Probióticos: perspectivas médicas

Probiotics: medical perspectives

FRANCISCO JUAREZ ALMEIDA KARKOW – Doutor. Professor Titular do Departamento de Cirurgia do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul – TCBC.
JOEL FAINTUCH – Professor Livre-Docente do Departamento de Cirurgia do Curso de Medicina da Universidade de São Paulo – TCBC.
ANTONIO GUSTAVO MACEDO KARKOW – Acadêmico do 12º semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Francisco Juarez Almeida Karkow
Rua Bento Gonçalves, 2125/501 – Centro
95020-412 – Caxias do Sul, RS, Brasil
☎ (54) 3221-8570
💻 f.karkow@yahoo.com.br

RESUMO

Este artigo revisa o tema *probióticos* com o objetivo de avaliar seus possíveis potenciais como agentes bioterapêuticos na prevenção e/ou tratamento de algumas doenças relacionadas com a via intestinal. Os probióticos representam uma área de pesquisa em extensão. Muitas publicações enfatizam o potencial significado dessa emergente área, entretanto muito ainda necessita ser comprovado e realizado no sentido de definir o real significado do termo *probiótico*; se for efetivo, quais as cepas que preenchem os critérios de um real microorganismo probiótico e em quais circunstâncias clínicas são indicadas.

UNITERMOS: Probióticos, Prebióticos, Simbióticos, Diarréia Aguda, Diarréia, Complicações Intestinais.

ABSTRACT

This article reviews the theme probiotics with the objective to evaluate their potentials as possible biotherapeutic agents for the prevention and/or treatment of some illnesses related to the intestinal tract. Probiotics represents an expanding research area. Many publications emphasizes the potential significance of this emerging field, meanwhile, much still remains to be proved and to be done in order to standardize the real meaning of the term probiotic and, if they are real, which strains actually fulfill the criteria of true probiotics microorganisms and in which clinical circumstances they are really useful.

KEY WORDS: *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Acute Diarrhea, Diarrhea, Intestinal Complications.*

INTRODUÇÃO

Probióticos

O tema "probióticos" caracteriza a existência de microorganismos vivos, os quais, quando administrados em quantidades adequadas, supostamente, proporcionam benefícios de saúde ao hospedeiro. O referido assunto tem recebido sustentada e crescente atenção na literatura internacional (1). Representa, pois, área de pesquisa em plena expansão, com demonstrações de grande potencial, pelas múltiplas ações clínicas pressupostas, ao mesmo tempo em que existe a percepção de haver muito por ser feito em termos de padronização de suas indicações, uma vez havendo domínio de suas ações, pleno conhecimento das cepas de microorganismos que preenchem os critérios que as identifiquem como substâncias probióticas, para que possam ser referidas como agentes bioterapêuticos, o que ainda não acontece na atualidade (2). O tema tem despertado tanto interesse, a ponto, inclusive, de ser objeto de Congresso Médico Internacional específico, através do "1st International Congress for Medical Use of Functional Foods", ocorrido em Tóquio/Japão, nos dias 16 e 17 de novembro de 2006, tendo como tópico principal a denominação de "Evidence-based Medical Use of Functional Foods". Não sem razão de o referido Congresso ter sido realizado no Japão, uma vez que os japoneses foram os primeiros a referir esse termo "alimentos funcionais" para os probióticos e algumas outras substâncias.

O termo *probiótico* é derivado do grego, significando "para vida" e vem recebendo muitas denonimações conceituais, tais como: substâncias secretadas por um tipo de microorganismo que estimulam o crescimento de outro (3), organismos e substâncias que contribuem para o balanço microbiológico intestinal (4), suplemento de alimentos de microorganismos vivos que beneficiam o hospedeiro, melhorando o seu balanço intestinal (5), substâncias portadoras de células microbianas que, ao transitar no trato gastrintestinal, favorecem a saúde do hospedeiro (6), microorganismos vivos, definidos, que administrados em quantidades adequadas proporcionam efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro (7), substâncias compostas de células microbianas ou de componentes de células microbianas que proporcionam um efeito benéfico na saúde e no bem-estar do hospedeiro (8).

Segundo o entendimento de Elie Metchnikoff (1845-1916), em artigo de 1907 (9), o consumo de células bacterianas presentes nos alimento, alteraria as proporções de determinadas populações microbianas na flora intestinal, o que propicia a ação de uma das mais poderosas forças da natureza animal, isto é, a homeostase, que, em simples apreciação, significa que, embora

Recebido: 12/1/2007 – Aprovado: 28/3/2007

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 38 12/6/2007, 08:26

com mudanças, ao final, o equilíbrio da flora permanece (10). A homeostase das comunidades bacterianas do trato gastrintestinal é representada por um equilíbrio que é mantido pelos próprios microorganismos desse ambiente. A competição por nutrientes e espaço, a inibição de um grupo bacteriano através dos produtos metabólicos de outro e, ainda, predação e parasitismo, no geral contribuem para o equilíbrio das populações, em particular no que diz respeito às populações de um grupo e de outro. Desse modo, na medida em que, ecologicamente, todos os nichos estão preenchidos na comunidade bacteriana, é extremamente difícil para microorganismos procedentes de outros lugares serem alocados nesse ecossistema. Tal situação caracteriza o fenômeno da ***exclusão competitiva*** (10). Assim, a composição do ecossistema intestinal humano tem marcante estabilidade nos indivíduos hígidos (11, 12). A ***exclusão competitiva*** é importante para a introdução de cepas probióticas no intestino. Essas, não pertencendo à comunidade habitual desse ambiente, terão permanência transitória no ecossistema intestinal, isto é, permanecem nesse local enquanto estiverem sendo oferecidas (13-15).

As doenças infecciosas persistem como um dos mais importantes desafios a serem solucionados no século 21, a despeito de inúmeras conquistas terapêuticas, especialmente no campo dos antibióticos, as infecções, especialmente gastrintestinais com suas conseqüências, persistem, representando problemas de grande relevância no cenário médico, em que infecções intestinais causadas por microorganismos patogênicos, tais como *Shigella, Vibrio cholera, Escherichia coli* patogênica, *Campylobacter* e rotavírus são os determinantes de, ainda, um grande número de mortes. Adicionalmente, o uso, muitas vezes indiscriminado, de antibióticos determinou um aumento na incidência de patógenos microbianos antibiótico-resistentes, particularmente os multidrogas resistentes, gerando uma grande preocupação de que a indústria farmacêutica resulte incapacitada de competir com o desenvolvimento de micróbios que venham a se tornar multirresistentes. Tais fatos determinaram um grande interesse no desenvolvimento de bactérias úteis, de presença, previamente constatada em iogurtes, laticínios, bebidas com a presença desses microorganismos e em outros alimentos fermentados, cujo desempenho no hospedeiro pudesse proporcionar benefício ao mesmo, ou seja, os probióticos são substâncias que têm sido definidas e propugnadas, como, uma vez ingeridas, capazes de promover um efeito benéfico ao hospedeiro na prevenção e no tratamento de condições patológicas específicas (16).

