


**PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE
PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E
SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

2023



Universidade Federal do Estado de Rio de Janeiro.
U58 Protocolo para suplementação de prebióticos, probióticos e
simbióticos para adultos com doença inflamatória intestinal /
Universidade Federal do Estado de Rio de Janeiro. Escola de
Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Segurança
Alimentar e Nutricional. – Rio de Janeiro : UNIRIO, 2023.
1 E-book (25 p.) : il.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Probióticos.
3. Prebióticos. I. Universidade Federal do Estado de Rio de Janeiro.
Escola de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Segurança
Alimentar e Nutricional. II. Título.

CDD – 616.344

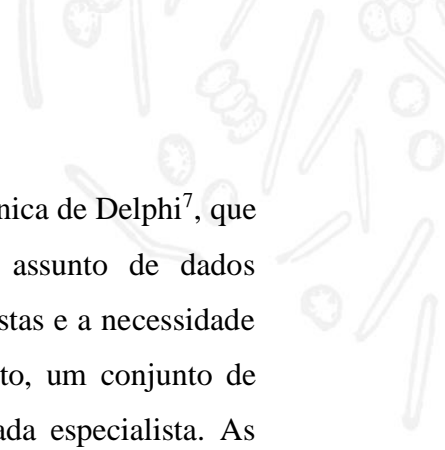
APRESENTAÇÃO

Este protocolo foi criado com a finalidade de orientar profissionais de saúde, em especial nutricionistas, na prescrição de suplementos orais prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos em cada tipo e fase da doença inflamatória intestinal (DII), especificando tipo, dosagens e tempo de administração.

O tratamento da DII, doença crônica e, portanto, sem cura conhecida, é conduzido na assistência especializada do Sistema Único de Saúde (SUS) e apresenta caráter multiprofissional. O tratamento clínico, cirúrgico e nutricional da DII visa o controle dos sintomas, aumento do tempo de remissão deles, redução de complicações e melhora na qualidade de vida das pessoas acometidas. Considerando o papel da microbiota na fisiopatologia da doença, estudos com prebióticos, probióticos e simbióticos vêm sendo realizados para investigar seus efeitos na DII em curso¹.

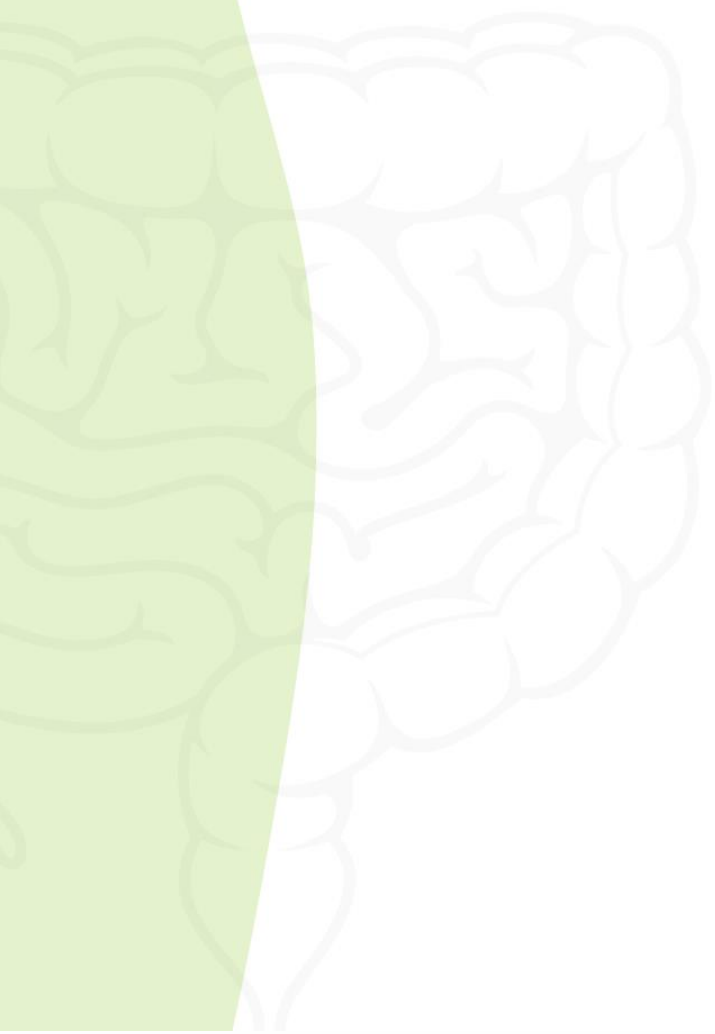
Neste contexto, o presente protocolo foi desenvolvido visando auxiliar aos profissionais de saúde na tomada de decisões, atenuar a variação de condutas e garantir qualidade de atendimento e tratamento baseado em evidências científicas, tanto no setor público quanto no privado. Protocolos são descritos como "vias formais com critérios de inclusão e exclusão que fornecem algoritmos padronizados para cuidar de indivíduos com condições específicas"². Eles são associados à expectativa de padronização do atendimento, muitas vezes com o objetivo de simplificar e/ou agilizar a prestação de cuidados. O presente protocolo foi desenvolvido com base em evidências científicas e consensos nacionais e internacionais, e seu conteúdo foi validado por especialistas em prebióticos, probióticos, simbióticos e/ou DII. Dada a ausência de protocolos para prescrição desses suplementos na DII e seus potenciais efeitos benéficos na doença, este instrumento pode contribuir para a assistência adequada às pessoas com DII.

As evidências científicas foram obtidas a partir de uma revisão da literatura com ensaios clínicos e revisões sistemáticas que avaliaram o efeito de prebióticos, probióticos e simbióticos em pessoas com DII. Foram consultadas as bases de dados *Medline/Pubmed*, *Cochrane*, *Web of Science* e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além dos estudos encontrados na revisão, foram incluídos também: a diretriz da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) para Nutrição Clínica na DII¹; as diretrizes do Grupo de Estudos da DII do Brasil (GEDIIB) para tratamento da doença de Crohn³ e da colite ulcerativa⁴; a diretriz da Sociedade Britânica de Gastroenterologia⁵; e o consenso da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO)⁶.



