



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: K  
INTERDISCIPLINARY  
Volume 22 Issue 3 Version 1.0 Year 2022  
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal  
Publisher: Global Journals  
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

# The Therapeutic use of Probiotics in Patients with Ulcerative Retocolitis: A Systematic Review

By Daiane Alves Da Silva, Jessica Machado Martins,  
Jéssica Reis Lemos De Souza & Mônica Fernandez

*Centro Universitário São Camilo*

**Abstract-** Ulcerative Colitis (UC) is considered a multifactorial disease, its prevalence and incidence may vary according to genetics, environment and intestinal microbiota, these factors alter the balance of the immune response of the intestinal mucosa and thus increase the inflammation reaction. The use of probiotics has been studied as a therapeutic form that can help in the balance of the intestinal microbiota along with drug therapy, which can contribute to the remission of the disease. The present study is a narrative literature review that aims to evaluate the effectiveness of probiotics in treatment of UC as part of the diet. The most relevant studies published on the subject between 2004 and 2021 were analyzed using the MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and Cochrane Library databases. For the search strategy, the following combinations of keywords were used: ulcerative colitis, probiotics, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal microbiome.

**Keywords:** *ulcerative colitis. probiotics. inflammatory bowel diseases. gastrointestinal microbiome.*

**GJMR-K Classification:** *DDC Code: 616.33 LCC Code: RC801*



*Strictly as per the compliance and regulations of:*



© 2022. Daiane Alves Da Silva, Jessica Machado Martins, Jéssica Reis Lemos De Souza & Mônica Fernandez. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

# The Therapeutic use of Probiotics in Patients with Ulcerative Retocolitis: A Systematic Review

## O Uso Terapêutico Dos Probióticos Em Pacientes Com Retocolite Ulcerativa: Uma Revisão Sistemática

Daiane Alves Da Silva <sup>α</sup>, Jessica Machado Martins <sup>σ</sup>, Jéssica Reis Lemos De Souza <sup>ρ</sup>  
& Mônica Fernandez <sup>ω</sup>

**Resumo-** A Retocolite Ulcerativa (RCU) é considerada como doença multifatorial sua prevalência e incidência pode variar de acordo com a genética, meio ambiente e microbiota intestinal, esses fatores alteram o equilíbrio de resposta imune da mucosa intestinal e assim aumentam a reação de inflamação. O uso dos probióticos vem sendo estudado como uma forma terapêutica que pode auxiliar no equilíbrio da microbiota intestinal junto com a terapia medicamentosa, podendo contribuir para a remissão da doença. O presente estudo é uma revisão bibliográfica narrativa que tem por objetivo avaliar a eficácia dos probióticos no tratamento terapêutico da RCU como parte da dieta. Foram analisados os mais relevantes estudos publicados sobre o tema no período de 2004 há 2021 tendo como referência as bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library On-line) e #FB Cochrane. Para estratégia de busca foi utilizado as seguintes combinações de palavras-chave: ulcerative colitis, probiotics, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal microbiome. Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os seguintes termos: review e meta-analysis. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados com base no resultado obtido no ensaio clínico em que evidenciavam notáveis melhoras na inflamação, característica da RCU, após o consumo de probióticos. Foram identificados 23 estudos envolvendo a eficácia dos probióticos no tratamento terapêutico da RCU. Contudo, apenas 13 preencheram os critérios de inclusão para esta revisão sistemática. Os estudos analisados envolveram 1.046 pacientes com idades entre 13 a 49 anos de ambos os gêneros. O presente estudo demonstrou que o uso do probiótico associado a terapia medicamentosa contribui significativamente para manutenção e remissão clínica da RCU, contribuindo beneficemente na melhora do paciente.

**Palavras-chave:** colite ulcerativa. probióticos. doenças inflamatórias intestinais. microbioma gastrointestinal.

**Abstract-** Ulcerative Colitis (UC) is considered a multifactorial disease, its prevalence and incidence may vary according to genetics, environment and intestinal microbiota, these factors alter the balance of the immune response of the intestinal mucosa and thus increase the inflammation reaction. The use of probiotics has been studied as a therapeutic form that can help in the balance of the intestinal microbiota along with drug therapy, which can contribute to the remission of the disease.

**Author α σ ρ:** Graduandas do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica do Centro Universitário São Camilo.  
e-mail: 1991dalves@gmail.com

**Author ω:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

The present study is a narrative literature review that aims to evaluate the effectiveness of probiotics in treatment of UC as part of the diet. The most relevant studies published on the subject between 2004 and 2021 were analyzed using the MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and Cochrane Library databases. For the search strategy, the following combinations of keywords were used: ulcerative colitis, probiotics, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal microbiome. To identify the study designs, the following terms were used: review and meta-analysis. The inclusion and exclusion criteria were applied based on the results obtained in the clinical trial in which they showed notable improvements in inflammation, characteristic of UC, after the consumption of probiotics. We identified 23 studies involving the efficacy of probiotics in the treatment of UC. However, only 13 met the inclusion criteria for this systematic review. The analyzed studies involved 1,046 patients aged 13 to 49 years of both genders. The present study demonstrated that the use of probiotics associated with drug therapy significantly contributes to the maintenance and clinical remission of UC, effectively contributing to in patient improvement.