A crença nos efeitos benéficos dos probióticos é baseada no conhecimento de que a flora intestinal pode proteger os indivíduos contra infecções e que o distúrbio dessas populações de microorganismos pode aumentar a suscetibilidade às infecções. Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o ecossistema bacteriano intestinal normal representa uma barreira extremamente efetiva em oposição a microorganismos patogênicos e oportunistas (17). Os probióticos são geralmente administrados em situações de desordens intestinais, promovidas por fatores específicos, dentre os quais se podem citar: dietas inadequadas, alguns medicamentos que não sejam antibióticos, antibióticos, desequilíbrios clínicos, cirurgias sobre o aparelho digestivo, enfim situações que promovam ruptura da flora do trato gastrintestinal e, por conseqüência, tornando o hospedeiro suscetível a doenças, como, por exemplo: diarréia induzida pelo uso de antibióticos, colite pseudomembranosa, supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Nessas situações clínicas, o objetivo com o uso da terapia probiótica é o de aumentar o número e a atividade desses microorganismos, com supostas propriedades promotoras de saúde, visando a oferecer condições para que a flora normal se recomponha.

Os microorganismos, para preencherem os pré-requisitos que os caracterizem como probióticos, devem: ser efetivos e seguros, assim como resistentes contra a digestão por enzimas pancreáticas ou entéricas, ácido gástrico e suco biliar, ter habilidade para prevenir a aderência à mucosa intestinal, além de evitar o estabelecimento e/ou a replicação de patógenos no trato gastrintestinal (18).

Prebióticos e simbióticos

Intimamente vinculados aos probióticos existem os prebióticos, isto é, substâncias da dieta habitual, constituídas essencialmente por carboidratos de tamanhos diferentes, desde composição mono, dissacárides, oligossacárides, até grandes polissacárides, que constituem suplementos alimentares, não absorvíveis pelo hospedeiro, ou seja, não são hidrolisáveis nem absorvidos no intestino delgado, sendo disponibilizados para auxiliar as bactérias endógenas, favorecendo-as em seu crescimento e metabolismo probiótico, principalmente os lactobacilos e as bifidobactérias. Os prebióticos na maioria das vezes se apresentam na forma de oligossacárides. Estão presentes na cebola, chicórias, alho, lectinas (proteínas vegetais), alcachofra e cereais. Costumam ser seletivamente utilizadas pelos microorganismos, resultando em ganho nos seus crescimentos e funções metabólicas. Da ação sinérgica dos probióticos auxiliados pelas substâncias prebióticas se estabelecem os simbióticos. Assim, a colonização de probióticos exógenos combinados com os prebióticos pode aumentar a ação dos primeiros no trato intestinal.

Os mecanismos pelos quais os probióticos presumivelmente beneficiam o hospedeiro são múltiplos. Assim, admite-se que os mesmos podem prevenir ou melhorar quadros diarréicos e inflamações intestinais através de suas propriedades locais. Admite-se que em nível intestinal os probióticos sejam capazes de ocupar nichos da mucosa, desse modo impedindo patógenos de ocuparem esses sítios (19, 20). As bacteriocinas, produzidas a

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 39 12/6/2007, 08:26

partir de componentes protéicos dos lactobacilos, são capazes de exercer ação local semelhante aos antibióticos contra organismos patogênicos (21), e de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa e interleucina 12 (22-24). Os probióticos também apresentam capacidade de estimular a produção da imunoglobulina A, conforme estímulo de sua produção com o uso do lactobacilo *casei* CRL 431, indicando ativação do sistema auto-imune, constatada pela indução de aumento no número de CD-206 e TLR-2, que são receptores de células envolvidas, principalmente com a resposta imune inata (macrófagos e células dendríticas), expansão clonal da imunoglobulina A e do aumento da população de linfócitos B (25).

Exemplos de bactérias probióticas podem ser enumerados principalmente com a família dos lactobacilos, tais como: *Lactobacillus rhamnosus GG*, bifidobactérias e os fermentados *Saccharomyces boulardii*. Existem muitas bactérias candidatas que poderiam ser qualificadas como probióticas, porém diferentes bactérias exercem ações diferentes em doenças estabelecidas e, eventualmente, algumas doenças possam ser mais bem tratadas através da ação combinada de probióticos, bem como deve ser considerada a conveniência da associação de bactérias viáveis e componentes bacterianos não viáveis. Cabe considerar que os probióticos não são isentos de riscos, podendo ser potencialmente patogênicos (26), conforme publicação de 2005 que relata três casos de pacientes que desenvolveram quadros de fungemia, cuja origem probiótica foi comprovada por estudos de DNA (27). Artigos de quadros infecciosos, com origem a partir do uso de probióticos, enfatizam a circunstância comum em que esses pacientes habitualmente se encontram na condição de imunossuprimidos em geral com múltiplas portas de entrada, como: sondas, drenos, cateteres, facilitando a instalação de germens oportunistas (28).

Os prebióticos que não são hidrolisados, nem absorvidos no intestino delgado, resultam disponíveis como substratos para a flora endógena no intestino grosso (29). Um probiótico pode combinar com um prebiótico (30) para formar os chamados simbióticos (31).

Seguem-se possíveis indicações e eventuais benefícios dos probióticos em situações clínicas nas quais existem indícios de sua eficácia.

Probióticos nas doenças diarréicas

Os probióticos têm apresentado consistentes indicativos de oferecer bons resultados nas diarréias causadas por rotavírus, nas diarréias associadas ao uso de antibióticos, diarréias causadas pelo *Clostridium difficile* e nas chamadas diarréias dos viajantes (32).

A diarréia aguda é definida como um aumento súbito do número de evacuações, isto é, três ou mais vezes ao dia, com diminuição da consistência das fezes. Freqüentemente se apresenta associada a outras manifestações clínicas, tais como náuseas, vômitos, cólicas abdominais, urgência evacuatória e, eventualmente, febre. A presença de tenesmo, muco em grande quantidade e sangue oferece características disentéricas ao quadro (33).

Diarréia viral aguda

Crianças com enterite viral aguda têm tido boa resposta terapêutica quando submetidas ao uso de probióticos (34), situação que se repete em adultos com a mesma abordagem terapêutica (35). Tem sido constatado que o *Lactobacillus reuteri* pode diminuir o curso de uma diarréia aguda em crianças de 2,5 dias para 1,5 dia (36). O *Lactobacillus casei GG* tem ação eficaz no tratamento das diarréias agudas (37) O estudo de diferentes bactérias produtoras de ácido láctico no combate às gastrenterites agudas provocadas por rotavírus em crianças constatou maior eficácia do *Lactobacillus casei* cepa GG na redução da duração da doença diarréica, bem como determinou uma maior titulação de anticorpos imunoglobulina A (IgA) (38). Uma revisão de 23 trabalhos concernentes ao tratamento dos probióticos em diarréias infecciosas concluiu que esses parecem ser úteis como adjuvantes na terapia de reidratação no tratamento de diarréia infecciosa aguda, tanto em crianças como em adultos (39).

Alguns estudos não randomizados sugerem um efeito preventivo de alguns produtos fermentados no combate ao risco de diarréias em crianças (40). Em pesquisa com a oferta de *Bifidobacterium bifidum* mais *Streptococcus thermophilus* as crianças internadas para tratamentos hospitalares por outras causas tiveram significativa redução na incidência de diarréias (41).

