

Doença de Crohn e Probióticos: uma revisão

Crohn's Disease and Probiotics: a review

Jorgiana Libânio¹, Kalene Frazão¹, Mísia Cunha¹, Camila Maria Simplicio Revoredo²

¹ Nutricionista, Universidade Federal do Piauí-UFPI

² Nutricionista, doutoranda em Biotecnologia/RENORBIO-Universidade Federal do Piauí-UFPI

Endereço para correspondência: Camila Maria Simplicio Revoredo - camilarevoredoufpi@ufpi.edu.br

Palavras-chave

Probióticos
Doença de Crohn
Terapia Nutricional

Objetivo: Apresentar uma revisão sobre o papel dos probióticos na terapia nutricional na Doença de Crohn.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados eletrônicas: Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico, abrangendo publicações entre 2011 e 2016, com idiomas em língua portuguesa e inglesa. **Resultados:** A Doença de Crohn envolve um processo inflamatório que afeta várias partes do trato gastrointestinal, nesse sentido, vários estudos têm demonstrado ações benéficas com o uso de probióticos, entre elas, produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta, redução da intolerância à lactose, controle da diarreia aguda, melhora clínica da doença e prevenção de recidivas das doenças inflamatórias intestinais.

Conclusão: Algumas cepas de probióticos oferecem benefícios aos pacientes com doença de Crohn, podendo reduzir sintomas como diarreia e melhorar a imunidade destes pacientes, contudo, ainda não há um consenso em relação à recomendação do uso destes em doenças inflamatórias intestinais.

Keywords

Probiotics
Crohn's disease
Nutritional Therapy

Objective: To present a review of the role of probiotics in nutrition therapy in Crohn's disease. **Methods:** A literature review was performed in electronic databases: Scielo, Pubmed, Virtual Health Library and Google Scholar, covering publications between 2011 and 2016, with languages in Portuguese and English. **Results:** Crohn's disease involves an inflammatory process that affects various parts of the gastrointestinal tract, in this sense, several studies have shown beneficial effects with the use of probiotics, including, production of short chain fatty acids, reduction of intolerance lactose, control of acute diarrhea, improving clinical improvement of the disease and prevention of recurrence of inflammatory bowel diseases. **Conclusion:** Some probiotics trains benefits to patients with Crohn's disease and may reduce symptoms, such as, diarrhea and improve immunity of these patients, however, there is still no consensus regarding the use of these in inflammatory bowel diseases.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de causa desconhecida e envolve um processo inflamatório que afeta várias partes do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, onde, geralmente, o íleo terminal é considerado o epicentro da doença, enquanto que o reto é poupado e o duodeno raramente está envolvido¹. Não há cura, mas as opções de tratamento ajudam a aliviar os sintomas, mantêm as remissões e previnem as recidivas. Com um quadro clínico extremamente variável, a DC apresenta sintomas e lesões prevalentes que diferem de acordo com a sua localização, extensão, manifestações sistêmicas e complicações potenciais².

A característica mais marcante da DC é o acometimento transmural do trato gastrointestinal, que pode afetar todas

as camadas, da mucosa à serosa, e que apresenta um caráter descontínuo das lesões devido a áreas de mucosa preservada em meio às de atividade inflamatória. Dessa forma, podem ser observadas desde discretas erosões, edema, friabilidade, enantema, sendo mais característica a presença de úlceras³.

Todas essas lesões podem sofrer processo inflamatório e dessa forma levar à desnutrição do paciente, não só pela velocidade com que a doença evolui, mas também por problemas como anorexia, má absorção de nutrientes, estresse oxidativo, necessidades nutricionais aumentadas e uso de medicamentos. Cerca de 70 a 80% dos pacientes perdem peso durante a doença, levando a algum grau de comprometimento nutricional^{4,5}, e em torno de 23% dos pacientes ambulatoriais e 85% dos hospitalizados com predominância de desnutrição. Esse déficit nutricional está associado ao retardo da melhora

clínica e da recuperação pós-operatória, bem como à mortalidade e aos crescentes casos de complicações cirúrgicas⁶.