A validação do conteúdo do protocolo foi alcançada a partir da técnica de Delphi⁷, que consiste na avaliação por meio do julgamento de especialistas no assunto de dados anteriormente coletados e tabulados. A opinião convergente dos especialistas e a necessidade do consenso entre o grupo constitui a validação do conteúdo. Para tanto, um conjunto de questionários foi respondido de maneira sequencial e individual por cada especialista. As respostas foram analisadas entre as rodadas pelos pesquisadores e foram observadas tendências, opiniões divergentes e considerações, que foram sistematizadas e posteriormente reenviadas aos especialistas. Após conhecer as opiniões dos outros especialistas, cada um teve a oportunidade de refinar, alterar ou defender suas respostas, e assim, reenviar novamente aos pesquisadores. Esse processo foi repetido, sendo atingido consenso de 93,3%, quando o mínimo necessário era de 70%⁸.

Espera-se que esta ferramenta possa melhorar a assistência à saúde de adultos com DII, por meio de contribuições para a prescrição dos suplementos com segurança, o controle da atividade da doença, a atenuação dos sintomas, a prevenção de complicações e a manutenção do estado nutricional adequado, em última análise, promovendo a saúde, melhorando a qualidade de vida deste grupo de indivíduos e evitando a utilização em situações sem benefício e segurança estudados.



SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	4
PROTOCOLO PARA PRESCRIÇÃO DE SUPLEMENTOS PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	7
DOENÇA DE CROHN NA FASE ATIVA.....	7
DOENÇA DE CROHN NA FASE DE REMISSÃO.....	8
COLITE ULCERATIVA NA FASE ATIVA.....	10
COLITE ULCERATIVA NA FASE DE REMISSÃO.....	12
RECOMENDAÇÕES GERAIS.....	16
FIGURA 1 - RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA DE CROHN EM SUAS DIFERENTES FASES.....	19
FIGURA 2 - RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM COLITE ULCERATIVA EM SUAS DIFERENTES FASES.....	19
REFERÊNCIAS.....	20

INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) compreende, principalmente, duas condições específicas: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). Ambas são caracterizadas por inflamação crônica e persistente da mucosa do trato gastrointestinal com repercussões sistêmicas, e pela alternância entre períodos de crise/doença ativa e períodos de remissão dos sintomas⁹.

A incidência global de DC varia de 0,1 a 16 por 1.000.000 habitantes, enquanto a incidência de CU varia de 0,5 a 24,5 por 1.000.000 habitantes. Tradicionalmente, a DII era considerada uma doença predominantemente ocidental. Entretanto, na última década houve maior contribuição de dados epidemiológicos que indicam um aumento de incidência no oriente, sobretudo em países industrializados na Ásia, como China e Índia¹⁰.

Dentre os países de industrialização mais tardia, o Brasil foi um dos que demonstrou maior elevação na incidência de DII, com aumentos percentuais anuais de 11,1% para DC e 14,9% para CU, entre 1988 a 2012. Embora relatos e séries de casos de indivíduos com DII tenham sido publicados no Brasil desde a década de 60, somente na virada do século 21 houve maior publicação de estudos populacionais com metodologias aprimoradas, demonstrando aumento na incidência e prevalência da DC e CU após a virada do século 20. No entanto, os dados brasileiros contidos nesses estudos advêm de apenas quatro estudos realizados em regiões específicas^{11,12}. Estudo publicado recentemente traz informações que permitem descrever de forma mais precisa a DII num país de dimensões continentais como o Brasil, pois investigou as tendências temporais no sistema público de saúde em todas as regiões do país. Foram identificados 212.026 pacientes com DII, sendo a maioria mulheres (58,5%) com idade predominante entre 36 e 55 anos. A incidência da doença permaneceu estável entre 2012 e 2020, com aumento significativo de CU compensado por redução significativa na DC. Já a prevalência de DII aumentou significativamente no mesmo período, destacando-se as cidades do Sul e Sudeste com maiores taxas e as regiões Norte e Nordeste com menores números¹³.

Fatores como desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram no aumento da prevalência, visto que ela é claramente maior em estados mais desenvolvidos, como São Paulo (52,6 casos por 100.000 habitantes), em comparação com um dos estados com menor índice de desenvolvimento em nosso país, o Piauí (12,8 casos por 100.000 habitantes)¹⁴. Indivíduos com DII da região Sudeste tiveram menos manifestações extra intestinais e menores proporções de pessoas na fase ativa de doença também foram

encontradas nessa região, sugerindo disparidades socioeconômicas entre as regiões, que podem se traduzir em diferenças no acesso e uso de serviços de saúde e medicamentos¹¹.

O diagnóstico de DII é realizado a partir do cruzamento de dados clínicos, achados radiológicos e histológicos de biópsias endoscópicas e peças de ressecção cirúrgica. Entretanto, não existe uma única característica específica que determine o diagnóstico da DII¹⁵. Existe semelhança em alguns sintomas de DC e CU, mas algumas manifestações clínicas e o sítio anatômico comprometido podem contribuir para a diferenciação entre os tipos principais. A DC possui característica transmural, segmentar e assimétrica, pode afetar todo o trato gastrointestinal e tem como sintomas mais frequentes anorexia, perda de peso, dor abdominal e diarreia¹⁶. Já a CU, que acomete apenas mucosa e submucosa e se apresenta de forma contínua no intestino grosso, tem como sintomas mais comuns presença de sangue e muco nas fezes, urgência fecal e diarreia com evacuações frequentes e de pouco volume¹⁷. Os indivíduos acometidos pela DII também podem apresentar manifestações extra intestinais cutâneas, articulares e oculares, além de artrite, quadros de colelitíase e anemia¹⁸.

De modo a classificar os indivíduos com DII quanto à fase de atividade da doença, critérios específicos para DC e CU foram estabelecidos. Esta classificação é essencial para o estabelecimento do plano terapêutico de maneira geral, incluindo o tratamento nutricional. O índice de atividade da DC (IADC)¹⁹ é largamente utilizado para classificação da atividade de doença na DC; e o escore de Mayo²⁰ na CU. Considerando a essencialidade do tratamento multidisciplinar na DII, a classificação da atividade de doença também pode advir de parecer médico.