Diarréia associada ao uso de antibióticos

As diarréias associadas ao uso de antibióticos têm sido observadas em mais de 39% dos pacientes internados e submetidos ao uso de antibióticos, com as diarréias evoluindo desde uma ocorrência sem maiores conseqüências até quadros graves de colite pseudomembranosa (42). As causas promotoras podem ser: uso de antibióticos determinando mudanças na flora intestinal normal, bactérias patogênicas tomando proveito da situação e causando inflamação intestinal e diarréia, mudanças na flora bacteriana normal, determinando mudanças no metabolismo dos carboidratos, assim como no metabolismo dos ácidos graxos de cadeia curta com alterações absortivas, repercutindo com diarréia osmótica. Pode haver quebra da homeostase bacteriana do trato intestinal, com diminuição da flora endógena, que é, habitualmente, responsável pela resistência à colonização bacteriana de patógenos oportunistas, além de poder acontecer queda na capacidade fermentativa do cólon. O *Clostridium difficile* e a *Klebsiela oxytoca* podem contri-

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 40 12/6/2007, 08:26

buir, em algumas vezes para a ocorrência do quadro de diarréia associada ao uso de antibióticos; nessas situações exercem um papel na patogênese da lesão colônica (43).

A doença causada por altos níveis de toxinas, toxina A e toxina B liberadas pelo *Clostridium difficile*, acionadas, principalmente nas situações de uso prévio de antibióticos, como clindamicina, cefalosporinas e penicilinas, podem desencadear a colite pseudomembranosa, que pode ter evolução com índices elevados de recorrência e de mortalidade. O tratamento convencional desse quadro, isto é, diarréia associada ao uso de antibióticos, positiva para a presença do *Clostridium difficile*, envolve tanto a vancomicina como o metronidazol. Entretanto, a literatura vem propondo uma atrativa alternativa de conduta para a prevenção e o tratamento das diarréias associadas ao uso de antibióticos através do uso de probióticos. Uma metaanálise resumiu os resultados de nove ensaios clínicos controlados, indicando que ambos, os lactobacilos e o *Saccharomyces boulardii* são efetivos na prevenção das diarréias associadas ao uso de antibióticos (44).

Vários probióticos têm sido utilizados para prevenir e tratar o *Clostridium difficile* associado a colite pseudomembranosa, incluindo; o *Saccharomyces boulardii*, o *Lactobacillus GG*, a *Bifidobacterium longum* e esta associada com o *Lactobacillus acidophylus*. Ainda tem sido usado o *Saccharomyces boulardii* associado à complementação fecal de flora normal de outros indivíduos, através de sonda nasogástrica, ou ainda na forma de enema (45, 46). O *Saccharomyces boulardii*, ao que tudo indica, parece ser o probiótico de escolha na prevenção e no tratamento da colite pseudomembranosa recorrente (45).

Nos casos de recorrência provocada pelo *Clostridium difficile*, a combinação de antibioticoterapia *standard* associada ao *Saccharomyces boulardii* tem sido uma terapia efetiva e segura (47).

Diarréia dos viajantes

A denominada "diarréia dos viajantes" costuma ocorrer em indivíduos residentes em países desenvolvidos em viagens para zonas subtropicais, tropicais e para países em desenvolvimento ou não desenvolvidos com padrão de higiene precário (48). Sua incidência em viajantes nessas situações varia de 20 a 50%, dependendo da origem e do destino do viajante. Embora vários agentes infecciosos possam estar implicados nessas diarréias, a *Escherichia coli* na forma enterotoxêmica costuma ser a mais comum responsável pela diarréia dos viajantes.

Muitos probióticos têm sido estudados com o objetivo de evitar esse tipo de diarréia, incluindo *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus* e *Saccharomyces* (49, 50). Os resultados desses estudos foram bastante variados e não definitivos, uma vez que as análises dos estudos implicam que os indivíduos façam uso regular dos probióticos. Assim, em um estudo com a utilização do *Lactobacillus rhamnosus GG* em 400 viajantes americanos, indicados de modo randomizado para receber o lactobacilo ou placebo, houve a necessidade da retirada de cento e cinqüenta e cinco indivíduos da pesquisa em razão de não ingerirem adequadamente as substâncias designadas aos mesmos. Da população restante, a ocorrência de diarréia foi de 3,9% naqueles que ingeriram o probiótico *versus* 7,4% para os que usaram placebo (P=0,05) (50). Em um outro estudo, duplo-cego, fazendo uso de *Saccharomyces boulardii*, em 1.016 indivíduos, houve uma moderada proteção contra a chamada "diarréia dos viajantes", porém significante que se evidenciou dose-dependente (51). Estudos adicionais necessitam ser realizados para uma eventual seleção probiótica demonstrar real eficácia nessas situações.

Helicobacter pylori: infecções e complicações

O *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria gram-negativa, patogênica, que, quando aderida à mucosa gástrica, colonizando-a, é fortemente associada à ocorrência de quadros de gastrite aguda, úlceras gástricas e duodenais. Tem sido postulado que a infecção crônica desses locais pelo *Helicobacter pylori* pode conduzir a lesões malignas (2). Existem evidências que, em seres humanos, cepas probióticas podem suprimir a infecção e diminuir o risco de recorrências provocadas pelo Hp (52, 53). O mecanismo envolvido não é claro. Entretanto, presume-se que o lactobacilo ou induz o hospedeiro a responder ao *Helicobacter pylori*, ou por ação direta inibe a sua propagação através de adesão competitiva nos receptores glicolipídicos. Tentativas de erradicar o Hp *in vivo*, até o presente, não têm sido bem-sucedidas. Entretanto, uma significativa diminuição da atividade da urease foi apresentada em indivíduos tratados pelo *Lactobacillus johnsonii LA* associado ao omeprazol (54). Persiste como tema de estudos.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é uma desordem neurológica provocada por níveis bastante aumentados de amônia no sangue circulante. A amônia é produzida no intestino a partir de enzimas ureases provenientes de bactérias intestinais. Nos indivíduos hígidos, a amônia é absorvida e detoxicada pelo fígado. Entretanto, naqueles portadores de insuficiência hepática, a amônia sangüínea pode atingir valores tóxicos. Tem sido enfatizado que pode ser possível, com o uso de probióticos, diminuir a atividade intestinal da urease, fato observado em pacientes portadores de insuficiência hepática que com a associação e *Lactobacillus acidophilus* mais neomicina apresentaram uma queda expressivamente maior da atividade da urease fecal quando comparados com outros em uso isolado da neomicina (55). A queda da atividade fecal da urease corresponde a um menor nível de amônia sérica, desse modo permitindo melhora clínica desses pacientes.