Estudos mostram que uma terapia nutricional adequada pode diminuir a atividade inflamatória da DC contribuindo, assim, para um melhor prognóstico dos pacientes. Nesse contexto, o uso dos probióticos na terapia nutricional pode aumentar a imunidade da mucosa intestinal e ainda diminuir a inflamação intestinal, atuando, desta forma, tanto na prevenção como no tratamento da desnutrição, das deficiências específicas de nutrientes e das alterações nos níveis de oligoelementos¹.

Probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde dos hospedeiros”⁷. O uso de probióticos na DC tem sido estudado como uma possível forma de equilibrar a microbiota intestinal, contribuir com a terapia medicamentosa e manter a remissão da doença⁸.

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão sobre o papel dos probióticos na terapia nutricional na Doença de Crohn, relacionando as propriedades benéficas destes agentes imunomoduladores com a resposta inflamatória quando inseridos em uma dieta convencional, com a promoção de benefícios ao hospedeiro e a redução dos agravos intercorrentes.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de pesquisa bibliográfica em fontes secundárias nas bases de dados Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Os artigos pesquisados compreendem publicações entre 2011 e 2016, com idiomas em língua portuguesa e inglesa. Foram pesquisados artigos e monografias que possuíssem concordância com o tema, totalizando 98 estudos. Após seleção e triagem por relevância em relação à pesquisa foram totalizados 51 estudos. Os descritores utilizados para a busca de artigos em português foram: “Doença de Crohn, probióticos e terapia nutricional” e em inglês: “*Probiotics, Crohn's disease e Nutritional Therapy*”.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia da Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) tem mostrado um aumento da sua prevalência desde a segunda metade do século XX

e, apesar dos grandes avanços conquistados na compreensão dos mecanismos básicos de inflamação e patogênese, sua causa permanece desconhecida². De acordo com Oliveira⁹, dados epidemiológicos revelam que a incidência de DC tem aumentado a nível mundial, sobretudo nos países desenvolvidos, acompanhada paralelamente por mudanças dos padrões alimentares das sociedades atuais. Essa patologia chega a afetar cerca de 3,2 em cada 1.000 pessoas na Europa e na América do Norte¹⁰, e é menos comum na África e na Ásia^{11, 12}.

No Brasil, os estudos epidemiológicos apresentam limitações tanto no que diz respeito ao diagnóstico como em relação ao tamanho das amostras populacionais, ficando restritos a grupos regionais e a pacientes atendidos em ambulatórios. 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 Brasil¹³.

Com relação à incidência da Doença de Crohn, são observadas maiores taxas da patologia em indivíduos com idade entre 15 e 30 anos, sendo mais acentuada nas mulheres; alcança pessoas que pertencem a um nível socioeconômico mais elevado, sendo as maiores taxas encontradas nos países industrializados, e, além disso, esta doença é mais frequente em indivíduos brancos^{14,15}.

Segundo o trabalho de Santos et. al.¹⁶, onde foram estudados somente pacientes previamente diagnosticados com a Doença de Crohn (através de exames como a colonoscopia e posteriormente por meio de tomografia computadorizada), a prevalência encontrada com relação à idade média dos pacientes foi de quarenta anos, com uma preponderância do sexo feminino; achados esses que corroboram outro estudo em que, dentre os pacientes com Crohn, 45-61,8% eram do sexo feminino e 32,8 a 55% do sexo masculino¹⁷.

Porém, Cosnes et al.¹⁸ constataram que, em países com baixa incidência de DC, na Europa e na América do Norte, a prevalência da doença tem aumentado entre os homens, sendo semelhante ou mesmo superior à incidência entre as mulheres, o que pode ser visto no estudo de Hardt et al.¹⁹ em que foi verificada maior prevalência de sexo masculino (53 contra 47%).

Apesar disso, estudos recentes evidenciam que a incidência da DC vem aumentando em avaliações realizadas na população infantil, de maneira lenta e progressiva. Estes demonstram que a doença, que raramente inicia antes dos dois e dez anos, em geral começa entre os doze e dezoito anos de idade, o que faz com que seu pico de incidência fique ao redor dos vinte anos¹⁴.

