



---

# ***RETOCOLITE ULCERATIVA***

## ***TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS***

***GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL***  
***FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA***  
***SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA***

***Damico AOM, Miszputen SJ, Vieira A, Vilela EG, Teixeira FV, Albuquerque IC, Parente JML,  
Chebli JMF, Ambrogini O, Saad-Hossne R,***

***ELABORAÇÃO: 07 DE OUTUBRO DE 2018.***

---

**O** OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, EM RELAÇÃO AO BENEFÍCIO OU DANO DO TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O **PICO**: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, **I** DE INDICADOR PROBIÓTICOS, E **O** DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS **MEDLINE**, FORAM ENCONTRADOS **239** TRABALHOS SENDO UTILIZADOS **22** DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

---

## INTRODUÇÃO

---

Probióticos são definidos como "microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro", de acordo com um consenso da *Food and Agriculture Organization (FAO)*<sup>1</sup>.

O uso dos probióticos tem sido proposto com a finalidade de proporcionar benefícios para a saúde humana há muito tempo, porém, nos últimos anos houve um interesse crescente para a sua utilização na doença inflamatória intestinal (DII), devido ao papel do microbioma na sua patogênese<sup>2</sup>. Uma vez que a retocolite ulcerativa (RCU) se associa a antígenos da microbiota intestinal e disbiose, o uso de probióticos tem sido sugerido para modular a microbiota existente.

Vários estudos foram realizados sobre a utilização de agentes probióticos como terapia adjuvante no tratamento da RCU e na doença de Crohn (DC). As abordagens de tratamento para estas condições podem ser divididas em tratamento durante a fase aguda (terapia de indução) e tratamento para controle em longo prazo dos sintomas (terapia de manutenção).

---

## RESULTADOS

---

### INDUÇÃO DE REMISSÃO

Revisão sistemática composta por 23 estudos controlados e randomizados (ECRs) avaliou os efeitos dos probióticos na indução e manutenção da remissão na RCU, DC e bolsite (“pouchitis”) (n=1.763 pacientes com DII)<sup>6</sup>. Na análise de subgrupo, 9 ECRs (n=649 pacientes com RCU) avaliaram os efeitos da suplementação com probióticos *versus* placebo ou *versus* tratamento convencional (ex., sulfassalazina, derivados do 5-aminossalicílico – 5-ASA, corticosteroides, imunossupressores), com ou sem placebo. No geral, houve benefício estatisticamente significativo em favor do uso de suplementação com probióticos na indução da resposta ou remissão clínica na RCU ativa. (RR=1,51; IC 95% 1,10-2,06; NNT com variação de 3 a 25), porém, com significativa heterogeneidade ( $I^2 = 65\%$ ,  $p=0,004$ ). Na análise de sensibilidade, em que se procurou reduzir a heterogeneidade, foram excluídos 2 trabalhos em que os controles receberam derivados do 5-ASA em vez de placebo. Neste caso, a análise dos 7 estudos restantes (n=443 pacientes com RCU) mostrou que, em geral, a suplementação com probióticos foi superior ao placebo na indução da resposta ou remissão clínica na RCU ativa (RR=1,80; IC 95% 1,36-2,39), com heterogeneidade satisfatória ( $I^2=4\%$ ,  $P=0,39$ )<sup>3</sup>(A).

Outra revisão sistemática, com 7 ECRs, avaliou a taxa de remissão clínica, comparando-se o tratamento com probióticos *versus* não probióticos em 399 pacientes com RCU. Os autores demonstraram maior taxa de remissão com probióticos comparativamente ao obtido com placebo (odds ratio [OR] 2; IC95% 1,35 - 2,96). Em 2 ECRs que avaliaram o uso de VSL#3, que serão descritos abaixo, foi sugerido um benefício no emprego deste. A taxa de remissão clínica ao se comparar o uso de probióticos com um controle ativo, geralmente derivados do 5-ASA, não apresentou diferença estatística significativa (OR = 1; IC95% 0,85 - 1,18)<sup>4</sup>(A).

Revisão sistemática, composta por 4 ECRs, realizada com o objetivo de se comparar o uso de probióticos *versus* o de terapia convencional na indução da remissão em pacientes com RCU ativa, não mostrou diferença significativa quanto à taxa de remissão ou de melhora clínica (2 estudos compararam probióticos com placebo, 1 probiótico com mesalazina e outro a associação de probiótico a um derivado de 5 ASA, a balsalazida) <sup>5</sup>(A).

