15 com Doença de Crohn e 5 com Colite Ulcerativa. Os autores observaram um aumento significativo na imunidade dos participantes, com aumento de células T CD4⁺.

Shunji Fujimori, Atsushi Tatsuguchi, Katya Gudis, et al. (2007) investigaram a eficácia do VSL#3 (uma mistura de 8 diferentes tipos de espécies de bactérias probióticas) em prevenir recorrência da Doença de Crohn após cirurgia. Após um mês da data de cirurgia, 59 pacientes receberam 1 sachê de VSL#3 e 60 receberam placebo. Os pacientes que receberam o VSL#3 apresentaram redução dos níveis de citocinas inflamatórias quando comparado com o grupo placebo.

Arnaud Bourreille, Guillaume Cadiot, Gérard Le Dreau, et al. (2013) realizaram um estudo prospectivo com 165 pacientes para avaliar o efeito do *S. boulardii* em pacientes com Doença de Crohn submetidos à terapia de remissão com esteroides e aminossalicilatos. Os autores não encontraram diferença entre pacientes que fizeram uso de *S. boulardii* e os pacientes que não o utilizaram. Concluíram, portanto, que embora o *S. boulardii* seja seguro e bem tolerado, não apresentou benefício significativo para pacientes com Doença de Crohn, em remissão.

Andre Van Gossum, Olivier Dewit, Edouard Louis, et al. (2007) realizaram um estudo para avaliar a eficácia da administração oral do probiótico *Lactobacillus johnsonii* LA1 (10¹⁰ UFC, dia) em pacientes com Doença de Crohn. Durante 12 semanas, 70 pacientes foram avaliados, dentre os quais 34 receberam o probiótico e 36, placebo. O objetivo do estudo foi verificar o efeito do LA1 na taxa de recorrência endoscópica em 12 semanas. Os autores concluíram que o probiótico não apresentou benefício na prevenção de recorrência endoscópica da Doença de Crohn após ressecção íleo-cecal.

Colite ulcerativa

A Colite Ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal que acomete especificamente o colo e o reto, cujas manifestações clínicas são episódios de

diarreia sanguinolenta recorrentes, seguido de tenesmo e intensas cólicas abdominais (FUJIMORI et al., 2009; SOOD et al., 2009).

D'Inca et al. (2011) realizaram um estudo com 26 pacientes com Colite Ulcerativa para avaliar o efeito do *Lactobacillus casei* na microbiota intestinal e na expressão de receptor Toll-like, durante 8 semanas. O primeiro grupo de pacientes (n=7) recebeu ácido aminosalicílico isolado, o segundo grupo (n=8) recebeu ácido aminosalicílico associado ao *L. casei* por via oral, e o terceiro grupo (n=11) recebeu ácido aminosalicílico associado ao *L. casei* por via retal. Para a avaliação foram coletadas biópsias da mucosa intestinal. Ao comparar os grupos, os autores concluíram que houve benefício apenas no grupo que recebeu a administração por via retal, pois houve modificação da composição da flora intestinal com aumento de *Lactobacillus* spp. e redução de *Enterobacteriaceae*, associado a um aumento significativo dos níveis de Interleucina-10, caracterizando uma melhora nos marcadores inflamatórios.

Fujimori et al. (2009) avaliaram o impacto do probiótico na qualidade de vida de 93 pacientes ambulatoriais com Colite Ulcerativa, os quais foram divididos em três grupos de acordo com a intervenção: probiótico (31 pacientes usando *B. longum*, prebiótico (31 pacientes com *Psyllium*) e simbiótico (31 em ambos os tratamentos). Os autores concluíram que a terapia com simbiótico provocou melhores mudanças na qualidade de vida de pacientes com Colite Ulcerativa quando comparado apenas ao uso de probiótico ou prebiótico de forma isolada.

Sood et al. (2009) realizaram um estudo com o objetivo de verificar a eficácia e a segurança do VSL#3 em Colite Ulcerativa. Para tanto, 77 pacientes com colite ulcerativa receberam 1 sachê de VSL#3, duas vezes ao dia, durante 12 semanas. Outros 70 pacientes receberam placebo. Pacientes que fizeram uso do probiótico apresentaram redução significativa da frequência de evacuação, do sangramento intestinal. Quando comparado ao grupo controle, os pacientes que tomaram o VSL#3 apresentaram redução de 50% dos sinais e sintomas de colite ulcerativa, na sexta semana de avaliação, havendo alguns pacientes que inclusive entraram em remissão na décima segunda semana de avaliação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados encontrados nesta revisão de literatura, é possível afirmar que há benefício na utilização de probióticos para prevenir e tratar doenças inflamatórias intestinais.