Alteração na Microbiota Intestinal e Doença de Crohn

A microbiota humana, de uma forma simplificada, é o conjunto de micro-organismos que habita o organismo humano. Existe uma relação de simbiose entre o organismo humano e os micro-organismos que aí residem, tirando ambos benefícios desta associação²⁰. O organismo de um adulto sustenta, de forma saudável, uma comunidade de micro-organismos incluindo bactéria, archaea, eucarya, vírus e seus elementos genéticos que constituem, assim, a microbiota humana, onde todos esses micro-organismos, benéficos e eventuais patógenos convivem²¹.

A microbiota do Trato Gastrointestinal (GI) de um adulto consiste em mais de mil espécies. Um adulto possui um trilhão de bactérias no intestino, ou seja, dez a cem vezes mais bactérias do que suas próprias células humanas. A presença de bactérias no intestino é obrigatória para o desenvolvimento de diversas funções do trato GI. Em outras palavras, na ausência de microbiota intestinal, a função motora do intestino é comprometida. Os lactobacilos e as bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e/ou nocivas, estimulam as funções imunológicas, auxiliam na digestão e/ou absorção dos ingredientes e minerais dos alimentos e contribuem para a síntese de vitaminas²².

Sobre este assunto, evidências mostram que o desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, entre bactérias patogênicas e benéficas, ou na relação desta com o hospedeiro, pode estar relacionado com o surgimento das doenças inflamatórias intestinais - DII's, inclusive da Doença de Crohn, que tem sua etiologia referida na literatura como parcialmente desconhecida, mas que, contudo, a mesma a refere como uma inflamação que envolve alterações de tolerância no sistema imunológico do trato gastrointestinal, originando uma inadequada, grave e prolongada resposta inflamatória em indivíduos geneticamente predispostos^{23,9}.

Fatores ambientais, fatores genéticos e respostas imunes já foram considerados como a maior etiologia da Doença de Crohn. No entanto, nos últimos anos, diversos autores estiveram muito interessados em avaliar o possível envolvimento da microbiota intestinal na etiopatogenia complexa das Doenças Inflamatórias Intestinais^{24,25,26}.

Becker; Neurath e Wirtz²⁷, por exemplo, realizaram um estudo com base em culturas de fezes, onde foi observada uma diminuição significativa da biodiversidade da microbiota intestinal em pacientes com DII's. Contudo, apenas as alterações na diversidade não seriam a causa da doença inflamatória, sendo um genótipo suscetível indispensável, o que ocorre na presença de mutações específicas^{24,28}. Existe também uma tendência para o excesso de organismos pró-inflamatórios com depleção concomitante de organismos

com propriedades anti-inflamatórias, tais como *Faecalibacterium prausnitzii*^{24,26,29}.

No estudo de Chiodini et. al.³⁰, foi identificado um aumento nas Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* e *Shigella*) em DII. A colonização por *E.coli* com propriedades aderentes e invasivas se mostra mais frequente na mucosa ileal de pacientes com Doença de Crohn do que em controles saudáveis, e de maneira geral este grupo de bactérias vem sendo detectado com maior constância nas fezes de pacientes com DII's^{27,30}.

Estado Nutricional de Pacientes com Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é frequentemente associada a deficiências nutricionais (DN) severas, apresentando-se o padrão e a severidade da má nutrição dependente da duração, atividade e extensão da doença. Como tal, as questões nutricionais relacionadas com a alimentação devem ser consideradas fundamentais na monitorização de doentes com DC⁹. Clinicamente essa doença é marcada por sintomas e sinais como dores abdominais, diarreia, com sério risco de evolução hemorrágica, astenia, emagrecimento, febre, anemia e *déficit* nutricional. Na fase ativa da doença verifica-se um elevado número de neutrófilos infiltrados causadores dos tão característicos abscessos. É também comum a formação de fístulas¹.