**Keywords:** ulcerative colitis. probiotics. inflammatory bowel diseases. gastrointestinal microbiome.

### I. INTRODUÇÃO

As doenças intestinais acometem pessoas de todos os gêneros, idades e níveis socioeconômicos afetando aproximadamente 1,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos, 2,2 milhões na Europa e cerca de 150 mil pessoas da população canadense. A Retocolite Ulcerativa (RCU) é a doença intestinal com prevalência no Estado de São Paulo entre os anos de 2012 a 2015 de 12.187 casos / 100.00 habitantes com média de 53,84% com idades entre 1 a 97 anos, com maior prevalência no sexo feminino (59,70%)<sup>1,2</sup>. A RCU é considerada como doença multifatorial sua prevalência e incidência pode variar de acordo com a genética, meio ambiente e a microbiota intestinal, esses fatores alteram o equilíbrio de resposta imune da mucosa intestinal e assim aumenta a reação de inflamação<sup>3</sup>. Esse processo inflamatório pode se iniciarno reto distal, podendo se estender para segmentos colônicos proximais, até o total acometimento do intestino grosso, manifestações

clínicas como diarreia, hemorragia e dor abdominal são geralmente observadas<sup>4</sup>. Pacientes com RCU extensa apresentam frequentemente febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal. Em até 10% dos casos, a apresentação ocorre com manifestações extraintestinais que afetam de 10 a 30% dos pacientes e pode acarretar acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico e hematológico e influenciar no metabolismo ósseo<sup>5</sup>. As manifestações de inflamação e períodos de remissão podem ser preservadas com medicamentos com propriedades anti-inflamatórias e / ou imunossuppressores ou biológicos. Estudos apontam que o uso dos probióticos com o objetivo de agir na microbiota do trato gastrointestinal em parceria com a terapia medicamentosa ajudam na remissão da RCU<sup>6</sup>. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>7</sup>, os probióticos são descritos como micro-organismos vivos que ao serem administrados em quantidades adequadas, promovem o equilíbrio entre os diversos tipos de bactérias da microbiota intestinal, proteção contra invasores patogênicos, estimulação do sistema imunológico, diminuem as citocinas pró-inflamatórias, melhoram a absorção e digestão dos nutrientes e podem promover melhora dos sintomas gastrointestinais como dor, distensão abdominal e diarreia. As principais bactérias que compõem a microbiota entérica são benéficas e/ou probióticas como por exemplo Bifidobactérias e Lactobacilos. Também encontramos as bactérias nocivas como por exemplo as *Enterobacteriaceae* e *Clostridium spp*<sup>8</sup>. Os probióticos produzem alguns componentes como ácidos orgânicos que diminuem o pH intestinal, e atrasam o crescimento de bactérias patogênicas sensíveis a estes compostos<sup>9</sup>. A ingestão de probióticos gera a produção de imunoglobulina A (IgA) capaz de neutralizar a adesão de patógenos a mucosa intestinal. Esse processo é capaz de estimular a expressão de IL-10, uma potente citocina anti-inflamatória, bem como estimular a expressão de TGF- $\beta$ , uma citocina que participa da diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgA<sup>7,10,11</sup>. Os probióticos também são apontados como recrutadores de células Natural Killer (NK), macrófagos, essas células

desempenham importante papel na resposta imune, como fagócitos, (macrófagos) e na vigilância imunológica contra células tumorais e células infectadas por vírus<sup>10</sup>. Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia dos probióticos no tratamento terapêutico da RCU como parte da dieta, auxiliando no equilíbrio da microbiota intestinal associado a terapia medicamentosa, podendo contribuir para a remissão da doença.

## II. OBJETIVO

Avaliar por meio de uma revisão sistemática a eficácia dos probióticos no tratamento terapêutico da RCU auxiliando no equilíbrio da microbiota intestinal associado a terapia medicamentosa, podendo contribuir para a remissão da doença.

## III. MÉTODOS

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados sobre o tema no período de 2004 há 2021 tendo como referência as bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library On-line) e Biblioteca Cochrane; Para estratégia de busca foi utilizado as seguintes combinações de palavras-chave: ulcerative colitis, probiotics, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal microbiome. Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os seguintes termos: review e meta-analysis. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados com base no resultado obtido no ensaio clínico em que evidenciavam notáveis melhoras na inflamação, característica da RCU, após o consumo de probióticos.