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 41 12/6/2007, 08:26

SIDA/HIV e diarréia

Nos indivíduos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV), a diarréia costuma ser uma complicação clínica importante, de etiologia freqüentemente desconhecida e sem um tratamento específico. Entretanto, a instituição do *Saccharomyces boulardii* foi usada no tratamento de indivíduos aidéticos, apresentando diarréia crônica em estudo duplo-cego. Naqueles com o uso de probiótico houve resolução da diarréia em 56% *versus* somente 9% daqueles em uso de placebo. (56)

Síndrome do intestino irritável e outras situações clínicas com diarréia

Alguns probióticos, incluindo bacilos acidófilos e bifidobactérias adicionadas ao leite, causaram alívio na constipação em estudo, não controlado, com uma pequena série de indivíduos (40). Estudo publicado em 1996 sugere que a administração de lactobacilos, inativados pelo calor, durante seis semanas, foi mais eficiente que placebo no alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável (57). Outro estudo, contudo, avaliando a eficácia de dois probióticos combinados, isto é, uma preparação probiótica contendo lactobacilos e *Escherichia coli* em 126 indivíduos apresentando dispepsia não ulcerosa, não constatou alívio de seus sintomas. (58)

Nutrição enteral por sonda nasogástrica

Pacientes em nutrição enteral por sonda nasogástrica com freqüência apresentam quadros de diarréia, cujo mecanismo suposto costuma ser decorrente das mudanças ocorridas na flora intestinal normal, causando alteração no metabolismo dos carboidratos e, subseqüentemente, diarréia (59). Dois estudos separados, ambos placebo-controlados e duplo-cego, constataram uma diminuição significativa nos quadros de diarréia desses pacientes (60, 61). Existem estudos abertos indicando que os lactobacilos poderiam ter alguma eficácia contra o supercrescimento bacteriano intestinal (62). Entretanto, em um estudo randomizado, placebo-controlado, usando o *Saccharomyces boulardii*, este não se mostrou efetivo (63).

Radioterapia envolvendo a pelves

Um dos costumeiros efeitos colaterais da radioterapia envolvendo a pelves costuma ser a diarréia. Foi realizado estudo em pacientes por ocasião da terapia radioterápica afetando a pelves, com a utilização do *Lactobacillus acidophilus* NDCO 1748, que proporcionou uma diminuição significante da diarréia nesses indivíduos (64).

Doença inflamatória intestinal

As doenças inflamatórias intestinais se referem às desordens de causas desconhecidas e que se caracterizam por evolução crônica e/ou recorrente. Tais afecções incluem a doença de Crohn, colite ulcerativa e "pouchite" (decorrente de cirurgia por colite ulcerativa). Os mecanismos responsáveis por esses quadros permanecem desconhecidos. Entretanto, existem teorias que admitem que as doenças inflamatórias intestinais podem resultar de respostas anormais do hospedeiro, seja por alteração de alguns membros da flora normal ou ainda por defeito ou defeitos na barreira mucosa (65, 66). Os tratamentos não são específicos e costumam ser difíceis (67), havendo a necessidade da instituição de novos modelos terapêuticos visando a diminuir o surgimento de sintomas, bem como de prevenir recorrências (43). Existem trabalhos propondo o uso complementar de probióticos aos tratamentos *standard*; dentre eles pode-se citar a aplicação da cepa não patogênica Nissle, originária da *Escherichia coli* (sorotipo O6: K5: H1) para prevenirem recaídas em indivíduos portadores de colite ulcerativa, cujos resultados preliminares têm se revelado promissores (68). Também existe uma série de estudos sobre esse tema, dentre eles a publicação de estudo-piloto, duplo-cego, controlado, avaliando a eficácia do *Saccharomyces boulardii* na remissão dos sintomas na doença de Crohn, em vinte pacientes com a doença em atividade e de intensidade moderada. Os mesmos foram randomizados em dois grupos, um recebendo o probiótico e o outro placebo durante sete semanas, em adição ao tratamento convencional. Foi constatada uma diminuição significativa na quantidade de evacuações e na atividade da doença no grupo recebendo o probiótico, sem que tenha havido qualquer alteração no grupo em que foi oferecido placebo (69). Ainda pode-se referir estudo com cento e dezesseis pacientes que apresentaram efeito efetivo ao receberem probiótico compatível com aqueles recebendo mesalazina na indução da remissão e na prevenção de recaídas da colite ulcerativa (70). Muitos estudos seguem em andamento, avaliando a eventual eficácia e o acréscimo dos probióticos no arsenal terapêutico das doenças inflamatórias intestinais (71).

Pouchite

O quadro de "pouchite" se refere a uma complicação do reservatório ileal pós-cirurgia de colite ulcerativa, com anastomose íleo-anal, conseqüentemente determinando a perda da válvula íleo-cecal; costuma ocorrer em aproximadamente vinte por cento desses casos em que há um supercrescimento no reservatório, ileal com degradação inflamatória da camada mucosa local. Promove diarréia sanguinolenta, dor abdominal baixa e febre. Tem sido defendido o uso do probiótico *Lactobacillus GG* como um agente terapêutico efetivo para esses casos, em razão de o mesmo não evidenciar ter propriedades muco-degradantes (72). As ações

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 42 12/6/2007, 08:26

dos probióticos nas doenças inflamatórias intestinais persistem como objeto de estudo, sendo tema ainda não definido.

Carcinogênese

Existem evidências sugerindo que a flora intestinal normal poderia exercer influências na modulação da carcinogênese. Ambos podem ser influenciados por agentes probióticos, o que tem determinado ensaios investigando o papel ou papéis desses na eventual prevenção e/ou cura de tumores (73). Alguns, porém, não todos, estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de produtos laticínios fermentados pode oferecer algum efeito protetor contra adenomas ou carcinomas no cólon (74). Pressupõe-se que microorganismos selecionados seriam capazes de proteger o hospedeiro contra atividades carcinogênicas, sendo que três seriam os mecanismos dessa promoção, ou seja: 1º) os probióticos seriam capazes de inibir as bactérias responsáveis por converter substâncias pré-carcinogênicas em carcinogênicas; 2º) estudos em animais de laboratório têm demonstrado que alguns probióticos inibem diretamente a formação de células tumorais; e 3º) algumas bactérias da flora intestinal têm mostrado capacidade de ligação e/ou inativação carcinogênica (75, 76). Indivíduos voluntários receberam *Lactobacillus acidophilus* ou *Lactobacillus casei* e apresentaram redução nos níveis de enzimas conversoras de substâncias pré-carcinogênicas em carcinogênicas ao nível de suas floras intestinais (77-79). Existem referências quanto à habilidade que os lactobacilos e as bifidobactérias teriam em modificar a flora intestinal e diminuir o risco de câncer pela suas possíveis capacidades de diminuir a enzima beta-glicuronidase, com isso reduzindo as substâncias carcinogênicas (80). Obviamente, mais ensaios clínicos necessitam ser realizados antes que os probióticos possam ser considerados úteis na prevenção do câncer.

Alergia

A composição da flora vaginal de gestantes tem sido correlacionada com o advento de quadros asmatiformes em seus recém-nascidos. Estudo de seguimento em 2.927 gestantes com colonização vaginal pelo *Ureaplasma urealyticum* durante seus períodos gestacionais tiveram como desfecho, após o parto, presença de chiado em seus recém-natos, mas não de asma, que não se fez presente até os seus primeiros cinco anos de vida. Ao contrário, a colonização vaginal materna com *Staphylococcus* e uso de antibióticos no período gestacional foi associado ao surgimento de asma em seus filhos (81).