Tanto a DC quanto a UC, são condições crônicas e não têm cura¹⁵. Porém, há tratamento que visa o controle de sintomas, maior tempo de remissão deles e melhora da qualidade de vida. O tratamento farmacológico conta com diversas classes de medicamentos. As mais utilizadas são os aminossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), os corticosteróides (como prednisona e dexametasona), os imunossupressores (azatioprina, 6-mecaptopurina e metotrexato) e os imunobiológicos (como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe, ustequimumabe, entre outros); além dos antibióticos (como metronidazol e ciprofloxacina), também utilizados²¹. Além das abordagens medicamentosas e cirúrgicas, outras estratégias se destacam no tratamento das pessoas com DII. A assistência nutricional faz parte dessas estratégias, e abrange a avaliação e diagnóstico do estado nutricional, o planejamento nutricional individualizado e a educação alimentar e nutricional²². O tratamento nutricional também atua no controle dos

sintomas e promove estado nutricional adequado, conseqüentemente melhorando a qualidade de vida dos indivíduos com DII, e contribuindo para o alcance e sustentação da remissão¹.

Dentre os diversos aspectos do planejamento nutricional, a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos tem se mostrado promissora no tratamento da DII, considerando resultados observados na literatura científica em situações específicas. Mais de 100 trilhões de microrganismos colonizam o trato gastrointestinal humano, desempenhando papel fundamental na homeostase intestinal e na proteção contra patógenos. As bactérias que habitam a microbiota intestinal são representadas por mais de 1000 espécies que pertencem a seis filos dominantes: *Bacillota* (60-65%), *Bacteroidota* (20-25%), *Pseudomonadota* (5-10%), *Actinomycetota* (3%), *Fusobacteria* (<1%) e *Verrucomicrobia* (<1%)²³. Ambos os filos predominantes, englobam espécies bacterianas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, representados por acetato, propionato e butirato, que são importantes fontes de energia para colonócitos^{24,25,26}.

O hospedeiro fornece residência e ambiente rico em nutrientes para as bactérias intestinais que por sua vez, contribuem para o hospedeiro produzindo ácidos graxos de cadeia curta e vitaminas essenciais. Essa relação mútua entre o hospedeiro e as bactérias intestinais é chamada de simbiose. Alterações quantitativas e/ou qualitativas na microbiota intestinal que podem comprometer a função do intestino ao interromper o estado de homeostase são denominadas disbiose, sendo sua ocorrência descrita na DII^{27,28}.

O padrão de disbiose mais associado a indivíduos com DII é caracterizado por aumento relativo de *Pseudomonadota* e espécies bacterianas pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Em adição, ocorre uma diminuição na diversidade de bactérias comensais, particularmente em *Bacillota* e *Bacteroidota*¹⁶, no gênero *Roseburia* e também de bactérias que produzem substâncias anti-inflamatórias, como as bifidobactérias e a espécie *Faecalibacterium prausnitzii*, também produtora de muco protetor^{23,24,26}.

Entretanto, apenas poucas menções sobre a suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos na DII são encontradas em consensos e diretrizes sobre o tratamento da doença, sem detalhes sobre as diversas situações vivenciadas na DII, sobre quais suplementos específicos podem ser utilizados, sua dose, posologia e tempo de tratamento, lacuna esta que justifica o desenvolvimento deste protocolo.

PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

DOENÇA DE CROHN NA FASE ATIVA

Recomendação 1: *A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para **induzir remissão** na doença de Crohn em atividade.*

Justificativa: Foram encontrados dois estudos avaliando o uso de probióticos e simbióticos na indução da remissão na fase ativa da doença de Crohn, incluindo uma revisão sistemática de ensaios clínicos. Eles não evidenciaram capacidade desse tipo de suplemento de induzir remissão na doença de Crohn^{28,29}. Ademais, a revisão sistemática observou maior prevalência de efeitos adversos advindos da suplementação de probióticos em comparação com a utilização de placebo, mas sem detalhes sobre quais efeitos adversos foram observados. Esta recomendação é reforçada pela diretriz europeia de nutrição na doença inflamatória intestinal¹ e pela diretriz do GEDIIB³. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos nessa situação.

Recomendação 2: *A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para **reduzir a inflamação/atividade de doença** na doença de Crohn em atividade.*

Justificativa: Dois artigos foram encontrados testando o efeito dos suplementos de interesse na redução da inflamação da doença de Crohn em atividade, sendo observado efeito benéfico sobre a inflamação apenas em um deles, mas não no outro^{28,29}. A associação de *Bifidobacterium longum* e inulina (4 x 10¹¹ UFC e 12 g respectivamente por dia, em 2 doses, por 6 meses) resultou em redução do fator de necrose tumoral- α na mucosa retal e melhora histológica da mesma, além de redução do índice de atividade da doença de Crohn²⁸. Este resultado sugere potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Já a combinação de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus*

plantarum, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecium* por 4 semanas também foi testada nesta situação, mas não resultou em mudanças significativas na doença de Crohn ativa²⁹. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e probióticos isolados nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

Recomendação 3: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais** na doença de Crohn em atividade.

Justificativa: Um único estudo testando o efeito da suplementação diária de simbiótico foi encontrado. Nele, a associação de *Bifidobacterium breve* (30×10^9 UFC), *Lactobacillus casei* (30×10^9 UFC) e *Bifidobacterium longum* (15×10^9 UFC) administrados em dose única, com *Plantago ovata* (10 g) administrada em 3 doses por dia, por 40 semanas, resultou em redução de diarreia e dores abdominais em indivíduos com doença de Crohn na fase ativa³⁰. Este resultado sugere potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto para o estabelecimento de outro tipo de recomendação. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e probióticos isolados nesta situação nem em outros sinais, sintomas e complicações. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação. Entretanto, alguns especialistas referem bons resultados desta suplementação neste grupo de indivíduos, sugerindo a utilização de suplementos associados a mudanças pertinentes na alimentação para melhora da diarreia, sem especificar dose ou tempo de tratamento.

DOENÇA DE CROHN NA FASE DE REMISSÃO

Recomendação 4: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **manter a remissão/prevenir recidivas** na doença de Crohn em remissão.

Justificativa: As evidências científicas disponíveis não apresentaram efeitos significativos de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos na manutenção da remissão/

prevenção de recidivas nem em pacientes em tratamento clínico nem após tratamento cirúrgico³¹⁻³⁷. Destaca-se um destes estudos, onde a suplementação com uma combinação específica de probióticos (*Lactobacillus praecei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subspécie bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius subspécie termophilus*, 18 x 10¹¹ UFC por dia, divididos em 2 doses, por 30 dias) após a ressecção ileal demonstrou uma tendência de redução da recorrência endoscópica grave e redução da expressão de citocinas inflamatórias no dia 90 após a cirurgia³⁰. Este resultado sugere potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto.

Recomendação 5: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais** na doença de Crohn em remissão.

Justificativa: Foi encontrado um único ensaio clínico que observou redução na frequência de evacuações após suplementação com *Saccharomyces boulardii* (250 mg, 3 vezes/dia, por 9 semanas) em indivíduos na fase de remissão da doença de Crohn³⁶. Este resultado sugere potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos e simbióticos nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

Recomendação 6: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **reduzir a permeabilidade intestinal** na doença de Crohn em remissão.

Justificativa: Apenas evidências pontuais sobre prebióticos e uma levedura probiótica específica foram encontradas. A suplementação de oligofrutose com inulina (7,5 g de cada por dia, administrados em dose única, por 3 semanas) resultou em significativa redução da permeabilidade intestinal de indivíduos com DC em remissão, tendo seu grau de permeabilidade se aproximado daquele observado em controles saudáveis cuja permeabilidade basal era significativamente menor³⁹. Noutro estudo específico com indivíduos com doença de Crohn em remissão, citado por uma revisão sistemática sobre a levedura *Saccharomyces boulardii* na saúde intestinal, esta levedura se mostrou capaz de

melhorar a permeabilidade intestinal na mesma situação (na quantidade de 12×10^8 por dia, divididos em 3 doses, de 8 em 8 horas, durante 12 semanas)^{40,41}. Estes resultados sugerem potencial contribuição nesta situação e indicam a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Não foram encontrados estudos analisando o efeito de prebióticos isolados e simbióticos nesta situação. Sendo assim, não é possível recomendar a suplementação nesta situação.

COLITE ULCERATIVA NA FASE ATIVA

Recomendação 7: *A suplementação com bactéria probiótica específica **É RECOMENDADA** para **induzir remissão** na colite ulcerativa em atividade leve ou moderada. A suplementação com outra bactéria probiótica específica e com simbiótico específico **PODE SER CONSIDERADA** com o mesmo objetivo nesta situação. A suplementação com prebióticos isolados **NÃO É RECOMENDADA** com o mesmo objetivo nesta situação.*

Justificativa: A segurança e possíveis benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências disponíveis que demonstraram que a suplementação com *Bifidobacterium longum* foi capaz de induzir remissão na fase ativa da colite ulcerativa^{42,43}. Uma combinação específica de bactérias probióticas também se mostrou capaz de induzir remissão na fase ativa da colite ulcerativa em diversos estudos⁴³⁻⁴⁵. Assim, esta suplementação é recomendada nos casos de atividade de doença leve a moderada¹. A suplementação com outra bactéria probiótica isolada, a *Escherichia coli Nissle*, também foi testada. Entretanto, os resultados são controversos, já que: dois ensaios clínicos e uma revisão sistemática de ensaios clínicos com amostras consideradas pequenas observaram efeito na indução da remissão^{34,46,47}; e outro estudo não encontrou tal efeito desta bactéria⁴⁸. Estes resultados sugerem potencial contribuição desta bactéria na referida situação. Nos estudos encontrados, a *Escherichia coli Nissle* foi oferecida em doses e durações variadas ($2,5$ a 25×10^9 e 10×10^{10} UFC por dia, administrados em 2 doses, durante 8 e 48 semanas). Quando combinada com inulina e oligofrutose, a *Escherichia coli Nissle* se mostrou efetiva na indução de remissão neste tipo e fase da DII, resultados estes produzidos por uma revisão sistemática. Entretanto, este estudo não concluiu sobre dose, posologia e tempo de duração desta suplementação⁴⁷, inviabilizando a elaboração de uma proposta de tratamento. Ao optar pela utilização da combinação

probiótica, especialistas recomendam progressão cautelosa na oferta de inulina e oligofrutose, observando a tolerância de cada indivíduo, especialmente se houver história de flatulência e/ou distensão abdominal. Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de suplementos prebióticos isolados na indução de remissão na fase ativa da colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Bifidobacterium longum</i>	6 a 9 x 10 ¹¹ UFC	3	8
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespécie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subspécie <i>thermophilus</i>	3,6 x 10 ¹² UFC	1-2 (12 em 12 horas)	6 a 12

Fonte: Tamaki et al., 2016; Kaur et al., 2020; Tursi et al., 2010; Sood et al., 2009; Bibiloni et al., 2005.

Recomendação 8: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **reduzir a inflamação/atividade de doença** na colite ulcerativa em atividade.

Justificativa: Foi encontrado apenas um único ensaio clínico com número reduzido de participantes que testou o efeito da suplementação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subspécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius* subspécie *thermophilus* sobre a inflamação na colite ulcerativa em atividade. Esta combinação específica de bactérias probióticas num total de 3,6 x 10¹¹ UFC por dia, administrados em 2 doses, sendo uma pela manhã e outra à noite, por 8 semanas foi capaz de reduzir a inflamação na mucosa colônica e os escores de atividade de doença nesta situação, sem efeitos adversos descritos⁴³. Entretanto, não foram encontrados outros estudos com a mesma combinação, nem estudos avaliando os efeitos de prebióticos e simbióticos na redução de marcadores inflamatórios ou da atividade de doença na fase ativa da colite ulcerativa.

Recomendação 9: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais** na colite ulcerativa em atividade.

Justificativa: Foi encontrado apenas um único ensaio clínico com número reduzido de participantes que testou o efeito da suplementação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subspécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus salivarius* subspécie *thermophilus* sobre o controle de sintomas na colite ulcerativa em atividade. Esta combinação específica de bactérias probióticas num total de $3,6 \times 10^{11}$ UFC por dia, administrados em 2 doses sendo uma pela manhã e outra à noite, por 8 semanas foi capaz de reduzir o sangramento retal nesta situação, sem efeitos adversos descritos⁴³. Entretanto, não foram encontrados outros estudos com a mesma combinação, nem investigando o mesmo desfecho, nem estudos avaliando os efeitos de prebióticos e simbióticos no controle/manejo de outros queixas, desconforto e complicações gastrointestinais na fase ativa da colite ulcerativa. Apesar da ausência de evidências científicas, especialistas referem efeitos benéficos observados na prática clínica da suplementação com *Saccharomyces boulardii* nas doses entre 200 a 250mg, relacionados à melhora da diarreia, formação de bolo fecal mais moldado, diminuição de muco nas fezes e melhora da motilidade intestinal.