## IV. RESULTADOS

Foram identificados 23 estudos envolvendo a eficácia dos probióticos no tratamento terapêutico da RCU. Contudo, apenas 13 preencheram os critérios de inclusão para esta revisão sistemática. Os estudos analisados envolveram 1.046 pacientes com idades entre 13 e 49 anos de ambos os gêneros. Na tabela 1 estão descritos os 13 estudos que compõem essa revisão sistemática.

Tabela 1: Sumário dos trabalhos

ESTUDO	PACIENTES	CEPA DURAÇÃO	RESULTADOS
Hai-Hong RCUi et.al, 2004 <sup>(14)</sup>	30 pacientes. GI-15 GC -15	BIFIC (Bífida tripla vaiável) e placebo - 8 semanas	Foi eficaz para inibir mediadores inflamatórios, melhorar a resposta imunológica e inflamatória no intestino, prevenir a recaída e manter a remissão da RCU.
Kato.K, et al. 2004 <sup>(13)</sup>	20 pacientes. GI - 10 GC - 10	Bifidobactérias e placebo - 12 semanas	Eficaz, bem tolerado e seguro para paciente com RCU ativa de forma leve ou moderada melhorando significativamente os sintomas e remissão da doença.
W.Kruis, et.al. 2004 <sup>(11)</sup>	327 pacientes. GI -162	E. coli Nissle 1917 (200mg 1x/dia) Mesalazina (3 x ao dia)	A análise por protocolo revelou recaídas em 36,4% pacientes no grupo E coli. E 33,9% no

	GC – 165	– 12 meses	grupo mesalazina. O probiótico E coli Nissle 1917 apresenta eficácia e segurança na manutenção da remissão equivalente à mesalazina.
Hegazy.K.S, et.al., 2010 <sup>(10)</sup>	30 pacientes. GI- 15 GC - 15	Lactobacillus delbruekii e Lactobacillus fermentum e placebo – 8 semanas	Melhorou significativamente a inflamação, diminuindo a concentração colônica de IL-6, expressão de TNF- $\alpha$ e NF- $\kappa$ B p65. A suplementação oral pode ser benéfica para preservar a remissão e prevenir a recidiva da RCU.
S. Santana Porbén, 2010 <sup>(19)</sup>	30 pacientes. GI 29 GC 21	4 lactobacilos (L.rhamnosus, L. plantarum, L. casei, L. acidophilus) + 1 bifidobactéria (Bifidobacterium infantis) - 38 dias	O uso dessa combinação de probióticos ajudou na diminuição da atividade da doença, mudança na atividade clínica, aumento de peso corporal.
Tursi, A. MD, et al. 2010 <sup>(4)</sup>	144 pacientes. GI - 71 GC -73	VSL#3 – 8 semanas	É segura e capaz de reduzir os escores UCDAI UCDAI (DiseaseActivity Index (DAI) for UlcerativeColitis- Um Índice de Atividade da Doença via endoscópica para Colite Ulcerativa) em pacientes afetados por recidiva de RCU leve a moderada que estão sob tratamento com 5-ASA e / ou imunossuppressores. Melhora o sangramento retal após 8 semanas de tratamento, embora esses parâmetros não alcancem significância estatística.
S. Oliva, et al,2011 <sup>(15)</sup>	31 pacientes. GI- 16 GC -15	Lactobacillus reuteri ATCC 55730 placebo – 8 semanas	O uso de infusão retal mostrou eficácia na melhora da inflamação da mucosa em crianças com RCU distal ativa. Serão necessários alguns estudos para comprovar se a administração oral terá a mesma eficácia da infusão retal.
Andreas .M.P, et.al., 2014 <sup>(20)</sup>	100 pacientes 4grupos distribuídos aleatoriamente	Bactéria probiótica Escherichia placebo E.coliNissle 1917 – 12 semanas	Não houve benefícios como um tratamento complementar as terapias convencionais para colite ulcerativa ativa.
Yoshimatsu Y, et.al ,2015 <sup>(12)</sup>	46 pacientes GI – 23 GC - 23	Probiótico BIO THREE(Streptococcus faecalis T-110, Clostridium butyricum TO-A e Bacillus mesentericus TO-A) placebo - 12 meses.	Podem ser eficazes para manter a remissão clínica em pacientes com RCU , em 12 meses foi possível identificar uma taxa de remissão de 69,5% no grupo probiótico e 56,6% no grupo placebo
Palumbo.D.V, et al, 2016 <sup>(16)</sup>	60 pacientes. GI -30 GC -30	Lactobacillus salivarius, Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidus cepa BGN4 Placebo - 24 meses.	Foi comprovada a eficácia no tratamento da RCU a longo prazo, mostrando a melhora da atividade da doença principalmente associado ao tratamento com antiinflamatórios
Tamaki.H, et al, 2016 <sup>(18)</sup>	56 pacientes. GI 28 GC 28	Bifidobacterium longum 536 (BB536) -8 semanas	No total, 63% dos pacientes apresentaram remissão clínica (índice de atividade da doença RCU [UCDAI] $\leq$ 2) e 52% dos que receberam placebo ( P = 0,395). Houve também uma diminuição significativa no índice endoscópico de Rachmilewitz (EI) e no subtotal de Mayo, ao passo que não houve diminuição significativa no grupo placebo.
Chen.P, et al, 2020 <sup>(17)</sup>	25 pacientes. GI 12 GC 13	Zhang, Lactobacillus plantarum P-8 Bifidobacterium animalis subsp. LactisV9 placebo – 12 semanas	Melhora clínica do tratamento da RCU ativa, houve melhora dos sintomas clínicos e mudanças na composição da microbiota da mucosa intestinal.
Qiang Ou, et al, 2021 <sup>(21)</sup>	147 pacientes. GI 74	Bifidobacterium Bifidobacterium	A suplementação de probióticos combinados com plataforma WeChat mostrou efeito