No que diz respeito à Síndrome do Intestino Irritável, os estudos demonstraram efeito benéfico do emprego do probiótico de forma isolada, sendo que nos estudos observados a associação com o medicamento mesalazina, anti-inflamatório específico para doença inflamatória intestinal, demonstrou ainda maior redução de dor e distensão abdominal e também foi possível verificar em outros estudos a redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias em tecido e sangue.

Tanto o iogurte acrescido de probiótico quanto o VSL#3 foram considerados benéficos para a imunomodulação intestinal da Doença de Crohn. Já os demais estudos concluíram que o *S. boulardii* não apresentou benefício significativo para pacientes com Doença de Crohn em remissão e que o *Lactobacillus johnsonii* LA1 não apresentou benefício na prevenção de recorrência endoscópica da Doença de Crohn após ressecção íleo-cecal.

Para a colite ulcerativa, os estudos avaliaram diferentes tipos de probióticos, concluindo haver efeito benéfico. No caso do probiótico *B. longum* os autores concluíram que houve melhor benefício quando este probiótico foi associado ao prebiótico psyllium, sugerindo, portanto, que haja associação dos dois componentes. Com relação ao probiótico *L. casei*, os autores concluíram que houve benefício somente para o grupo de pacientes que o utilizaram por via retal. O probiótico VSL#3 mostrou-se eficaz na remissão da doença colite ulcerativa sendo altamente recomendado pelos autores.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Z. et al. Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 26, n. 6, p.630-639, 2014.

ALMADA, C.N. et al. Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 10, p. 4175-4199, 2015.

BAFUTTO, M. et al. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or *saccharomyces boulardii*. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.50, n. 4, p. 304-309, 2013.

BAROJA, M.L. et al. Anti-inflammatory effects of probiotic yogurt in inflammatory bowel disease patients. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 149, n. 3, p. 470-479, 2007.

BOURREILLE, A. et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 982-987, 2013.

BUTTERWORTH, A.D.; THOMAS, A.G.; AKOBENG, A.K. Probiotics for induction of remission in Chron's disease (review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2008.

CAMBUI, Y.R.S., NATALI, M.R.M. Doenças Inflamatórias Intestinais: revisão narrativa da literature. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Socoroba**, v.17, n.3, p.116-119, 2015.

D'INCÀ, R. et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* dg modifies flora composition and toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 4, p. 1178-1187, 2011.

FEDORAK, R.N. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 5, p. 928-935, 2015.

FUJIMORI, S. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active crohn's disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 8, p. 1199–1204, 2007.

FUJIMORI, S. et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. **Nutrition**, v. 25, n. 5, p. 520–525, 2009.

GARDENAL, I. Ingestão de probióticos é benéfica para portador de doença intestinal. *Jornal da UNICAMP*, 2010. Disponível em: http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/julho2010/ju468pdf/Pag04.pdf. Acesso em: 26 de maio de 2017.

GOSSUM, A.V. et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.13, n. 2, p. 135-142, 2007.

GUARNER et al. World Gastroenterology Organization (WGO). **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia**. Probióticos e prebióticos. 2011. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-portuguese-2011.pdf>. Acesso em: 06 de novembro de 2016.

HEDIN, C.; WHELAN, K.; LIDSAY, J.O. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 3, p. 307-315, 2007.

JÚNIOR, H.P.L.; LEMOS, A.L.A. Efetividade e segurança dos probióticos nas doenças intestinais. **Diagnóstico e Tratamento**, v.19, n.2, p.77-80, 2014.

NAIDOO, K.; et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2011.

NOVO, L.M.G. et al. Os efeitos dos probióticos nas infecções recorrentes por *Clostridium difficile*. **Revista Ciência & Inovação**, v.3, n.1, p.40-47, 2016.

OREL, R.; TROP, T.K. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.20, n.33, p.11505-11524, 2014.

PATEL, R.; DUPONT, H.L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics and synbiotics. **Clinical Infections Diseases**, v. 60, Suppl 2, p. S108-121, 2015.

QUIGLEY, E.M. Prebiotics and probiotics: modifying and mining the microbiota. **Pharmacological Research**, v. 61, n. 3, p. 213-218, 2010.

RAIZEL, R. et al. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência & Saúde**, v.4, n.2, p. 66-74, 2011.

SANG, L.X. et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 15, p. 1908-1915, 2010.

SANTOS, L.A.A. et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire**, v.40, n.3, p.383-396, 2015.

SANTOS, T.T.; VARAVALLO, M.A. A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. **Revista Científica do ITPAC**, n. 4, n. 1, p. 40-49, 2011.

SARTOR, R.B. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, v. 79, p. 29-39, 2014.

SOOD, A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 11, p. 1202-1209, 2009.