Estudos sustentam o benefício no uso do VSL#3 para indução da remissão ou resposta clínica, em pacientes adultos com RCU leve a moderada. Foi realizado um estudo comparativo em 147 pacientes adultos com RCU de moderada atividade empregando-se o VSL#3 *versus* placebo duas vezes ao dia, por via oral, durante 12 semanas. Na análise por intenção de tratamento (ITT), onde 57% dos pacientes completaram o estudo, foi verificada maior taxa de melhora superior a 50% no índice de atividade da doença (UCDAI), na semana 6, no grupo VSL#3 quando comparado com o placebo (32,5% no grupo VSL#3 *versus* 10% no placebo (P = 0,001; NNT = 5). A taxa de remissão clínica obtida no grupo probiótico e no grupo placebo, em até 12 semanas de observação, foi de 42,9% *versus* 15,7%, respectivamente (P < 0,001; NNT = 4) <sup>6</sup>(B).

A associação do VSL#3 ao derivado de 5-ASA oral e/ou imunossupressores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) pode reduzir os escores de atividade da doença em pacientes com RCU leve a moderada com recaídas frequentes. Comparando-se o uso de VSL#3 *versus* placebo, em até 8 semanas de observação, verificou-se um decréscimo no escore do UCDAI da ordem de 50% ou mais em 63,1% dos pacientes no grupo probiótico e de 40,8% no grupo placebo (Per Protocol - PP, P = 0,01; ITT, P=0,031; NNT = 5), havendo uma redução superior ou igual a 3 pontos no escore UCDAI em 60% *versus* 43,9%, respectivamente (PP, P = 0,017; ITT, P=0,046; NNT = 7). Também foi verificada uma redução do sangramento retal (PP, P=0,014; ITT, P=0,036). Não houve diferença na taxa de remissão clínica (UCDAI escore ≤ 2 pontos [escala 0-12]) se comparados os dois grupos (47,7 vs. 32,4%; P = 0,07) e nem nos escores endoscópicos (PP, P=0,086; ITT, P=0,366) <sup>7</sup>(B).

## MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Três estudos compararam o uso de probióticos com o de mesalazina e não detectaram diferença na taxa de recidiva (análise de 3 ECRs, com 555 pacientes; OR = 1,33; IC 95% 0,94 a 1,90) e nos eventos adversos (análise de 2 ECRs, com 430 pacientes). Um ECR com 32 pacientes comparou probióticos com placebo e não encontrou diferença na taxa de recidiva até um ano (75% vs. 92%; OR = 0,27; IC 95% 0,03 a 2,68) e o número de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos <sup>8</sup>(A).

Revisão sistemática, que incluiu 23 ECRs (n=1.763 pacientes com DII), demonstrou que os probióticos podem ter efeito semelhante ao dos derivados de 5-ASA, sem eventos adversos adicionais <sup>3</sup>(A). A análise de 5 ECRs (n = 729) não mostrou vantagem no tratamento de manutenção com probióticos quando comparados com o grupo controle (probióticos versus 5-ASA, probióticos mais 5-ASA versus 5-ASA somente ou probióticos mais 5-ASA versus placebo mais 5-ASA) [RR = 0,89; IC 95% 0,66 - 1,21; I<sup>2</sup> = 35%]. Uma análise de 3 ECRs (n=505 pacientes com RCU em remissão), comparando probióticos com derivados de 5-ASA, no entanto, mostrou que a eficácia dos probióticos foi comparável à do derivado do 5-ASA na terapia de manutenção em pacientes com RCU em remissão (RR = 0,96; IC 95% 0,76 - 1,19; I<sup>2</sup> = 0%), em especial com o probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917 <sup>3</sup>(A). Tratamento com probióticos associado a derivado de 5-ASA não mostrou vantagem sobre placebo associado a derivado de 5-ASA, na RCU em remissão, porém, salienta-se a alta heterogeneidade dos estudos (RR = 0,67; IC 95% 0,33 - 1,38; I<sup>2</sup> = 78%). Em análise de sensibilidade, não houve diferença significativa na manutenção da remissão com *Escherichia coli* Nissle 1917 (3 ECRs que compararam o probiótico com 5-ASA ou probiótico mais 5-ASA versus placebo mais 5-ASA; n = 513) ou com *Lactobacillus* (1 ECR que comparou o probiótico com 5-ASA somente ou com 5-ASA mais probiótico; n=187); todavia, o VSL#3 associou-se a um aumento significativo na manutenção da remissão em um estudo (1 ECR que comparou probiótico mais 5-ASA versus placebo mais 5-ASA) com 29 pacientes pediátricos com RCU em

remissão (RR = 0,29; IC 95% 0,10 - 0,83). Uma análise de 6 ECRs não mostrou diferença no número de eventos adversos entre os probióticos e o grupo controle (derivados de 5-ASA, placebo) [RR = 0,99; IC 95% 0,67 - 1,44; I<sup>2</sup> = 43%] <sup>3</sup>(A).