	GC 73	Enterococcus Lactobacillus acidophilus. – 12 semanas	significante no estado nutricional dos pacientes, reduziu os níveis de marcadores inflamatórios e melhora na qualidade de vida dos pacientes com RCU.
--	-------	------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## V. DISCUSSÃO

Estudos com probióticos mostram que a recuperação da microbiota intestinal, melhora dos sintomas, remissão e inibição das inflamações no intestino, contribuem e auxiliam beneficamente o paciente, melhorando seu estado nutricional, atuando diretamente na recuperação intestinal e mantendo a remissão da RCU, além da prevenção do surgimento de células tumorais e de serem um protetor antineoplásico<sup>11</sup>. O estudo de Yoshimatsu Y, et.al 2015<sup>12</sup>, teve uma duração de 12 meses com 60 participantes, onde apenas 76% dos pacientes permaneceram até o final do estudo. Desses pacientes, todos estavam em estado de remissão da doença, 23 participavam do grupo com uso de corticoides em associação com o probiótico BioThree (Streptococcus Faecalis, Clostridium Butyricum e Bacillus Mesentericus) e 23 participavam do grupo controle placebo. Desses dois grupos 7 pacientes do grupo BioThree apresentaram recaídas da doença, enquanto 10 pacientes placebo apresentaram recaídas. Devido a maior durabilidade do estudo, 12 meses, as recaídas puderam ser melhor avaliadas. Mesmo com as recaídas no grupo de uso BioThree o estudo ainda pôde provar que a terapia com o probiótico apresenta benefícios se comparada a terapia apenas com o uso de corticoides.

Tursi Antonio MD. et al. 2010<sup>4</sup>. demonstrou que pacientes em tratamento de RCU com imunossupressores em associação ao VSL#3 (L. paracasei, L. plantarum, L. acidophilus e L. delbrueckii subsp. bulgaricus, bifidobactérias, B. longum, B. breve, e B. infantis, Streptococcus thermophilus), tiveram melhora com relação ao seu estado de saúde após a aplicação do protocolo de atendimento durante 8 semanas que proporcionou uma alteração da resposta imune desses pacientes. O estudo contou com 144 pacientes participantes, dos quais 49% foram do grupo intervenção, que receberam o probiótico e o restante recebeu placebo. Finalizaram o estudo 45% pacientes do grupo intervenção. A remissão de atividade da doença no grupo VSL# 3 foi maior que no grupo placebo, 63,1% a 40,8% respectivamente.

Tanto no estudo de Tursi Antonio MD. et al. 2010<sup>4</sup> como no estudo de W.Kruis, et.al 2004<sup>11</sup> os pacientes obtiveram êxito no tratamento da RCU, este último com maior número de participantes, fato que pode contribuir para aumentar o campo de investigação e efetividade do tratamento com probióticos.

O estudo de Hegazy.K.S, El- Bedewy.M.M et.al, 2010<sup>10</sup>, mostrou que o tratamento medicamentoso associado ao terapêutico na RCU, eleva a qualidade de vida dos pacientes, causando menos efeitos colaterais

por consumo prolongado do medicamento. Foram selecionados 30 pacientes com RCU grave e moderada, com diarreia crônica presente. Esses foram divididos em dois grupos, intervenção e placebo. O grupo placebo não apresentou nenhuma alteração nas células da mucosa. O grupo intervenção apresentou pausa na extensão das células inflamadas, e proporcionou o alívio da RCU.