COLITE ULCERATIVA NA FASE DE REMISSÃO

Recomendação 10: Para **manter a remissão/prevenir recidivas** na colite ulcerativa em remissão, **PODE SER CONSIDERADA** a suplementação com bactérias probióticas específicas, e **É RECOMENDADA** a suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas. **Na ocorrência de pouchite crônica, PODE SER CONSIDERADA** a suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas. **NÃO É RECOMENDADA** a utilização de suplementos prebióticos e simbióticos com o mesmo objetivo nestas situações.

Justificativa: A segurança e possíveis benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências científicas disponíveis que mostraram que *Lactobacillus rhamnosus estirpe GG* (18 x 10⁹ UFC por dia, administrados em 2 doses, por 48 semanas) e *Escherichia coli Nissle* (10 x 10¹⁰ UFC por dia, administrados em 2 doses, por 16 semanas) isolados podem sustentar a fase de remissão na colite ulcerativa^{46,47,49,50}. Foram encontradas também duas revisões sistemáticas que concluíram que os resultados são incertos quanto à capacidade dos probióticos de manter a remissão e prevenir recidivas^{52,53}. Entretanto, estas revisões são consideradas como baixo grau de evidência, devido ao risco elevado de viés relatado. Estes achados sugerem potencial contribuição das bactérias citadas na manutenção da remissão/prevenção de recidiva na fase de remissão da colite ulcerativa, mas indicam também que de maneira geral os efeitos dos probióticos isolados nesta situação são ainda incertos. Quanto à utilização de combinações de bactérias, aquelas detalhadas no tratamento proposto abaixo se mostraram capazes de manter remissão na colite ulcerativa em diversos estudos encontrados⁵³⁻⁵⁷, inclusive uma revisão sistemática com meta-análise²⁸. A diretriz europeia de nutrição na doença inflamatória intestinal recomenda a utilização de combinações de probióticos nesta situação²². Entretanto, a suplementação com a combinação de *Bifidobacterium animalis subespécie Lactis* e *Lactobacillus acidophilus* especificamente não demonstrou o mesmo efeito⁵⁸, não estando esta combinação entre os tratamentos aqui propostos. A capacidade de um suplemento com combinação específica de bactérias probióticas de manter a remissão em casos de pouchite crônica na colite ulcerativa em remissão foi evidenciada em um único estudo⁵⁹. Ainda assim, sua utilização é recomendada em diretrizes europeias para tratamento de doença inflamatória intestinal em substituição a antibióticos em indivíduos colectomizados e para a prevenção de pouchite na fase de remissão²¹. Entretanto, estas referências não especificam dose, posologia e tempo de duração desta suplementação, inviabilizando recomendações específicas neste sentido. Os escassos e inconsistentes estudos disponíveis colocam os efeitos de prebióticos nessa situação como incertos⁴⁸, e não foram encontrados estudos avaliando o efeito de prebióticos na manutenção da remissão na colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespécie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> subespécie <i>thermophilus</i>	6 g	1	32 a 48
<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> e <i>Bifidobacterium mesentericus</i>	18 mg, 90 mg e 90 mg, respectivamente	3	48
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	1×10^{10} UFC	1	8
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1×10^{10} UFC	1	8

Fonte: Gionchetti et al., 2000; Mimura et al., 2004; Yoshimatsu et al., 2015; Hegazy et al., 2010; Cui et al., 2004.

Recomendação 11: A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos **NÃO É RECOMENDADA** para **melhorar o perfil de microbiota intestinal** na colite ulcerativa em remissão.

Justificativa: Apenas um estudo testou a suplementação com *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus* (3×10^9 UFC por dia, sendo 1×10^9 UFC de cada cepa, em dose única, por 8 semanas) nesta situação. Foi observado aumento da quantidade de lactobacilos e bifidobactérias nos indivíduos com colite ulcerativa em remissão avaliados⁵⁷. Entretanto, especialistas destacam que a metodologia utilizada para análise da microbiota apresenta qualidade inferior às utilizadas atualmente. Ademais, o estudo não avalia se as mudanças observadas são sustentáveis e não garantem uma mudança em longo prazo da composição da microbiota, nem se as mesmas estão relacionadas a desfechos desejáveis no tratamento da colite ulcerativa em remissão (como prevenção de recidivas e controle de sintomas). Este resultado sugere potencial contribuição nesta situação e indica a necessidade de um corpo de evidências mais robusto. Os especialistas reforçam também que o manejo da alimentação pode contribuir para uma composição mais saudável da microbiota intestinal. Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de prebióticos e simbióticos na melhora do perfil da microbiota intestinal na fase de remissão da colite ulcerativa.

Recomendação 12: A suplementação com combinações de bactérias probióticas específicas e de simbióticos específicos **É RECOMENDADA** para **contribuir para reduzir marcadores inflamatórios** na colite ulcerativa em remissão. **NÃO É RECOMENDADA** a utilização de suplementos prebióticos com o mesmo objetivo nesta situação.

Justificativa: A segurança e possíveis benefícios da prescrição da suplementação baseiam-se em evidências disponíveis que mostraram que suplementos com combinações específicas de probióticos e com simbióticos na colite ulcerativa em remissão podem reduzir a inflamação remanescente do tecido epitelial que pode ocorrer em indivíduos em remissão clínica, contribuindo para a regeneração do mesmo, redução do recrutamento de leucócitos e da expressão e atividade remanescentes de marcadores inflamatórios (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral- α , fator nuclear-kappa B, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e calprotectina fecal)^{56,57,61,62}. Vale salientar que no indivíduo classificado como em estado de remissão por meio de critérios clínicos e/ou endoscópicos, alguns mediadores inflamatórios podem estar em quantidade, expressão e/ou atividade aumentadas. A Organização Europeia de Crohn e Colite destaca que os probióticos e prebióticos analisados variam entre os estudos disponíveis, mas cita apenas dois estudos relacionados à redução da inflamação nas suas referências^{30,61}. Abaixo estão descritas as espécies de bactérias e fibras prebióticas avaliadas nas pesquisas aqui consideradas. As quantidades de frutoligosacarídeos na proposta de conduta são aquelas testadas nos estudos encontrados. Entretanto, alguns especialistas observam na prática clínica melhor tolerância a quantidades próximas de 450 mg, evitando assim possíveis queixas gastrointestinais relacionadas à utilização de quantidades maiores (como 6 g). Não foram encontrados estudos avaliando o efeito de suplementos prebióticos isolados na redução da inflamação na fase de remissão da colite ulcerativa.