O processo inflamatório das lesões intestinais pode levar o paciente à desnutrição, não só pela atividade da doença, mas também por anorexia, má ingestão e absorção de nutrientes, estresse oxidativo, necessidades nutricionais aumentadas e uso de medicamentos¹⁶.

Como já foi visto, a diarreia crônica, a perda de sítios de absorção específicos e a má absorção difusa corroboram para que os pacientes apresentem prejuízo no estado nutricional, em que o baixo peso e a desnutrição proteico-calórica são relatados em 20-85% dos pacientes com DC. É ainda comum os pacientes apresentarem deficiências de minerais, elementos traço e vitaminas. Neste contexto, ainda há a alta prevalência de deficiência de vitamina D, associado a um maior risco para osteoporose, podendo levar a maior morbidade esquelética e menor qualidade de vida³¹.

O *déficit* de ingestão de nutrientes pode ser observado também no estudo de Silva, Schieferdecker e Amarante³², onde foi verificado em pacientes com DC, tanto em atividade quanto em remissão da doença, uma ingestão energética aparentemente menor que as necessidades, porém não significativa. A ingestão proteica foi maior que as necessidades, com diferença significativa para os pacientes em remissão. Todos os pacientes com DC apresentaram baixa ingestão de potássio, magnésio, cálcio, tocoferol e colecalférol. Verificou-se que os pacientes com DC em

atividade apresentaram também baixa ingestão de sódio, riboflavina, retinol, folato, ácido pantotênico e menadiona, enquanto os pacientes em remissão apresentaram baixa ingestão de niacina, sódio e riboflavina. Os pacientes com DC em remissão tiveram ingestão de retinol e manganês maior que as necessidades.

Terapia Nutricional na Doença de Crohn

No tratamento da Doença de Crohn os objetivos são: indução rápida de remissão clínica, com a manutenção eficiente de remissão sem o uso de corticosteroides, bem como cicatrização da mucosa, fechamento de fístulas, prevenção e redução do número de internações hospitalares e cirurgias, melhoria na qualidade de vida dos pacientes, bem como, a capacidade de prevenir complicações a longo prazo, sendo este último um objetivo que tem sido cada vez mais discutido³³.

Dessa forma, a terapia nutricional é utilizada para impedir ou corrigir a desnutrição, repor deficiências de macro e micronutrientes e reverter parte dos efeitos metabólicos patológicos dessas doenças. Na maior parte dos pacientes, a terapia nutricional atua como coadjuvante combinada ao tratamento clínico ou cirúrgico, mas em algumas situações específicas pode ser o principal tratamento⁴.

Como já foi observada, a presença de desnutrição em pacientes com DC é muito grande; portanto, a recomendação de aporte calórico é de 25 a 30 kcal e ingestão de 1,0 a 1,5 g de proteínas por kg de peso ideal/dia, com menos de 20% das calorias totais em lipídios^{34,35}.

Apesar de as necessidades de energia dos doentes com Doença de Crohn não serem grandemente aumentadas (exceto quando o objetivo é ganhar peso), as exigências das proteínas podem ser aumentadas em 50% durante a Doença de Crohn ativa e, para além disso, as vitaminas e os minerais podem ser úteis para a manutenção da remissão da doença. Deste modo, nas exacerbações agudas ou graves da Doença de Crohn, uma dieta de resíduo mínimo que limita açúcares e fibras em excesso e pouco absorvidos ou hiperosmolares, bem como cafeína, pode ser usada para reduzir, inicialmente, a diarreia ou a obstrução intestinal, em que, neste último caso, as fibras têm que ser limitadas em partículas menores para conseguir atravessar o lúmen estreito (mas sempre ajustada individualmente para o doente)³⁶.

Baixas concentrações séricas de vitaminas como a B12, a vitamina D e o folato já foram observadas nessa população. Níveis séricos reduzidos da proteína ligada ao retinol podem indicar deficiência da vitamina A e são encontrados

principalmente na fase aguda da DC, causando prejuízos na integridade da mucosa, modificando a função imunológica intestinal e aumentando a exposição a antígenos e patógenos intestinais³⁷.

Pacientes com atividade inflamatória no íleo terminal, submetidos à retirada cirúrgica de mais de 60 cm dessa porção intestinal, costumam apresentar deficiência de vitamina B12; porém, mesmo ressecções cirúrgicas menores estão associadas à má absorção dessa vitamina. Como a deficiência ocorre depois de anos de má absorção, a suplementação profilática tem sido indicada em situações de doença localizada no íleo e nos casos de ressecção desse segmento intestinal⁶. Entre os casos mais graves, 14 a 33% têm deficiência de magnésio e 3 a 5% deficiência de zinco, como consequência de diarreia crônica, fístulas, intestino curto, supercrescimento bacteriano e má absorção³⁷.

Em casos de situações onde a ingestão está deficiente, uma das soluções para restaurar a ingestão sem provocar sintomas são as refeições pequenas e frequentes, já que as quantidades pequenas de suplementos isotônicos, líquidos ou orais, são mais bem toleradas. Em casos de má absorção de gordura, a suplementação com alimentos com triglicérides de cadeia média, não só valoriza a adição de calorias, mas também serve como um veículo para nutrientes lipossolúveis. Por exemplo, a modificação das dietas orais e das fórmulas nutricionais com ácidos gordos ômega-3, aminoácidos específicos (como a glutamina), antioxidantes e prebióticos (oligossacarídeos, fibras fermentáveis e amidos resistentes que servem de combustível para a microbiota intestinal, atenuando o processo inflamatório) ou probióticos (para modificar a microbiota intestinal) podem ser estratégias adjuvantes para a terapêutica na Doença de Crohn³⁶.

Com relação ao tipo de terapia a ser utilizada, a Nutrição Parenteral Total (NPT) tem sido utilizada em alguns estudos como terapia para melhora dos sintomas, e a Nutrição Enteral Exclusiva (NEE) parece levar e manter a remissão, sendo utilizada como primeira linha de terapia em alguns locais do mundo, já que tem impacto mais positivo na permeabilidade intestinal³⁷.

O tratamento com NPT na DC ativa vem sendo utilizado por contribuir para o repouso intestinal do tecido inflamado, menor estimulação antigênica e estimulação da síntese de proteína, o que pode auxiliar na renovação celular e cicatrização da mucosa do intestino. Além disso, a taxa de remissão após três meses do início da intervenção varia de 20 a 79% dependendo das características da população e da administração. A nutrição enteral tem demonstrado eficácia no tratamento de DC ativa também, relacionada principalmente com

mecanismos anti-inflamatórios e possui taxas de remissão entre 20 a 84,2%³⁸.

Segundo Wall et al.³⁹ a Nutrição Enteral (NE) fornecida especificamente pela sonda pode ser mantida pelo período de seis a oito semanas, e seu uso em crianças é uma opção eficaz por evitar os efeitos colaterais dos corticosteroides. Este tipo de intervenção nutricional tem sido associado a recuperação da mucosa, alterações da microbiota intestinal, ganho de peso, aumento dos níveis séricos de vitamina D e do período de remissão na DC.

Acreditava-se que pacientes com DC em atividade inflamatória deveriam permanecer em jejum e em uso de Nutrição Parenteral (NP) com o intuito de preservar a mucosa intestinal. No entanto, em estudo comparando o uso de NP, NE ou dieta oral não houve vantagens em manter os pacientes com NP e jejum oral. Posteriormente, foi sugerido inclusive que o jejum poderia favorecer a hipoplasia do epitélio intestinal, sendo importante a presença de nutrientes no trato gastrointestinal para recuperação nutricional e manutenção do trofismo epitelial intestinal⁶.

Uso de Probióticos no Tratamento da Doença de Crohn

As principais bactérias que compõem a microbiota entérica são as benéficas e/ou probióticas e as nocivas. Como exemplo de probióticas, temos as Bifidobactérias e os Lactobacilos (*Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp.), e para as nocivas podem ser citadas a *Enterobacteriaceae* e *Clostridium* spp. São encontrados também na microbiota entérica *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ruminococcus*⁴⁰.

Os probióticos são referidos como agentes imunomoduladores, mas antes de declarar o valor clínico desses micro-organismos disponíveis na indústria farmacêutica e alimentícia, é necessário avaliar com rigor os seus mecanismos de ação⁴¹. Os possíveis mecanismos de ação dos probióticos no organismo humano são justificados pela competição por sítios de adesão formando uma barreira física contra agentes patogênicos⁴².

Vários estudos vêm confirmando que os probióticos apresentam diversos efeitos benéficos na imunidade intestinal, suprimindo a inflamação e /ou ativando a imunidade inata, produzem Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), amenizam a intolerância à lactose, controlam a diarreia aguda, aumentam a biodiversidade da microbiota intestinal e melhoram os sintomas intestinais, auxiliando no tratamento e melhorando a

atividade clínica da doença, ao prevenir as recidivas das DII's, incluindo a Doença de Crohn^{43,44}.

Diversos estudos visam agregar benefícios aos produtos que fazem parte da rotina alimentar da população em geral, mais especificamente para os pacientes com doenças inflamatórias intestinais, como a Doença de Crohn. Dessa forma, o desenvolvimento de novos produtos benéficos, com alegações funcionais ao organismo humano é considerado de grande importância, visto que a relação dieta-saúde representa um desafio para a ciência e a tecnologia de alimentos. A utilização do soro do leite para a produção de iogurte, por exemplo, é uma alternativa viável ao agregar valor econômico, nutricional e funcional a novos subprodutos⁴⁵.

Alves et al.⁴⁶ elaboraram queijo minas frescal com adição de *Lactobacillus acidophilus* e perceberam ser esse tipo de queijo apropriado para a incorporação do probiótico, pois a cultura permaneceu em níveis altos durante todo o período de armazenagem, apresentando populações suficientes para caracterizá-lo como potencialmente probiótico. *L. acidophilus* ainda melhorou a qualidade sensorial e não alterou os parâmetros físico-químicos.

O desenvolvimento de produtos não lácteos probióticos, incluindo matrizes alimentares à base de frutas, legumes e cereais, também tem sido amplamente estudado como uma alternativa no tratamento em indivíduos com DC⁴⁷, e verificou-se que os alimentos fermentados tradicionais podem conter micro-organismos probióticos viáveis.

No estudo de Meijer e Dieleman⁴⁸, quando comparados diferentes tratamentos da Doença de Crohn, ou seja, tratamento com *Saccharomyces boulardii* como probiótico ou tratamento com Mesalazina, um anti-inflamatório (grupo controle), foi demonstrado que o grupo ao qual foi administrado o probiótico exibiu um tempo de remissão aumentado em comparação ao grupo controle, mostrando a eficiência do probiótico no tratamento da doença.

Já na revisão bibliográfica de Ghouri et al.⁴⁹, foi observado que nenhum dos probióticos utilizados nos pacientes com DC mostrou qualquer efeito significativo sobre a remissão endoscópica ou no índice de atividade dessa doença (CAI - que mede a severidade clínica de DC e ajuda a determinar se existe doença ativa, recaída e gravidade da recaída). Esses dados são confirmados por estudos acerca do papel dos probióticos na DC, onde concluiu-se que não há evidências que sugiram que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na DC⁵⁰.

CONCLUSÃO

O tratamento convencional para a DC é o controle rigoroso da alimentação associado à terapia farmacológica e novos tratamentos não convencionais, como a utilização dos probióticos, tendo em vista que estes apresentam benefícios aos portadores de Doença de Crohn, podendo ser utilizados como um coadjuvante no tratamento desta patologia.