Outro estudo que demonstrou uma melhora do quadro clínico dos pacientes foi o de W.Kruis, et.al 2004<sup>11</sup> que utilizou o Probiótico ECN (E. Coli Nissle 1917), contou com 327 participantes separados em 4 grupos (recebendo a combinação de ECN + Corticoide, Corticoide + Placebo, Placebo + ECN ou Placebo + Placebo). Os pacientes do estudo estavam em remissão da doença e o estudo procurou provar que o probiótico apresenta eficácia e segurança na manutenção e remissão da RCU. Após 12 meses de estudo comprovou-se a efetividade desse probiótico em associação do corticoide na melhora do quadro de saúde desses pacientes.

O estudo de Kato.K, et al. 2004<sup>13</sup>, demonstrou ação benéfica no uso dos probióticos em pacientes com RCU na fase ativa, entretanto o estudo apresentou um número reduzido de participantes. O número reduzido de participantes, apenas 20, pode colocar em dúvida a efetividade do tratamento com a combinação das Bifidobactérias (Bifidobacterium breve Yakult, Bifidobacterium Bifidum Cepa e Lactobacillus acidophilus) e corticoides.

Segundo estudo Hai-Hong RCUi et.al, 2004<sup>14</sup>, as cepas da família Lactobacillus e Bifidobacterium, mostraram resultados positivos nas pesquisas, promovendo a remissão da RCU. Estes gêneros de microorganismos habitam a microflora entérica do intestino, e, ao serem inseridos no tratamento, levam o indivíduo que as consome a ter uma flora intestinal diversificada e reconstruída, que por sua vez, atua na regeneração da parede intestinal inflamada e danificada devido a colite ulcerativa. No estudo, o número de pacientes estudados foi escasso, em um número de 30 pessoas com RCU ativa. Esses indivíduos foram divididos em grupo intervenção, recebendo um fermentado de Bifidobactérias (Bifidobacterium breve Yakult, Bifidobacterium Cepa e Lactobacillus acidophilus) com medicação esteróide e antibióticos e o grupo placebo, recebendo esteróides e antibióticos. Com duração de 12 semanas o estudo comprovou que os pacientes que receberam os probióticos mais medicação, obtiveram uma melhora nos sintomas da RCU.

De acordo com S. Oliva, et al<sup>15</sup>, o tratamento feito por citocinas L. reuteri ATCC 55730 aumentou

beneficamente o estado de remissão da RCU. O estudo mostrou a eficácia do enema com probiótico em associação a medicação via oral padrão. Estes probióticos aceleram o processo de desinflamação da mucosa retal.

Nos estudos de Hai-Hong RCUj, et.al, 2004<sup>14</sup> Hegazy. K.S, El-Bedewy.M.M et.al, 2010<sup>10</sup>, e Qiang Ou, et. Al, 2021<sup>21</sup>, os pacientes foram distribuídos em grupo placebo e grupo probiótico com utilização de CEPAS diferentes (Cápsula tripla BIFICO Lactobacille), Enterococcus, Bifidobacteria e Lactobacillus delbruekii e Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium, Enterococcus e Lactobacillus acidophilus) em associação a medicação com Sulfasalazina ou Glicocorticoides, todos os estudos apresentaram êxito na melhora do quadro dos pacientes com RCU. O total de participantes dos 3 estudos foi de 147 pacientes, desse total 71% faziam parte do grupo intervenção, sendo tratados com probiótico em associação com fármacos antimicrobianos ou glicocorticoides, 97,11% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora do quadro de RCU. Nesses estudos também os pesquisadores conseguiram comprovar por meio de biomarcadores que os probióticos podem prevenir a ativação de citocinas pró inflamatórias como a NF- $\kappa$ B e diminuir a expressão de TNF- $\alpha$ , Interleucina 1-B e elevar a expressão de IL-10, podemos observar que essas cepas probióticas podem reduzir não somente os sintomas da RCU como também biomarcadores próprios de pacientes com algum processo inflamatório.

No estudo de Palumbo.D.V 2016<sup>16</sup>, 60 pacientes, de ambos os gêneros foram submetidos ao tratamento do estudo, 50% dos pacientes fizeram uso de corticoides e mistura probiótica de Lactobacillus salivarius, Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidus cepa BGN 4 e 50% dos pacientes receberam corticoides em associação ao placebo. O estudo com duração de 24 meses, apresentou resultados positivos, todos os pacientes que receberam a mistura probiótica apresentaram melhora durante o período do estudo, comprovando a capacidade anti-inflamatória da cepa usada no tratamento quando em associação ao uso dos corticoides.