Proposta de conduta prática

Suplementação	Quantidade total/dia	Doses	Duração (semanas)
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	3 x 10 ⁹ UFC	1	8
<i>Lactobacillus delbruekii</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	1 x 10 ¹⁰ UFC	1	8
<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e FOS	6 x 10 ⁹ UFC 450 mg de FOS	2	8

<i>Bifidobacterium longum</i> , FOS e inulina	4 x 10 ¹¹ UFC 6 g de FOS 6 g de inulina	2	4
---	--	---	---

FOS: frutooligossacarídeos. Cui et al., 2004; Hegazy & El-Bedewy, 2010; Altun et al., 2019; Furrie et al., 2005

Recomendação 13: *A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA para controlar/manejar queixas e desconforto gastrointestinais na colite ulcerativa em remissão.*

Justificativa: Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade e segurança da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nesta situação. Especialistas referem a utilização de suplementos para melhora da diarreia com bons resultados, todavia, sem especificar dose ou tempo de administração.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

Recomendação 14: *A suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos NÃO É RECOMENDADA em casos graves da doença inflamatória intestinal e no período pós-operatório imediato, excetuando-se a utilização relacionada à ocorrência de pouchite, como descrito na recomendação 10.*

Justificativa: Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade e segurança da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos após a realização de cirurgias para o tratamento da doença inflamatória intestinal, nem em indivíduos com atividade de doença classificada como grave. A diretriz europeia para nutrição na doença inflamatória intestinal apenas recomenda sua utilização na atividade de doença leve e moderada²².

Recomendação 15: *É RECOMENDADO que seja prescrita a ingestão de suplementos probióticos e simbióticos com água ou iogurte resfriados ou gelados na doença inflamatória intestinal. NÃO É RECOMENDADA a prescrição dos mesmos com água, outras bebidas ou alimentos quentes. Não há restrições quanto à temperatura para prescrição de prebióticos isolados.*

Justificativa: Nos diversos estudos que observaram efeitos da suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nas diversas situações vivenciadas na doença inflamatória intestinal, os suplementos foram oferecidos com água ou iogurte, em temperatura resfriada ou gelada. O calor não foi empregado pois inativa os probióticos^{42,44}. Estudos descrevem a adoção do volume de 50 ml de água para diluição dos suplementos em pó e a ingestão após jejum e/ou jantar, para minimizar efeitos inibitórios causados pelo ácido gástrico nos probióticos^{56,61,62}. Ao optar por iogurtes para ingestão dos suplementos, especialistas recomendam a utilização dos tipos naturais (sem sabor e sem açúcar); e nos casos de intolerância à lactose, o iogurte deve ser evitado ou deve-se optar por produtos isentos de lactose.

Proposta de conduta prática:

- Prescrever ingestão dos suplementos probióticos e simbióticos com água ou iogurte resfriados ou gelados.
- Não prescrever e contra indicar a ingestão dos suplementos probióticos e simbióticos com água, outras bebidas ou alimentos quentes.
- Não adotar restrições relacionadas à temperatura na prescrição de prebióticos isolados.
- Na prescrição de suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos em pó, orientar a diluição em 50 ml de água, lembrando que os prebióticos podem também ser utilizados em preparações culinárias.
- Prescrever ingestão dos suplementos prebióticos, probióticos e simbióticos após jejum e/ou jantar.

Recomendação 16: *Ao prescrever suplementos probióticos, É RECOMENDADO:*

- *Preferir cápsulas ou sachês de pó como veículos;*
- *Quando optar por cápsulas, preferir cápsulas vegetais gastrorresistentes, transparentes, isentas de açúcar, corantes, edulcorantes artificiais e lactose (nos casos de intolerância à lactose, mesmo que transitória);*
- *Preferir os seguintes excipientes: celulose microcristalina, inulina, fruto-oligosacarídeos (FOS), goma acácia. Especialistas atentam para a capacidade*

fermentativa dos FOS, especialmente para indivíduos com história de flatulência excessiva e distensão abdominal;

- *Orientar a manutenção dos probióticos, liofilizados ou não, **sob refrigeração** em caso de temperatura ambiente superior a 30°C. Caso a temperatura seja inferior a 30°C, informar que o probiótico liofilizado não necessita de refrigeração;*
- *Orientar a **proteção dos probióticos** da exposição à luz, ao calor, ao oxigênio e à umidade⁶⁴.*

Recomendação 17: *É **RECOMENDADO** orientar a pessoa com doença inflamatória intestinal sobre a importância da adoção e manutenção de **padrão alimentar saudável e adequado**, assim como da **manutenção da terapia medicamentosa e outros tratamentos prescritos durante a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos na doença inflamatória intestinal.***

Justificativa: A suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos nas diversas situações da doença inflamatória intestinal não dispensa os tratamentos nutricional e medicamentoso adequados, entre outros^{3,4}.

Proposta de conduta prática

- Orientar a manutenção do plano alimentar, da terapia medicamentosa e outros tratamentos prescritos pelos profissionais de saúde para tratamento da DII ao prescrever suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos.

Figura 1 - Resumo das recomendações para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com doença de Crohn em suas diferentes fases.