Outro estudo com a aplicação de probióticos na prevenção de quadros de alergia, duplo-cego, oferecidos a gestantes por ocasião das últimas quatro semanas precedentes ao parto e, subseqüentemente, aos seus recém-nascidos, com alto risco de alergia, durante os seis meses seguintes ao nascimento, teve como resultado diminuição significativa do quadro de alergia atópica precoce (82).

Estudos em crianças alérgicas ao leite de vaca que receberam *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis* apresentaram resposta muito sugestiva de eficácia (83).

A concepção atual é a de que os probióticos, de modo muito sugestivo, tenham as propriedades de reverter a permeabilidade intestinal aumentada nessas crianças e que sejam capazes de aumentar a ação da imunoglobulina intestinal específica (IgA), bem como a de promover uma melhora na função de barreira mucosa intestinal através da restauração do equilíbrio da flora normal. Contudo, são mecanismos que necessitam de comprovação clínica.

Cirurgia digestiva/prevenção de complicações

As prevenções de complicações infecciosas nas cirurgias do aparelho digestivo constituem um permanente desafio nas enfermarias cirúrgicas. Dessa maneira de modo sistemático estão presentes as questões: Como preveni-las? Quais as questões essenciais a serem consideradas? Existem grandes evidências que dão suporte à hipótese de que a ruptura da barreira mucosa intestinal nos seres humanos pode evoluir para quadros de inflamações sistêmicas e, até, complicações sépticas (84, 85). Por ocasião da ruptura da barreira mucosa intestinal surge a condição da ocorrência do fenômeno da translocação bacteriana (TB), que é descrita como a transmigração de bactérias endógenas, viáveis, do lúmen, do trato gastrintestinal (TGI), ultrapassando a barreira mucosa, seja por rota transcelular como paracelular, acessando a circulação sangüínea e linfática e daí atingindo tecidos normalmente estéreis, como os linfonodos mesentéricos (LMN) e outros órgãos internos (86, 87). Em 1966 foi publicada a ocorrência de translocação de microorganismos através da parede intestinal, em trabalho experimental (88), e em 1997 ficou claro que, em adição às bactérias gram-negativas e enterotoxinas, as bactérias gram-positivas e fungos são capazes de transmigrar através da barreira mucosa (89).

Existe a ocorrência da TB em seres humanos (90), com prevalência de aproximadamente 15% em procedimentos cirúrgicos eletivos. É mais elevada na ocorrência de obstrução intestinal, imunodeprimidos (91) e nos casos de politrauma (92, 93).

Existem estudos indicando a associação entre a microflora do TGI e infecção hospitalar, colocando o intestino como o maior reservatório de enterobactérias e enterotoxinas (84, 94).

Os mecanismos de defesa da barreira intestinal podem ser afetados por muitas circunstâncias e a TB somente é comprovada em limitados estudos clínicos (85).

Em quadros clínico-cirúrgicos graves pode ocorrer a TB. A mesma pode servir como promotora de quadros sépticos, mas não como causa inicial da mesma (85).

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 43 12/6/2007, 08:26

Tanto a TB como a colonização bacteriana gástrica com bactérias potencialmente patogênicas têm sido associada com o aumento da incidência de quadros sépticos no pós-operatório (91).

Com a finalidade de evitar o excessivo uso de antibióticos, visando a combater as infecções cirúrgicas sobre o aparelho digestivo, têm havido especulações sobre o desempenho dos probióticos e prebióticos como auxiliares nesses processos. Assim, num grupo de noventa e cinco pacientes submetidos a transplantes hepáticos foi realizado um estudo placebo-controlado, randomizado. Esses pacientes foram divididos em três grupos, isto é, um grupo-placebo, um segundo grupo que recebeu o probiótico *Lactobacillus plantarum* cepa 299 e o terceiro grupo recebeu o mesmo probiótico, porém na forma inativada. Constatou-se menor incidência de sepses nos grupos que receberam probióticos, ativos ou inativos, comparados ao grupo-placebo. Os três grupos foram submetidos, por ocasião do estudo, a descontaminação intestinal seletiva (95). Estudo semelhante, pelos mesmos autores anteriores em cirurgias abdominais de porte como gastrectomia e pancreatectomia teve resultados satisfatórios, também com o uso de *Lactobacillus plantarum* na forma ativa e inativa (96). Um grupo japonês constatou redução no índice de complicações infecciosas em hepatectomias em pacientes portadores de câncer de vias biliares com o uso conjugado de probióticos (*Lactobacillus cepa Shirota* mais *Bifidobacterium* breve) e prebióticos (galactooligossacárides), observando melhor evolução pós-operatória e inclusive redução no tempo de internação dos mesmos (97).

Existe a impressão de que o uso de simbióticos (probióticos mais prebióticos) contribui para evitar a translocação bacteriana, ajudando a evitar proliferação anormal de bactérias no intestino, auxiliam na preservação ou recomposição da função de barreira da mucosa e auxiliam no combate à invasão de patógenos oportunistas (97).

Em contrapartida aos autores referidos anteriormente, expressando alentadores resultados com o uso de probióticos/prebióticos (simbióticos), existe um estudo randomizado de terapia simbiótica em 129 pacientes encaminhados para cirurgias abdominais eletivas e que receberam o *Lactobacillus plantarum* cepa 299V durante nove dias no período pré-operatório, em que não foi constatada nenhuma influência positiva no sentido de ter havido diminuição do índice de translocação bacteriana, nem do índice de sepses no pós-operatório. O estudo em questão foi conduzido no sentido de investigar os possíveis efeitos benéficos da ação simbiótica dos probióticos e prebióticos, avaliando translocação bacteriana, colonização gástrica, inflamação sistêmica e sepse pós-operatória em pacientes cirúrgicos eletivos. Contudo, os autores ponderam que, eventualmente, o tempo de oferta dos simbióticos possa ter sido curto. O fato é que não foi constatado efeito benéfico nesse estudo (98), permitindo que se considere que os probióticos e os prebióticos (simbióticos) possam ter indicação limitada ou que seus constituintes, doses, apresentações e tempo de oferta carecem de mais estudos e análises (99).

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Em artigo de janeiro de 2006 (100) os autores analisaram pacientes com quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), ocasião em que constataram importante alteração de suas floras intestinais. O desenho do estudo foi simples, isto é, estudou o perfil da flora intestinal nos portadores de SRIS, que foi comparado à flora intestinal de voluntários sadios, tendo sido verificada uma diminuição importante da população bacteriana nos indivíduos doentes. Os mesmos também apresentaram concentrações diminuídas dos ácidos orgânicos fecais, de grande importância para os colonócitos, particularmente os ácidos graxos de cadeia curta, tais como: o ácido acético, o ácido propiônico e o ácido butírico, bem como um pH ambiental marcadamente aumentado. Os portadores da SRIS foram divididos em dois grupos: um com o tratamento clássico e a adição de simbióticos, e um segundo grupo, considerado grupo-controle, que recebeu tãosomente o tratamento convencional para tais situações clínicas. O grupo que recebeu os simbióticos apresentou melhora significativa da flora e do ambiente intestinal, acompanhado de importante diminuição de complicações sépticas, uma vez comparadas ao grupo-controle (7% de enterite *versus* 46%, 20% de pneumonia *versus* 52% e 10% de bacteremia *versus* 33%, respectivamente). Os autores atribuem aos simbióticos os efeitos benéficos constatados no estudo, enfatizando que houve melhora da flora fecal, aumento dos ácidos graxos de cadeia curta e queda do pH nesse ambiente intestinal. Finalmente, argumentam que os simbióticos podem representar uma nova estratégia, no sentido de proteger os pacientes gravemente enfermos de complicações infecciosas, bem como propõem a continuidade dessa linha de estudo.

Miscelânea

Existem outros modelos de estudos sobre probióticos e prebióticos (simbióticos) com consistentes indicações do benefício de seu emprego, em situações clínicas, que passam a ser relacionadas a seguir: vaginose bacteriana (101), imunoestimulação (102, 103), doença cardiovascular e arteriosclerose (104), inibidores da absorção intestinal de colesterol (105). No 1st International Congress for Medical Use of Functional Foods, foram apresentadas várias ações favoráveis desses propostos alimen-

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 44 12/6/2007, 08:26

tos funcionais em relatos breves, ainda não publicados, de experiências em hipertensão arterial sistêmica (HAS), através da ação combinada de lactobacilos com o GABA, isto é, ácido gama amino-butírico. Esse último "alimento funcional" já foi lançado comercialmente no Japão como um produto eficiente para o combate da HAS. A síndrome metabólica é outra condição clínica que se beneficiaria com o uso dos alimentos funcionais (105). Outra condição abordada foi a da ação antioxidante dos probióticos. São propostas funcionais de auxílio terapêutico, em situações clínicas, que dependem do escrutínio do tempo para se consagrarem ou não.

Os temas probióticos, prebióticos, simbióticos, alimentos funcionais e imuno-nutrição, ao que tudo indica, estão intimamente inter-relacionados, sendo objeto de estudos e pesquisa que ofereçam sustentação científica de indicação como instrumento de uso médico sustentado. É assunto não esgotado que solicita uma melhor definição no conhecimento das cepas favoráveis, as suas doses, eventuais combinações das mesmas, tempo de uso e desenhos de estudos que possam ser comparados. É tema bastante envolvente e que pode vir a se constituir em ótimo recurso como instrumento terapêutico no exercício da medicina num futuro que pode ser bem próximo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MCFARLAND LV, EKMER GW – Biotherapeutic agents: past, present and future. Microecol Ther. 1995; 23: 6-73.
2. REID G, JAAS J, SEBULSKY MT, MC CORMICK – Potential Uses of Probiotic in Clinical Practice. Clin Microbiol Rev. 2003; 4: 658-672.
3. LILEY DM, STILLWELL RH – Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147: 747-748.
4. PARKER RB – Probiotics, the other half of the antibiotic story. Anim Nutr Health, 1974; 29: 4-8.
5. FULLER R – Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol, 1989; 66: 365-378.
6. TANNOCK GW, MUNRO K, MARMSEN HJM, WELLING GW, SMART J, GOPAL PK – Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic containing Lactobacillus rhamnosus DR 20. Appl Environ Microbiol. 2000; 66: 2578-2588.
7. SANDERS ME – Probiotics: considerations for human health. Nut Rev. 2003: 61: 91-99.
8. SALMINEN A, OUWEHAND A, BENNO Y, LEE YK – Probiotics: how should they be defined. Trends Food Sci Technol. 1999; 10: 107-110.
9. METCHNIKOFF E – The prolongation of life. Heinemann, London, UK. 1907.
10. ALEXANDER M – Microbial ecology. John Wiley and Sons, New York, NY, 1971.
11. STEBBINGS S, MUNRO K, SIMON A, TANNOCK GW, HIGHTON J, HARMSEN H, WELLING G, SEKSIK P, DORE J, GRAME G, Tilsala-Timisjarvi A- Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. Rheumatology. 2002; 41: 1395-1401.
12. ZOETENDAL EG, AKKERMANS ADL, DE VOS WM – Temperature gradient gel electrophoretic analysis of 16S rRNA from fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. Appl Environ Microbiol. 1998; 64: 3854-3859.
13. SPANAAK S, HAVENAAR R, SCHAAFSMA G – The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. Eur J Clin Nutr. 1998; 52: 899-97.
14. ALANDER M, SATOKARI R, KORPELA R, SAXELIN M, VILPPONEN-SALMELA T, MATTILA-SANDHOLM T, VON WRIGHT A – Persistence of colonization of human colonic mucosal by a probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. Appl Environ Microbiol. 1999; 65: 351-354.
15. TANNOCK GW – A Special Fondness for Lactobacilli. Appl Envirol Microbiol. 2004: 70 (6): 3189-3194.
16. HAVENAAR R, Huis in't Veld JHK – Probiotics: a general view. IN: The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease. Wood B ed, Elsevier Applied Science, London, UK. 1992; pp 209-224.
17. FULLER R – Probiotics in human medicine. Gut. 1991; 32: 439-442.
18. SAAVEDRA JM – Microbes to fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease. Journal of Pediatric Gastroenterol and Nutr. 1995; 21: 125-129.
19. RESTA-LENERT S, BARRETT KE – Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). Gut. 2003; 52: 988-997.
20. SERVIN AL, COCONNIER MH – Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosal and interaction with pathogens. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17: 741-754.
21. OCANA VS, ELENA NADER-MACIAS M – Production of antimicrobial substances by lactic acid bacteria II: screening bacteriocin-producing strains with probiotic purposes and caracterization of a Lactobacillus bacteriocin. Methods Mol Biol. 2004; 268: 347-353.
22. YAN F, POLK DB – Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. J Biol Chem. 2002; 277: 50959-50965.
23. DI CARO S, TAO H, GRILLO A, ELIA C, GASBARRINI G, SEPÚLVEDA AR, GASBARRINI A – Effects of Lactobacillus GG on genes expression pattern in small bowel mucosal. Dig Liver Dis. 2005; 37: 320-329.
24. DOTAN I, RACHMILEWITZ D – Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. Curr Opin Gastroenterol. 2005; 21: 426-430.
25. GALDEANO MC, PERDIGÓN G – The Probiotic Bacterium Lactobacillus casei Induces Activation of Gut Mucosal immune System through Innate Immunity. Clin Vac Immunol. 2006; 13(2): 219-226.
26. ISHIBASHI N, YAMAZAKI S – Probiotics and safety. Am J Clin Nutr. 2001; 73: 465S- 470S.
27. MUNOZ P, BOUZA E, CUENCA-ESTRELLA M, EIROS JM, PEREZ MJ, SANCHEZ-SOMOLINOS M, RINCON C, HORTAL J, PELAEZ T – Saccharomyces cerevisae fungemia: an emerging infectious disease. Gastroenterology. 2005; 40: 1625-1634.
28. CHERMESH I, ELIAKIM R – Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? World J Gastroenterol. 2006; 12(6): 853-857.
29. MOLIS C, FLOURIE B, QUARNE F, GAILING M. LARTIGUE S, GUIBERT A, BORNET F, GALMICHE JP. Digestion, excretion, and energy value of fructooligosaccharides in healthy humans. Am J Clin Nutr. 1996; 64: 324-28.
30. GIBSON GR, ROBERROID B – Dietary modulation of the human colonic microbiota:introducing the con-

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 45 12/6/2007, 08:26

cept of probiotics. J Nutr. 1995; 125: 1401-1412.
31. LEWIS SJ, FREEDMAN AR – Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 807-822.
32. SULLIVAN A, NORD CE – Probiotics and gastrointestinal diseases. J Intern Med. 2005; 257: 78-92.
33. NATHAN MT, GUERRANT RL – Acute infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004; 350; 38-47.
34. PEARCE JL, HAMILTON JR – Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea. J Pediatr. 1974; 84: 261-262.
35. PENE P, LINHARD J, BERNOU JC – [The colibacillus-lactobacillus combination in the treatment of diarrhea in adults, children and infants] Sem Hop. 1966; 42: 241-244.
36. SHORNIKOVA AV, CASAS IA, MYKKANEN H, SALO E, VESIKARI T – Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 1103-1107.
37. ISOLAURI E, JUNTUNEN M, RAUTANEN T, SILLANAUKEE P, KOIVULA T – A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics. 1991; 88: 90-97.
38. KAILA M, ISOLAURI E, SAXELIN M, ARVILOMMI H, VESIKARI T – Viable versus inactivated lactobacillus strain GG in acute rotavirus diarrhoea. Arch Dis Child, 1995; 72: 51-53.
39. ALLEN SJ, OKOKO B, MARTINEZ E, GREGORIO G, DANS LF – Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 2: CD 003048.
40. MARTEAU P, POCHART P, BOUHNIK Y, RAMBAUD JC – Fate and effects of some transiting microorganisms in the human gastrointestinal tract. World Rev Nutr Diet. 1993; 74: 1-21.
41. AAVEDRA JM, BAUMAN NA, OUNG I, PERMAN JA, YOLKEN RH – Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavírus. Lancet, 1994; 344: 1046-1049.
42. MCFARLAND LV – Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea Dig Dis. 1998 16: 292-307.
43. MARTEAU PR, DE VRESEM, CELLIER CJ, SCHREZENMEIR J – Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr. 2001; 73(suppl) 430S-436S.
44. D'SOUZA AL, RAJKUMAR C, COOKE J, BULPITT CJ – Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ. 2002; 324:1361.
45. SURAWICZ CM – Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17: 775-783.
46. SCHWAN A, SJOLIN S, TROTTESTAM, U,ARONSSON R – Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. Scand J Infect Dis, 1984; 16: 211-215.
47. MCFARLAND LV, SURAWICZ CM, GREENBERG RN, FEKETY R, ELMER GW, MOYER KA, MELCHER SA, BOWEN KE, COXJL, NOORANI Z – A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. J Am Med Assoc. 1994; 271: 1913-1918.
48. DUPONT HL, ERICSSON CD – Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med. 1993; 328: 1821-1827.
49. HILTON E, KOLAKOWSKI P, SINGER C, SMITH M – Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travelers. J Travel Med. 1997; 4: 41-43.
50. SCARPIGNATO C, RAMPAL P – Prevention and treatment of traveler's diarrhea: a clinical pharmacological approach. Chemotherapy. 1995; 41 (suppl 1): 48-81.
51. KOLLARITSCH VON H, HOLST H, GROBARA P, WIEDERMANN G – Prophylaxe des Reisediarrhöe mit Saccharomyces boulardii. (Prevention of traveler's diarrhea by Saccharomyces boulardii. Results of a placebo-controlled double-blind study). Fortschritte der Medizin. 1993; 111: 153-156.
52. CANDUCCI F, ARMUZZI A, CREMONINI F, CAMMAROTA G, BARTOLZZI F, POLA P, GASBARRINI G, GASBARRINI A – A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increased Helicobacter pylori eradication rates. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 1625- 1629.
53. FELLEY CP, CORTHESY-THEULAZ I, RIVERO JL, SIPPONEN P, KAUFMANN M, BAUERFEIND P, WIESEL PH, BASSART D, PFEIFER A, BLUM AL, MICHETTI P – Favorable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13: 25-29.
54. MICHETTI P, DORTA G, WIESEL PH, BRASSART D, VERDU E, HERRANZ M, FELLEY C, PORTA N, ROUVET M, BLUM AL, CORTHESY-THEULAZ I – Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacilluç acidophilus (johnsonii) La1 on Helicobacter pylori infection in humans. Digestion. 1999; 60: 209-209.
55. SCEVOLA D, ZAMBELLI A, CONCIA E, PERVERSI L, CANDIANI C – Lactitol and neomycin: monotherapy or combined therapy in the prevention and treatment of hepatic encephalopathy? Clin Ther. 1989; 129: 105-111.
56. SAINT-MARC T, ROSSELLO-PRATS L, TOURAINE JL – Efficacy of Saccharomyces boulardii in the treatment of diarrhea in AIDS (letter). Ann Med Intern. 1991; 142: 64-65.
57. HALPERN GM, PRINDIVILLE T, BLANCKENBURG M, HSIA T, GERSCHWIN ME – Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol fort: a randomized double-blind, cross-over trial. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1579-1585.
58. HENTSCHEL C, BAUER J, DILL N, et al – Complementary medicine in nonulcer dyspepsia: is alternative medicine a real alternative? A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial with two probiotic agents – Hylac and Hylac forte. Gastroenterology, 1997; 112: A 146 (abstr).
59. GUENTER PA, SETTLE RG, PERIMUTTER S, MARINO PL, DESIMONE GA, ROLANDELLI RH – Tube feeding-related diarrhea in acute ill patients. J Parent Enteral Nutr. 1991; 15: 277-280.
60. TEMPE JD, STEIDEL AL, BLEHAUT H, HASSELMANN M, LUTUN P, MAURIER F – Prevention of diarrhea administering Saccharomyces boulardii during continuous enteral feeding. Sem Hop. 1983; 59: 1409- 1412.
61. BLEICHNER G, BLEHAUT H, MENTEC H, MOYSE D – Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter randomized, double blind placebo-controlled trial. Intensive Care Med. 1997; 23: 517-523.
62. VANDERHOOF JA, YOUNG RJ, MURRAY N, KAUFMAN SS – Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998; 27: 155-160.
63. ATTAR A, FLOURIÉ B, RAMBAUD JC, FRANCHISSEUR C, RUSZNIEWSKI P, BOUHNIK Y – Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial over-growth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1999; 117: 794-797.

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 46 12/6/2007, 08:26

64. SALMINEN E, ELOMAA I, MINKKINEN J, VAPAATALO H, SALMINEN S – Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures. Clin Radiol. 1988; 39: 4357.
65. SRTR RB – Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. 1995; 24: 475-507.
66. RUSELER VAN EMBDEN JGH, SCHOUTEN WR, VAN LIESHOUT LMC – Pouchitis: result of microbial imbalance? Gut. 1994; 35: 658-664.
67. ROLFE RD – The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health. J Nutr. 2000; 130: 396S- 402S.
68. KRUIS W, SCHUTZ E, FRIC P, FIXA B, JUDMAIER G, STOLTE M – Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 853-858.
69. PLEIN K, HOTZ J – Therapeutic effects of Saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea – a pilot study. Gastroenterology. 1993;31:129-134.
70. REMBACKEN BJ, SNELLING AM, HAWKEY PM CHALMERS DT, AXON AT – Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. Lancet. 1999; 354: 635-639
71. CAMPIERI M, GIONCHETTI P – Probiotics I inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? Gastroenterology. 1999; 116: 1246-1249.
72. RUSELER-VAN EMBDEN JGH, HAZENBERG MP, VAN LIESHOUT LMC, SHOUTEN WR – Instability of the pouch flora: cause of pouchitis? Microecol Ther. 1995; 23: 81-88
73. WOLLOWSKI I, RECHKEMMER G, POOL-ZOBEL BL – Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. Am J Clin Nutr. 2001; 73: 451S-455S.
74. RAFTER JJ – The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. Scan J Gastroenterol. 1995; 30: 497-502.
75. ORRHAGE K, SILLERSTROM E, GUSTAFSSON JA, NORD C, RAFTER JJ – Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. Mutat. Res, 1994; 311: 239-248.
76. ROWLAND IR, GRASSO P – Degradation of N-nitrosamines by intestinal bacteria. Appl microbial. 1975; 29: 7-12.
77. HAYATSU H, HAYATSU T – Supressing effect of Lactobacillus casei administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. Cancer Lett. 1993; 73: 173-179.
78. LEE YK, SALMINEN S – The coming age of probiotics. Trends Food Sci Technol. 1995; 6: 241-245.
79. LIDBECK A, NORD CE, GUSTAFSSON JA, RAFTER JJ – Lactobacilli anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. Eur J Cancer Prev. 1992; 1: 341-353.
80. HOSODA M, HASHIMOTO H, HE F, MORITA H, HOSONO A – Effect of administration of milk fermented with Lactobacillus acidophilus LA-2 on fecal mutagenecity and microflora in the human intestine. J Dairy Sci. 1996; 79: 745-749.
81. BENN CS, THORSEN P, JENSEN JS, KJAER BB, BISGAARD H, ANDERSEN M, ROSTGAARD K, BJORKSTEN B, MELBYE M – Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2002; 110: 72-77.
82. KALLIOMAKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H, KERO P, KOSKINEN P, ISOLAURI E – Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2001; 357: 1076-1079.
83. MAJAMAA H, ISOLAURI – Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. J Allergy Clin Immunolol. 1996; 97: 97: 985-990.
84. MARSHALL JC, CHRISTOU NV, MEAKINS JL – The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. Ann Surg. 1993; 218: 111-119.
85. MACFIE J – Current status of bacterial translocation as cause of surgical sepsis. Br Med Bull. 2004; 13: 71: 1-11.
86. DING LA, LI JS – Gut in diseases: physiological elements and their clinical significance. World J Gastroenterol. 2003: 9: 2385-2389.
87. BERG RD – Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154.
88. WOLOCHOW H, HILDEBRAND GJ, LAMANNA C – Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: effect of microbial size and concentration. J Infect Dis. 1966; 116: 523-528.
89. LEMAIRE LC, VAN LANSCHOT JJ, STOUTENBEEK CP, et al – Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenona still unproven. Br J Surg. 1997; 84: 1340-1350.
90. SEDMAN PC, MACFIE J, SAGAR P, et al – The prevalence of gut translocation in humans. Gastroenterol. 1994; 107: 643-649.
91. MACFIE, O'BOYLE C, MITCHELL CJ, et al – Gut origin of sepsis: a prospective study investigating association between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. Gut. 1999; 45: 223-228.
92. MAINOS MR, DEITCH JA – Bacterial translocation and its potential role in the pathogenesis of multiple organ failure. J Intensive Care Med. 1992; 7: 1101-108.
93. HOCH RC, RODRIGUEZ R, MANNING T, et al – Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. Crit Care Med. 1993; 21: 839-845.
94. EMORI TG, GAYNES RP – An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev. 1993; 6: 428-442.
95. RAYES N, SEEHOFER D, HANSEN S, BOUCCSEIN K, MULLER AR, SERKE S, BENGMARK S, NEUHAUS P – Early enteral supply of Lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation. 2002; 74: 123-127.
96. RAYES N, HANSEN S, SEEHOFER D, MULLER AR, SERKE S, BENGMARK S, NEUHAUS P – Early enteral supply of fiber and lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. Nutrition. 2002; 18: 609-615.
97. KANAZAWA H, NAGINO M, KAMIYA S, KOMATSU S, MAYUMI T, TAKAGI K, ASAHARA T, NOMOTO K, TANAKA R, NIMURA Y – Synbiotics reduce postoperative infectious complicatications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. Langnbecks Arch Surg. 2005; 390: 104-113.
98. NOMOTO K – Prevention of Infections by Probiotics. J Bioscience and Bioengineering. 2005; 6: 583-592.
99. ANDERSON ADG, MCNAUGHT CE, JAIN PK, MACFIE J – Randomised clinical trial of symbiotic therapy in elective surgical patients. Gut. 2004; 53: 241-245.
100. SHIMIZU K, OGURA H, GOTO M, ASAHARA T, NOMOTO K, MOROTOMI M, YOSHIYA K, MATSUSHIMA A, SUMI Y, KUWAGATA Y, TANAKA H, SHIMAZU T, SUGIMOTO H – Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. J Trauma. 2006; 6 (1): 126-133.

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 47 12/6/2007, 08:26

101. TORRES RGA, PADOVEZE EH, PEDRONI FL, SAMPAIO NETO LF, ROZAS A, MALUF MEZ, NOVO NF – Estudo da Incidência de Vaginose Bacteriana em Parturientes Pré-Termo ou Gestantes com Amniorexe Prematura. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2006: 8 (2): 18-22.
102. DUNCKER SC, LORENTZ A, SCHROEDER B, BREVES G, BISCHOFF SC – Effect of orally administered probiotic E. coli strain Nissle 1917 on intestinal mucosal immune cells of healthy young pigs. Vet Immunol Immunopathol. 2006; 111 (3-4): 239-250.
103. BAI AP, OUYANG Q, XIAO XR, LI SF – Probiotics modulate inflammatory cytokine secretion from inflamed mucosa in active ulcerative colitis. Int J Clin Pract. 2006; 60 (3): 284-288.
104. WATTS GF, CHAN DC, OOI EM, NESTEL PJ, BEILIN LJ, BARRETT PH – Fish oils, phytosterols and weight loss in the regulation of lipoprotein transport in the metabolic syndrome: lessons from stable isotope tracer studies. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; 33 (9): 877-882.
105. HOMMA Y, IKEDA I, ISHIKAWA T, TATENO M, SUGANO M, NAKAMURA H – Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial. Nutrition. 2003; 19 (4): 369-374.

11-65-Probióticos - Perspectivas Médicas.p65 48 12/6/2007, 08:26