Um estudo japonês feito por Chen.P, et al<sup>17</sup> utilizou duas vezes ao dia mesalazina e uma combinação de cepas de probióticos contendo Lactobacillus casei Zhang, Lactobacillus plantarum P-8 e Bifidobacterium animalis subsp. LactisV9. Após 12 semanas, concluiu-se que os pacientes que receberam as cepas com os probióticos apresentaram melhora na inflamação, inclusive o aumento de microorganismos benéficos na microbiota intestinal. A quantidade de Weissella aumentou consideravelmente, esta que é uma bactéria que supre o estresse pro inflamatório, foi considerada então, uma resposta imunológica. A

frequência de fezes e sangramento retal também foi diminuída.

Pacientes orientais apresentam maior risco ao desenvolvimento da RCU devido a ocidentalização da dieta e a pré-disposição genética. No estudo de Tamaki.H, et al 2016<sup>18</sup>, 56 pacientes orientais foram submetidos ao estudo de grupo controle e placebo, sendo usado o probiótico BB536 (Bifidobacterium longum 536) durante 8 semanas de estudo. Os pacientes que possuíam RCU leve a moderada, obtiveram melhora, mas não sem a colaboração e associação dos medicamentos 5-ASA, Prednisolona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina oral. Todos os estudos mencionados durante a discussão dessa revisão fizeram uso de medicamentos imunomoduladores e corticoides em associação aos probióticos para o tratamento dos pacientes com RCU.

Santana.S.P, 2010<sup>19</sup> mostrou que após os 36 dias de tratamento com combinação de lactobacilos + bífido bactérias, foi observado melhora no controle da inflamação e do hábito intestinal, o que resultou em uma melhora do estado nutricional. O uso dos probióticos trouxe uma diminuição na frequência das evacuações, desaparecimento das evacuações noturnas, redução no volume das fezes e um aumento em sua consistência obtendo um resultado melhor que apenas o uso de medicação para o controle. A teoria do pesquisador é que o uso dos probióticos pode resultar em uma diminuição de marcadores inflamatórios como o VHS.

O estudo de Andreas.M.P, et. Al de 2014<sup>20</sup>, estudou uso de tratamento coadjuvante de ECN (E. Coli Nissle). Pacientes que receberam EcN em combinação com Ciprofloxacina ou apenas EcN, obtiveram uma menor remissão, maiores efeitos colaterais e resultados piores em comparação com os pacientes que receberam placebo ou apenas tratamento médico convencional. O estudo, no entanto, não exclui a possibilidade de que esse probiótico seja eficiente em subgrupos de paciente em associação com outras drogas ou precedidas de antibióticos.

De acordo com o estudo realizado por W.Kruis, et.al 2004<sup>11</sup> o uso do probiótico Escherichia coli Nissle 1917 apresenta eficácia terapêutica e segurança na manutenção da remissão no tratamento da RCU comparado com o uso do medicamento mesalazina. O uso da Escherichia coli Nissle 1917 pode ser considerado uma alternativa para o uso da mesalazina. O estudo de Bjarnason, I. et al de 2019<sup>23</sup>, um ensaio clínico, duplo cego, controlado por placebo onde participaram pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), foram recrutados 500 pacientes para o estudo, dentre esses, 60% possuíam RCU, o probiótico utilizado foi o Symprove, composto de 4 cepas (Lactobacillus rhamnosus NCIMB 30174, Lactobacillus plantarum NCIMB 30173, Lactobacillus acidophilus NCIMB 30176 em NCIMB 30175 e Enterococcus RCUs).

Para avaliar a efetividade da melhora dos pacientes, além da remissão dos sintomas foi aplicado um Questionário de Qualidade de vida (CLQ), hemograma completo, função renal e hepática e avaliação da proteína C-reativa (CRP), velocidade de hemodissedimentação (VHS) e Calprotectina fecal (FCAL). Houve melhora nos marcadores inflamatórios dos pacientes, demonstrando que o probiótico pode ser usado em associação a medicação específica em pacientes com RCU para a redução de FCAL, mas ainda são necessários mais estudos para confirmar sua eficácia na prevenção de recidiva clínica.

## VI. CONCLUSÃO

O uso do probiótico associado ao tratamento medicamentoso modula o sistema imunológico, melhora a recuperação da microbiota intestinal, melhora os sintomas, contribuem e auxiliam beneficamentena saúde do paciente, melhorando seu estado nutricional, atuando diretamente na recuperação intestinal e mantendo a remissão da RCU. A administração dos probióticos cria uma memória imunológica, fazendo com o que a flora consiga reconhecer e combater os agentes inflamatórios da RCU. O uso de probióticos têm grande potencial no controle e tratamento da RCU, mas depende de uma utilização correta em associação a drogas farmacológicas que ajudem a controlar a doença e a melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença.

## REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

- Júlio", Mesquita DE, Faculdade F", Medicina DE, Gasparini RG. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA.
- Machado M, Souza DE, Angélica Gonçalves;, Belasco S, José ;, De Aguilar-Nascimento E. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Rev Bras Coloproctol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 22]; 28(3): 324–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbc/a/3RyDkHyczzZRBcTp9kKRbrh/?lang=pt>
- Ferraz FB. Panorama Geral Sobre Doenças Inflamatórias Intestinais: Imunidade e Suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. *J Heal Sci* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2021 May 8]; 18(2): 139. Available from: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/3731>
- Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Jul 17]; 105(10):2218–27. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/10000/Treatment\\_of\\_Relapsing\\_Mild\\_to\\_Moderate\\_Ulcerative.18.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/10000/Treatment_of_Relapsing_Mild_to_Moderate_Ulcerative.18.aspx)
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct 1; 161(4):1118–32.
- Brasil. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No 243, DE 26 DE JULHO DE 2018 - Imprensa Nacional [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 22]. Available from: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917)
- Juiz PJL, Ribeiro BKA, Passos RA. O estado da arte sobre a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos. *Brazilian J Food Res* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2021 Nov 29]; 8(3): 141. Available from: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rebrapa/article/view/3971>
- Varavallo MA, Thomé JN, Teshima E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde* [Internet]. 2008 Jul 15 [cited 2021 Dec 22]; 29(1): 83. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/277757428\\_Aplicacao\\_de\\_bacterias\\_probioticas\\_para\\_profilaxia\\_e\\_tratamento\\_de\\_doencas\\_gastrointestinais](https://www.researchgate.net/publication/277757428_Aplicacao_de_bacterias_probioticas_para_profilaxia_e_tratamento_de_doencas_gastrointestinais)
- Araújo Da Paixão L, Fernandes F, Castro S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro- doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. *Univ Ciências da Saúde* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2021 Dec 22]; 14(1): 85–96. Available from: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629>
- Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-κB activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 22]; 16(33):4145. Available from: [/pmc/articles/PMC2932917/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2932917/)
- Kruis W, Fă P, Pokrotnieks J, Lukáš M, Fixa B, Kaščák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Dec 22]; 53(11): 1617–23. Available from: <https://gut.bmj.com/content/53/11/1617>
- Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2021 Dec 22]; 21(19): 5985–94. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i19/5985.htm>

13. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Jul 17]; 20(10): 1133–41. Available from: <https://online.library.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x>
14. Cui H-H, Chen C-L, Wang J-D, Yang Y-J, Cun Y, Wu J-B, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2021 Jul 19]; 10(10): 1521. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656296/>
15. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Dec 22]; 35(3):327–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x>
16. Palumbo VD, Romeo M, Gammazza AM, Carini F, Damiani P, Damiano G, et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp2016044.html> [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 22]; 160(3): 372–7. Available from: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2016.044.html>
17. Chen P, Xu H, Tang H, Zhao F, Yang C, Kwok LY, et al. Modulation of gut mucosal microbiota as a mechanism of probiotics-based adjunctive therapy for ulcerative colitis. *Microb Biotechnol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Dec 22]; 13(6): 2032–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1751-7915.13661>
18. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, 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. *Dig Endosc*. 2016 Jan 1; 28(1): 67–74.
19. Santana Porbén S. Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa INFLUENCE OF A COMBINATION OF LACTOBACILLI AND BIFIDOBACTERIA UPON DISEASE ACTIVITY, STOOL PATTERN AND NUTRITIONAL STATUS OF ULCERATIVE COLITIS PATIENTS. *Nutr Hosp*. 2010; 25(6): 971–83.
20. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014 Nov; 8(11): 1498–505. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2014.06.001>
21. Ou Q, Wang L, Wang K, Shao P. Effect of probiotics supplementation combined with WeChat platform health management on nutritional status, inflammatory factors, and quality of life in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a randomized trial. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 Aug 1]; 10(6):6606616–6606616. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/72489/html>
22. GAMEDII. Retocolite Ulcerativa. Assist Multidiscip em Estomias e Doenças Inflamatórias Intest [Internet]. 2019 [cited 2021 May 8]; Available from: <https://www.gamedii.com.br/retocolite-ulcerativa>
23. Bjarnason I, Sission • Guy, Bu' •, Hayee H. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. 2019; 27: 465–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00595-4>

## REFERÊNCIAS DE APOIO

1. Abdelouhab K, Rafa H, Toumi R, Bouaziz S, Medjeber O, Touil-Boukoffa C. Mucosal intestinal alteration in experimental colitis correlates with nitric oxide production by peritoneal macrophages: Effect of probiotics and prebiotics. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 May 6]; 34(4): 590–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08923973.2011.641971>
2. Amaral JD do, Jesus ARB da S de. Uso terapêutico adjuvante de probióticos no efeito tardio da radioterapia pélvica: a retocolite ulcerativa. *Braspen J* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 22];101–6. Available from: <http://arquivos.braspen.org/journal/jan-fev-mar-2018/16-AR-Uso-terapeutico-adjuvante.pdf>
3. Braspen J [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 22]; 101–6. Available from: <http://arquivos.braspen.org/journal/jan-fev-mar-2018/16-AR-Uso-terapeutico-adjuvante.pdf>
4. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2021 Apr 27]; 100(7): 1539–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15984978/>
5. Borrrel N. Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2007; 30(7): 419–25.
6. CastañedaGuillot CD. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería Investig*

- Investig Vinculaci3n, Docencia y Gest3n [Internet]. 2017 Dec 28; 2(4, Dic): 156–60. Available
7. Chen P, Xu H, Tang H, Zhao F, Yang C, Kwok LY, et al. Modulation of gut mucosal microbiota as a mechanism of probiotics-based adjunctive therapy for ulcerative colitis. *MicrobBiotechnol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Dec 22]; 13(6): 2032–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1751-7915.13661>
  8. Coppola M de M, Gil-Turnes C. Probi3ticos e resposta imune. *Ci3ncia Rural*. 2004 Aug [cited 2021 Apr 21]; 34(4): 1297–303. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&amp;pid=S010384782004000400056&amp;lng=pt&amp;tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S010384782004000400056&amp;lng=pt&amp;tlng=pt)
  9. Curr3 D, Ianiro G, Pecere S, Bibb3 S, Cammarota G. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. Vol. 174, *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1426–49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x>
  10. Friedrich JACV, Fari3a LO de. Uso de probi3ticos em doen3as autoimunes gastrointestinais: Uma revis3o sistem3tica / The use of probiotics in gastrointestinal autoimmunediseases: A systematic review. *Brazilian J Heal Rev*. 2020; 3(6).
  11. Gentschew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota Gentschew, L., & Ferguson, L. R. (2012). Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(4), 524–535. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100630> in susc. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Apr 27]; 56(4):524–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.201100630>
  12. Hedin CRH, Mullard M, Sharratt E, Jansen C, Sanderson JD, Shirlaw P, et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2021 May 10]; 16(12): 2099–108. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/16/12/2099/4628298>
  13. Hirano A, Umeno J, Okamoto Y, Shibata H, Ogura Y, Moriyama T, et al. Comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Dec 22]; 33(9): 1590–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462845/>
  14. Huynh HQ, deBruyn J, Guari L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(5): 760–8.
  15. Lib3nio J, Fraz3o K, Cunha M, Maria Simplicio Revoredo C, Maria Simplicio Revoredo - C. Doen3a de Crohn e Probi3ticos: uma revis3o Crohn's Disease and Probiotics: a review Endere3o para correspond3ncia: Palavras-chave. 2017; 7894(2): 67–73.
  16. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. John Wiley and Sons Ltd; 2020 Jul 17.
  17. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2021 Jul 17]; 10(13): 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398311/>
  18. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ib3ñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evoluci3n de la enfermedad inflamatori intestinal [Internet]. Vol. 147, *Revista medica de Chile*. NLM (Medline); 2019 [cited 2021 Apr 26]. p. 212–20. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&amp;pid=S003498872019000200212&amp;lng=es&amp;nrm=iso&amp;tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S003498872019000200212&amp;lng=es&amp;nrm=iso&amp;tlng=es)
  19. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Apr 26]; 57(3): 1–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
  20. Nishino K, Nishida • Atsushi, Inoue R, Kawada Y, Ohno • Masashi, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease.
  21. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2021 Dec 22]; (12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161412/>
  22. S3nchez-Morales. Efectividad de probi3ticos en colitis ulcerativa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017 Aug; 9–14. Sung MK, Park MY. Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 10]; 19(7): 994–1004. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i7/994.htm>
  23. Sci-Hub | Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*, 68(7), 1169–1179 | 10.1136/gutjnl-2018-318131. [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://sci-hub.ru/10.1136/gutjnl-2018-318131>
  24. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1756-1767.e1.

25. Venturi, Gionchetti, Rizzello, Johansson, Zucconi, Brigidi, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2021 Jul 19]; 13(8): 1103–8. Available from: <https://online.library.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.1999.00560.x>
26. Vieira LQ, José F, Penna, Filho LAP, Nicoli JR. Uso de probióticos na prevenção e tratamento de infecções e inflamações gastrintestinais. [cited 2021 Apr 27]; 17(1–2):45–53. Available from: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/238>
27. Walker D, Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Bianchi Porro G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. 2008 [cited 2021 Dec 22]; Available from: [www.elsevier.com/locate/dld](http://www.elsevier.com/locate/dld)
28. Zocco MA, Zileri L, Verme D, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. 2006;