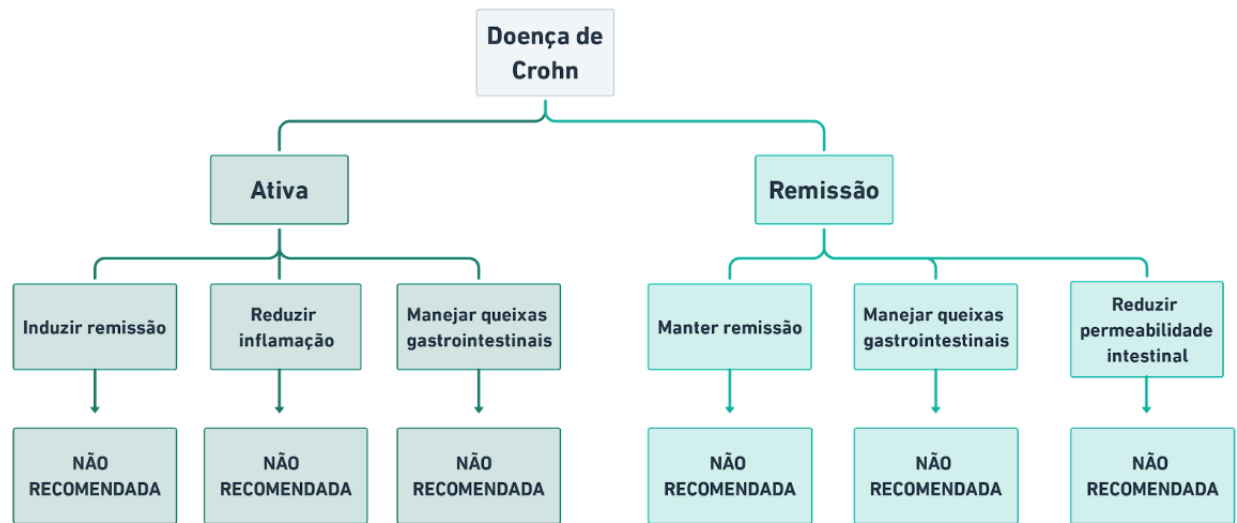
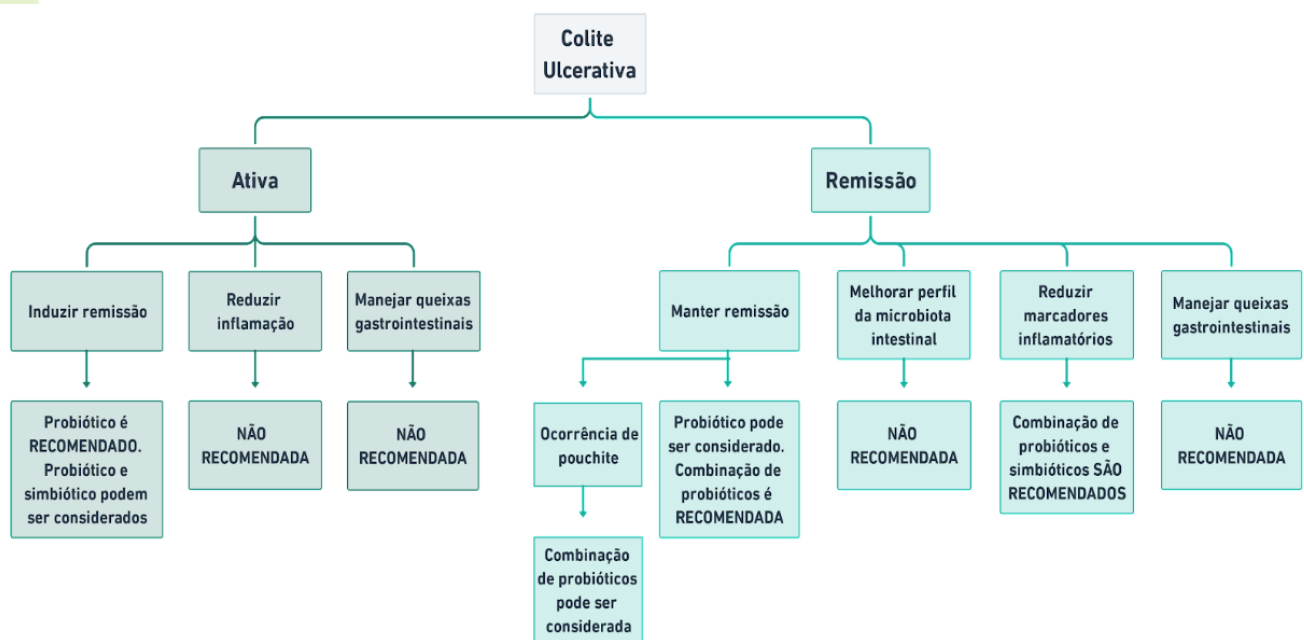


Figura 2 - Resumo das recomendações para suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos para adultos com colite ulcerativa em suas diferentes fases.



REFERÊNCIAS

1. BISCHOFF, S. C. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 3, p. 352-379, 2023
2. PRASAD, M. et al. The availability of clinical protocols in US teaching intensive care units. *Journal of Critical Care*, v. 25, n. 4, p. 610–619, dez. 2010.
3. IMBRIZI, M. et al. Second Brazilian consensus on the management of Crohn's disease in adults: a consensus of the brazilian organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). *Arquivos De Gastroenterologia*, v. 59, n. suppl 1, p. 20–50, 2023.
4. BAIMA, J. P. et al. Second Brazilian consensus on the management of ulcerative colitis in adults: a consensus of the brazilian organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). *Arquivos De Gastroenterologia*, v. 59, n. suppl 1, p. 51–84, 2023.
5. LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, dez. 2019.
6. TORRES, J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 14, n. 1, p. 4–22, 1 jan. 2020.
7. CASTRO, A., REZENDE, E M. Técnica Delphi e seu uso na pesquisa de enfermagem: revisão bibliográfica. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 13, n. 3, 429-434, jul./set., 2009.
8. MARQUES, J. B. V.; FREITAS, D. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. *Pro-Posições*, v. 29, p. 389–415, ago. 2018.
9. PEYRIN-BIROULET, L. et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 2, p. 289–297, fev. 2010.
10. KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 12, p. 720–727, dez. 2015.
11. ZALTMAN, C. et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.
12. QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 259–264, jul. 2019.
13. QUARESMA, A. B. et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 13, 1 set. 2022.
14. PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 4, p. 1197–1206, 28 jan. 2015.
15. MARANHÃO DA, et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 2015; 103(1): 9-
16. KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Network*, v. 17, n. 1, p. 25–40, fev. 2017.
17. NÓBREGA, V. G. et al., The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 55, n. 3, p.290-295, set. 2018.

18. ZIPPI, M. et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 20, n. 46, p. 17463–17467, 14 dez. 2014.
19. BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. v. 70, n. 3, p. 439-444, mar. 1976.
20. FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 89, n. 11, p. 1553–1563, nov. 2014.
21. SINGH, S. et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, n. 2, p. 162–175, jan. 2018.
22. ROSENBAUM, M.; KNIGHT, R.; LEIBEL, R. L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 26, n. 9, p. 493–501, set. 2015.
23. LOPETUSO, L. R. et al. Gut Microbiota: A Key Modulator of Intestinal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*, v. 34, n. 3, p. 202–209, 2016.
24. LANE, E. R.; ZISMAN, T. L.; SUSKIND, D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of Inflammation Research*, v. 10, p. 63–73, 2017.
25. NISHIDA, A. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, v. 11, n. 1, p. 1–10, fev. 2018.
26. MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*, v. 37, n. 1, p. 47–55, jan. 2015.
27. KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, maio 2014.
28. LIMKETKAI, B. N. et al. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 7, 17 jul. 2020.
29. DERWA, Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 46, n. 4, p. 389–400, ago. 2017.
30. STEED, H. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease: Clinical trial: synbiotic therapy in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 32, n. 7, p. 872–883, out. 2010.
31. BJARNASON, I.; SISSION, G.; HAYEE, B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*, v. 27, n. 3, p. 465–473, jun. 2019.
32. 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, ago. 2007.
33. FEDORAK, R. N. et al. The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 13, n. 5, p. 928- 935.e2, maio 2015.

34. 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, ago. 2013.
35. CHERMESH, I. et al. Failure of Symbiotic 2000 to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 52, n. 2, p. 385–389, 30 jan. 2007.
36. LORENTZ, A.; MÜLLER, L. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Adulthood: A Systematic Review. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, v. 31, n. 1, p. 74–84, 19 mar. 2022.
37. MARTEAU, P. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*, v. 55, n. 6, p. 842–847, 1 jun. 2006.
38. PRANTERA, C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus GG* Gut, v. 51, n. 3, p. 405–409, 1 set. 2002.
39. RAHIMI, R. et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Probiotics for Maintenance of Remission and Prevention of Clinical and Endoscopic Relapse in Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 53, n. 9, p. 2524–2531, set. 2008.
40. PLEIN, K. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea--a pilot study. *Z Gastroenterology*. 31 fev. 1993.
41. HEDIN, C. R. et al. Prebiotic fructans have greater impact on luminal microbiology and CD3+ T cells in healthy siblings than patients with Crohn's disease: A pilot study investigating the potential for primary prevention of inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 8, p. 5009–5019, ago. 2021.
42. GARCIA VILELA, E. et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 43, n. 7, p. 842–848, jan. 2008
43. MCFARLAND, L. V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 18, p. 2202, 2010.
44. KAUR, L. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 2020.
45. TAMAKI, H. et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, v. 28, n. 1, p. 67–74, jan. 2016.
46. TURSI, A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 10, p. 2218–2227, out. 2010.
47. SOOD, A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, v. 7, n. 11, p. 1202–1209, nov. 2009

48. BIBILONI, R. et al. VSL#3 Probiotic-Mixture Induces Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 100, n. 7, p. 1539–1546, jul. 2005.
49. REMBACKEN, B. J. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet (London, England)*, v. 354, n. 9179, p. 635–639, 21 ago. 1999.
50. FUCHSSTEINER et al., Austrian Guidelines for nutrition in IBD, *Gastroenterology*, 42: 376-386, 2014
51. PETERSEN, A. M. et al. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 11, p. 1498–1505, nov. 2014.
52. ZOCCO, M. A. et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, n. 11, p. 1567–1574, 1 jun. 2006.
53. KRUIS, W et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine *Gut* vol. 53,11 (2004): 1617-23.
54. NAIDOO K, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12). Published 2011 Dec 7.
55. IHEOZOR-EJIOFOR Z, et al., Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD007443. Published 2020 Mar 4
56. GIONCHETTI, P. et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, v.119, n. 2, p. 305–309, ago. 2000.
57. MIMURA, T. et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*, v. 53, n. 1, p. 108–114, jan. 2004.
58. YOSHIMATSU, Y. et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 21, n. 19, p. 5985–5994, 21 maio 2015.
59. HEGAZY, S. K.; EL-BEDEWY, M. M. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 16, n. 33, p. 4145–4151, 7 set. 2010.
60. POO, S.; SRIRANGANATHAN, D.; SEGAL, J. P. Network meta-analysis: efficacy of treatment for acute, chronic, and prevention of pouchitis in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 34, n. 5, p. 518–528, 1 maio 2022.
61. CUI, H.-H. et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 10, n. 10, p. 1521–1525, 15 maio 2004.
62. WILDT, S. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 5, n. 2, p. 115–121, abr. 2011.
63. SANBORN, V. et al. Randomized Clinical Trial Examining the Impact of *Lactobacillus rhamnosus GG* Probiotic Supplementation on Cognitive Functioning in Middle-aged and Older Adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* n.16, pag. 2765-2777. nov. 2020

64. FURRIE E, et al. Symbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut*. 2005;54(2):242-249.
65. ALTUN, H. K.; YILDIZ, E. A.; AKIN, M. Effects of symbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, v. 30, n. 4, p. 313–320, abr. 2019.
66. MANSOURIPOUR, S; ESFANDIARI, Z.; NATEGHI, L. The effect of heat process on survival and increased viability of probiotic by microencapsulation: a review. *Scholars Research Library. Annals of Biological Research*, 4 (4): 83-87, 2013.

É permitida a reprodução parcial ou total deste material desde que seja citada a fonte. Não é permitida a comercialização.

FICHA TÉCNICA

PROTOCOLO PARA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA ADULTOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

REALIZAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Escola de Nutrição (UNIRIO)

Laboratório de Evidências em Nutrição Clínica (LENC – UNIRIO)

DESENVOLVIMENTO, FORMATAÇÃO E LAYOUT

Daniela Cordeiro Moura

Fabricia Junqueira das Neves

Giovana Guerra Vale do Amaral

Thaís da Silva Ferreira

AGRADECIMENTOS

Aos especialistas que participaram da validação do conteúdo do protocolo e à Pró-Reitoria de Extensão e Cultura (PROEXC) da UNIRIO que concedeu bolsa à discente de graduação do projeto de extensão do qual este produto técnico resulta.