De acordo com a literatura analisada, apesar dos incontáveis benefícios comprovados dos probióticos no tratamento para a DC, ainda não há um consenso em relação à recomendação do uso destes em seres humanos. Portanto, faz-se necessária a formulação de pesquisas, que visem estudar a eficiência e a segurança da imunonutrição nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Santos A, Martins M. Efeitos de Imunomoduladores na Doença de Crohn. *Rev. Saúde Públ. Santa Cat.* 2013; 6(3):71-79.
2. Habr-Gama A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira. Doença de Crohn intestinal: manejo. *Rev Assoc Med Bras.*, vol. 57, p. 3-10, 2011.
3. Ferraz FB. Panorama Geral Sobre Doenças Inflamatórias Intestinais: Imunidade e Suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. *J Health Sci.* 2016; 18(2):139-143.
4. Santos L, Dorna M, Vulcano D, Augusti L, Franzoni L, Gondo F, Romeiro F, Sasaki L. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais. *Nutrire.* 2015; 40(3): 383-396.
5. Hwang, C.; Ross, V.; Mahadevan, U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to Zinc. *Inflamm Bowel Dis.* vol.18, n. 10, p.1961-81, 2012.
6. Silva, MLT.; Vasconcelos, M. I. L. Nutrição na doença inflamatória intestinal. In: Cardozo CP, Sobrado CW, editores. *Doença inflamatória intestinal.* Barueri: Manole; p. 299-339, 2012.
7. Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória Intestinal - Editora Manole [Internet].* first. Manole educação. São Paulo; 2012.
8. Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, Botsios D. Nutritional modulation of the inflammatory bowel response. *Digestion.* 2011; 84(2):89-101.
9. Oliveira, JAS. *Doença de Crohn e Terapêutica Nutricional: Revisão das Recomendações.* Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. Porto, 2012.
10. Molodecky A, Soon I, Rabi D, Ghali W, Ferris M, Chernoff G, Benchimol E, Panaccione R, Ghosh S, Barkema H, Kaplan G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142(1): 46-54.
11. Hovde, Ø.; Moum, BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol.*, vol. 18, n. 15, p. 1723-31, 2012.
12. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(8): 1266-80.
13. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO). *Inflammatory Bowel Disease.* Milwaukee, WI; 2015.
14. Marcelino, M. Y. Emprego de terapia celular em modelo experimental de doença inflamatória intestinal. 69f. (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
15. Santos R, Barbosa L, Barbosa F. Probióticos: microrganismos funcionais. *Ciência Equatorial, Amapá.* 2011; 1(2):26-38.
16. Santos C, Menezes J, Nunes T, Martins L. Enterografia POR tomografia Computadorizada na Avaliação da Doença de Crohn. *J. Coloproctol.*, Rio de Janeiro. 2015; 35(4).
17. Kotze P, Teixeira F, Ludving J, Malluta E, Junior H, Miranda E, Tonini W, Olandoski M, Silva L, Coy C. Adalimumab na indução de remissão da doença de Crohn: resultados de uma série de casos multicêntrico brasileiro. *J Coloproctol.* 2011; 31(3): 233-40.
18. Cosnes J, et. al. Epidemiologia e história natural das doenças inflamatórias intestinais. *Gastroenterology.* 2011; 140(6):1785-1794.
19. Hardt, MR et. al. Perfil epidemiológico de 175 pacientes com doença de Crohn submetido à terapia biológica. *J Coloproctol.*, Rio de Janeiro, vol. 32, n. 4, 2012.
20. Lozupone C, Stombaugh J, Gordon J, Jansson J, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012; 489 (7415):220-229.
21. Fiocchi, C. Pereira De Sousa, H. S. Microbiota Intestinal - Sua importância e função. *Jornal Brasileiro de Medicina.*, vol. 100, p. 30-38, 2012.
22. Vandenplas Y, et al. Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. *Jornal de Pediatria.* 2011; 87(4):292-300.
23. Oliveira, AM. Uso de probióticos e prebióticos nas doenças inflamatórias intestinais. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal de Juiz de Fora como Requisito para obtenção de graduação em Nutrição. Juiz de Fora, 2014.
24. Lynch SV, Pedersen MD. O Microbioma Intestinal Humano em Saúde e Doença. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2369-79.
25. Biedermann L, Rogler G. A microbiota intestinal: seu papel na saúde e na doença. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(2): 151-67.
26. Goulet O. Potencial papel da microbiota intestinal na programação de saúde e doença. *Nutr Rev.* 2015; 73: 32-40.
27. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. A Microbiota Intestinal na Doença do Intestino Inflamatório. *ILAR J.* 2015; 56: (192-204).

28. Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Microbiota intestinal: A mistura explosiva na origem da doença inflamatória intestinal? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(4): 550-559.
29. Robles-Alonso V, Guarner F. Progresso no conhecimento da microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp.* 2013; 28(3): 553-7.
30. Chiodini RJ, Dowd SE, Davis B, Galandiuk S, Chamberlin WM, Kuenstner JT, McCallum RW, Zhang J. A doença de Crohn pode ser diferenciada em 2 biótipos distintos com base na detecção de sequências genômicas bacterianas e genes de virulência nos tecidos submucosais. *Clin Gastroenterol.* 2013; 47(7): 612-20.
31. Forbes, A.; Goldesgeyme, E.; Paulon, E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.*, vol. 35, n. 5, p. 571–580, 2011.
32. Silva A, Schieferdecker M, Amarante H. Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. *ABCD, arq. bras. cir. dig. São Paulo.* 2011; 24 (3).
33. Yanay H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4):685-98.
34. Caruso L. Distúrbios do trato digestório. In: Cuppari L, editor. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM – UNIFESP.* 3. ed. Barueri: Manole; p. 297-325, 2014.
35. Bafutto M. A importância da nutrição no tratamento das DII. In: IV Curso Pré- Congresso do GEDIIB– SBAD. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil; 2013; 23.
36. Decher N, Krenitsky JS. Tratamento Nutricional nos Distúrbios do Trato Gastrointestinal Inferior. Em: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, editores. *Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* 13a Edição. Rio de Janeiro: Saunders, p. 610–44, 2013.
37. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and Gut Microbiota in IBD: A Critical Connection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 28(4).
38. Altmore R. et al. Enteral Nutrition Support to Treat Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2015; 7: 2125-2133.
39. Wall C, Day A, Geary R. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43): 7652-60.
40. Santos T.; Varavalho M. A importância de probiótico para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista Científica do ITPAC, São Paulo.* 2011; 4 (1):40-49.
41. Pedroso, SHSP. Ação probiótica da levedura *Saccharomyces boulardii*. 2011. 102 f. Monografia (Especialização em Microbiologia aplicada às ciências ambientais e industriais) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <<http://microbiologia.icb.ufmg.br/monografias/286.PDF>>. Acesso em: 21 set 2017.
42. Lazado C, Caipang C, Brinchmann M, Kiron V. In vitro adherence of two candidate probiotics from Atlantic cod and their interference with the adhesion of two pathogenic bacteria. *Veterinary Microbiology.* 2011;148 (2-4): 252-9.
43. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases : A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *BioMed Research International.* 2015; 2015:1–15.
44. Neuman M, Nanau R. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research.* 2012;160 (1):29-44.
45. Soares, DS et al. Aproveitamento de soro de queijo para produção de iogurte probiótico. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte,* vol. 63, n. 4, p. 996-1002, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v63n4/27.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2016.
46. Alves CCC, et al. Utilização de *Lactobacillus acidophilus* e de acidificação direta na fabricação de queijo de minas frescal. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.* 2016; 63(6): 1559-1566.
47. Martins E, Ramos A, Vanzela E, Stringheta P, Pinto C, Martins J. Products of vegetable origin: A new alternative for the consumption of probiotic bacteria (PDF Download Available). *Food Research International.* 2013; 51: 764–770.
48. Meijer B, Dieleman L. Probiotics in the Treatment of Human Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: S139- S144.
49. Ghouri, YA. et al. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Browse J Clin and Exper Gastr.* vol. 7, p. 473-487, 2014.
50. Guarner, F. et. al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos. *World Gastroenterology Organisation.* 2011.

Submissão: 16/08/16

Aprovado para publicação: 31/10/17