### 3.0 Bolsite

A proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal pode ser necessária em alguns pacientes com RCU por intratabilidade medicamentosa ou por desenvolvimento secundário de displasia ou câncer. A bolsite (“pouchitis”) é uma inflamação idiopática, não específica, do reservatório ileal, podendo ocorrer em cerca de 30% a 50% dos pacientes com RCU que tem bolsa ileal <sup>9</sup>(B).

Em uma revisão sistemática de 11 ECRs que avaliaram intervenções para o tratamento ou prevenção da bolsite em pacientes adultos com RCU, após anastomose ileoanal, em 5 ECRs foram avaliados os probióticos. Para indução da remissão, na bolsite aguda, não houve diferença com significância estatística entre *Lactobacillus GG* e placebo, em um estudo com 20 pacientes <sup>9</sup>(B). Na manutenção da remissão na bolsite crônica, o VSL#3 foi eficaz em uma análise de 2 ECRs, com 76 pacientes (OR = 25; IC 95% 10 - 62; NNT = 2 para prevenir 1 recidiva)<sup>12</sup>(B). Para a prevenção da bolsite, o VSL#3, comparado com o placebo, foi eficaz em um estudo que incluiu 40 pacientes (20% vs. 40%, P = 0,03, NNT = 5) e não mostrou diferença em 1 estudo *open-label* com 28 pacientes (0% vs. 8,3%, P = 0,25) <sup>12</sup>(B). Assim, o VSL#3 é eficaz para a manutenção da remissão em bolsite crônica assim como para a prevenção de bolsite, após anastomose ileoanal e bolsa ileal para RCU <sup>3,9</sup>(B).

## **RECOMENDAÇÕES:**

**O probiótico VSL#3 aumenta as taxas de resposta e remissão clínica na RCU ativa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

**Alguns probióticos, em especial Escherichia coli Nissle 1917, podem fornecer eficácia semelhante à do derivado de 5-ASA na manutenção da remissão clínica em pacientes com RCU em remissão. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

**O probiótico VSL#3 é eficaz para a manutenção da remissão na bolsite crônica e na prevenção da bolsite, após anastomose ileoanal e bolsa ileal para RCU. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

---

## REFERÊNCIAS

---

1. FAO/WHO, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001, <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
2. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5):454-75. PMID: 16707966
3. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):21-35. doi: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(12):2526-8. PMID: 24280877
4. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010 21;16(15):1908-15. PMID: 20397271
5. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 17;(4):CD005573. PMID: 17943867
6. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11):1202-9, 1209.e1. PMID:19631292
7. 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 VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2218-27. PMID: 20517305.
8. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;(12):CD007443. PMID: 22161412
9. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16;(6):CD001176. PMID: 20556748
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
11. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
12. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).
13. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Os probióticos são eficazes e efetivos no tratamento da retocolite ulcerativa?

### 2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: Probióticos
C: --
O: benefício ou dano

**Tabela 1** – Componentes do PICO

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - (Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative)

#2 – (Probiotic\* OR Microbiota OR Prebiotic\* OR Synbiotic\*)

#3 - Random\*

((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) AND (Probiotic\* OR Microbiota OR Prebiotic\* OR Synbiotic\*) AND Random\*

#### 4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>239</b>

**Tabela 2** – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

#### 5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

##### 5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios JADAD<sup>10</sup> para os ECRs.

## 5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

## 5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## 6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>10</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>13</sup> (evidência forte ou moderada) (**tabela 4**).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 5**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>11</sup> considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

<b>Dados do estudo</b> Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	<b>Cálculo da amostra</b> Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
<b>Seleção dos pacientes</b> Critérios de inclusão e exclusão	<b>Pacientes</b> Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
<b>Randomização</b> Descrição e alocação vendada	<b>Seguimento dos pacientes</b> Tempo, perdas, migração
<b>Protocolo de tratamento</b> Intervenção, controle e cegamento	<b>Análise</b> Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
<b>Desfechos considerados</b> Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	<b>Resultado</b> Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

**Tabela 3** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<b>GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA</b>		
<b>QUALIDADE</b>	<b>RACIONAL</b>	<b>RISCO DE VIESES</b>
<b>ALTA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>BAIXO</b>
<b>MODERADA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>MODERADO</b>
<b>BAIXA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>ALTO</b>
<b>MUITO BAIXA</b>	<b>HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>MUITO ALTO</b>

**Tabela 04 – Critério de classificação de acordo com o Grade**

<b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)</b>	<b>Definição da exposição (máx. 1 ponto)</b>	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)</b>	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)</b>	<b>Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)</b>	<b>Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)</b>	<b>Score e nível da evidência</b>
---	--	---	---	---	---	-----------------------------------

**Tabela 5 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes**

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 6**).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 6** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## **8. Recomendações**

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>12</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>13</sup>.

## **9. Conflito de interesse**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

## **10. Declaração final**

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES