



Organização Mundial de Gastroenterologia
Guias práticas:

Probióticos e Prebióticos

Maio de 2008

Equipe de Revisão

Francisco Guarner, (Presidente, Espanha)
Aamir G. Khan (Paquistão)
James Garisch (África do Sul)
Rami Eliakim (Israel)
Alfred Gangl (Áustria)
Alan Thomson (Canadá)
Justus Krabshuis (França)
Ton Le Mair (Países Baixos)

Peritos externos convidados

Pedro Kaufmann (Uruguai)
Juan Andres de Paula (Argentina)
Richard Fedorak (Canadá)
Fergus Shanahan (Irlanda)
Mary Ellen Sanders (EUA)
Hania Szajewska (Polônia)

Conteúdo

1. Probióticos - Conceito	3
1.1 Histórico e definições	3
1.2 O que são os probióticos?	4
1.3 Prebióticos e simbióticos	4
1.4 Gêneros, espécies, e cepas	5
2 Produtos, alegações de saúde e comércio	6
2.1 Potencial de mercado	6
2.2 Alegações de saúde	7
2.3 Justificativa — pesquisa e prova	7
2.4 Produtos: dose e qualidade.....	9
2.5 Inocuidade do produto.....	10
3 Probióticos — a ciência	12
3.1 Ecossistema microbiológico e imunidade da mucosa	12
3.2 Mecanismo de ação.....	13
4 Aplicações clínicas	14
4.1 Doença cardiovascular.....	14
4.2 Câncer de cólon.....	14
4.3 Diarréia.....	14
4.4 Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	15
4.5 Hepatoencefalopatia.....	15
4.6 Resposta imune	15
4.7 Doença intestinal inflamatória (DII)	15
4.8 Síndrome do intestino irritável (SII)	16
4.9 Má absorção de lactose.....	16
4.10 Enterocolite necrosante	16
4.11 Doença hepática gordurosa não-alcoólica	16
4.12 Prevenção de infecções sistêmicas.....	16
5 Probióticos e evidências — o quadro geral	17
6 Buscas, mais leituras, e sítios web	20
6.1 Buscas automáticas por PubMed	20
6.2 Outras leituras.....	20
6.3 Sítios Web	22

1. Probióticos - Conceito

1.1 Histórico e definições

Há um século, Elie Metchnikoff (cientista russo, prêmio Nobel, e professor do Instituto Pasteur em Paris) postulou que as bactérias ácido-láticas (BAL) ofereciam benefícios à saúde que levavam à longevidade. Sugeriu que a “auto-intoxicação intestinal” e o envelhecimento resultante poderiam ser suprimidos modificando a microbiota intestinal e utilizando micróbios úteis para substituir os micróbios proteolíticos como *Clostridium* — produtores de substâncias tóxicas que surgem da digestão de proteínas, entre as quais se encontram fenóis, indóis, e amônia —. Desenvolveu então uma dieta com leite fermentado com a bactéria, à qual denominou “bacilo búlgaro.”

Em 1917, antes de Alexander Fleming descobrir a penicilina, o professor alemão Alfred Nissle isolou uma cepa não patogênica de *Escherichia coli* das fezes de um soldado da Primeira Guerra Mundial que não tinha desenvolvido enterocolite durante um surto grave de shigellose. Os transtornos do trato intestinal eram tratados frequentemente com bactérias não patogênicas viáveis para mudar ou substituir a microflora intestinal. A cepa de *Escherichia coli* de Nissle 1917 é um dos poucos exemplos de um probiótico não BAL.

Henry Tissier (do Instituto Pasteur) isolou pela primeira vez uma *Bifidobacteria* de um lactente alimentado no peito, à qual denominou *Bacillus bifidus communis*. Tissier postulava que as bifidobactérias deslocariam às bactérias proteolíticas que provocam a diarreia e recomendou a administração de bifidobactéria a lactentes que padeciam deste sintoma.

O termo “probiótico” foi introduzido pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwell; a diferença dos antibióticos, definiu-se ao probiótico como aquele fator de origem microbiológico que estimula o crescimento de outros organismos. Em 1989, Roy Fuller enfatizou o requisito de viabilidade para os probióticos e introduziu a idéia de que têm um efeito benéfico para o hospedeiro.

Definições 1:

Probióticos

- Microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro

Prebióticos

- Substâncias não digeríveis que oferecem um efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento favorável ou a atividade de um número limitado de bactérias autóctones

Simbióticos

- Produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos

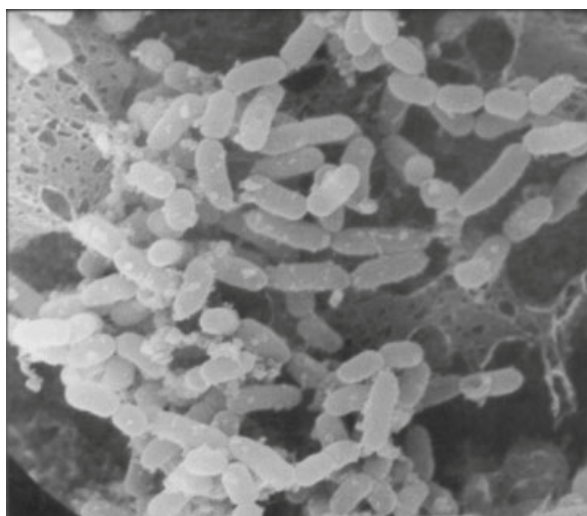


Fig. 1 Microfotografia eletrônica de *Lactobacillus salivarius* 118 que se adere às células Caco-2 (fonte: *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:166–72).

1.2 O que são os probióticos?

Os probióticos são micróbios vivos que podem ser incluídos na preparação de uma ampla gama de produtos, incluindo alimentos, medicamentos, e suplementos dietéticos. As espécies de *Lactobacillus* (Fig. 1) e *Bifidobacterium* são as mais comumente usadas como probióticos, mas o fermento *Saccharomyces cerevisiae* e algumas espécies de *E. coli* e *Bacillus* também são utilizadas como probióticos. As bactérias de ácido láctico (LAB), entre as quais se encontra a espécie *Lactobacillus*, foram utilizadas para a conservação de alimentos mediante fermentação durante milhares de anos; podem exercer uma função dupla, atuando como agentes fermentadores de alimentos, podendo também gerar efeitos benéficos à saúde. Em termos estritos, no entanto, o termo “probiótico” deve reservar-se para os micróbios vivos que, em estudos humanos controlados, demonstraram produzir benefícios à saúde. A fermentação de alimentos brinda perfis de sabor característicos e reduz o pH, o que impede a contaminação provocada por possíveis patogênicos. A fermentação é utilizada em nível mundial para a manutenção de uma gama de materiais agrícolas sem processar (cereais, raízes, tubérculos, frutas e hortaliças, leite, carne, peixe, etc.).

Definições 2:

Bactérias produtoras de ácido láctico (BAL)

- Trata-se de uma classe funcional de bactérias fermentadoras não patogênicas, não toxigênicas, Gram positivas, caracterizadas por produzir ácido láctico a partir de carboidratos, tornando-as úteis para a fermentação de alimentos. Neste grupo estão incluídas as espécies de *Lactobacillus*, *Lactococcus*, e *Streptococcus thermophilus*. Dado que o gênero *Bifidobacterium* não produz a fermentação de alimentos e é taxonomicamente diferente das outras BAL, habitualmente não é agrupado com as BAL. Muitos probióticos também são BAL, mas alguns probióticos (tais como certas cepas de *E. coli*, formadoras de esporos, e fermentos usados como probióticos) não são.

Fermentação

- Processo durante o qual um microorganismo transforma alimentos em outros produtos, habitualmente através da produção de ácido láctico, etanol, e outros produtos finais do metabolismo.

1.3 Prebióticos e simbióticos

Os prebióticos são substâncias alimentares (consistem fundamentalmente em polissacarídeos não-amido e oligossacarídeos mal digeridos pelas enzimas humanas) que nutrem um grupo

seleto de microorganismos que povoam o intestino. Favorecem mais a multiplicação das bactérias benéficas do que das prejudiciais.

À diferença dos probióticos, a maioria dos prebióticos são utilizados como ingredientes de alimentos — em bolachinhas, cereais, chocolate, cremes de untar, e produtos lácteos, por exemplo. Os prebióticos mais comumente conhecidos são:

- Oligofrutose
- Inulina
- Galactooligosacarídeos
- Lactulose
- Oligossacarídeos do leite de peito

A lactulose é um dissacarídeo sintético utilizado como medicamento, para o tratamento da constipação e a encefalopatia de causa hepática. A oligofrutose prebiótica (OF) está presente naturalmente em muitos alimentos como trigo, cebolas, bananas, mel, alho e alho-porró.

A OF também pode ser extraída da raiz de chicória ou pode ser sintetizada enzimaticamente a partir da sacarose.

A fermentação de OF no cólon dá lugar a um grande número de efeitos fisiológicos, incluindo:

- Aumento do número de bifidobactérias no cólon
- Aumento da absorção de cálcio
- Aumento do peso fecal
- Encurtamento da duração do trânsito gastro-intestinal
- Possivelmente, reduzindo os níveis de lipídeos em sangue

Supõe-se que o aumento de bifidobactérias colônicas é benéfico para a saúde humana graças à produção de compostos que inibem os patogênicos potenciais, reduzindo os níveis sanguíneos de amônio, e produzindo vitaminas e enzimas digestivas.

Os simbióticos são combinações apropriadas de pre e probióticos. Um produto simbiótico exerce um efeito tanto prebiótico como probiótico.

1.4 Gêneros, espécies, e cepas

A pesquisa em probióticos sugere que estes teriam uma série de benefícios potenciais à saúde. No entanto, os efeitos descritos só podem ser atribuídos à/às cepa/s analisada/s em cada estudo, e não podem ser generalizados para toda a espécie nem para todo o grupo BAL ou outros probióticos.

O fato dos efeitos serem específicos para cada cepa tem várias implicações:

1. Os efeitos sanitários de cada cepa específica presente no produto à venda devem ser documentados.
2. Os resultados e os artigos de revisão provenientes de estudos realizados com cepas específicas não podem ser utilizados como prova para avaliar os efeitos sobre a saúde de cepas que não foram incluídas no estudo.

- Os estudos que documentam a eficácia de cepas específicas em uma determinada dose não constituem evidência suficiente para respaldar seus efeitos para a saúde em uma dose mais baixa.

Deve-se levar em conta também o eventual papel benéfico das substâncias de veículo ou de enchimento. Alguns efeitos não podem ser reproduzidos quando se utiliza um veículo/enchimento diferente— por exemplo, por causa de uma diminuição da viabilidade da cepa.

Uma cepa probiótica é catalogada pelo gênero, espécie, e uma identificação alfanumérica. A comunidade científica acordou uma nomenclatura para os microorganismos — por exemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG (Fig. 2).

Gênero	Espécie	Identificação da cepa	<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
Gênero	Espécie	Identificação da cepa	<i>Lactobacillus</i>	<i>Casei</i>	DN-114-001

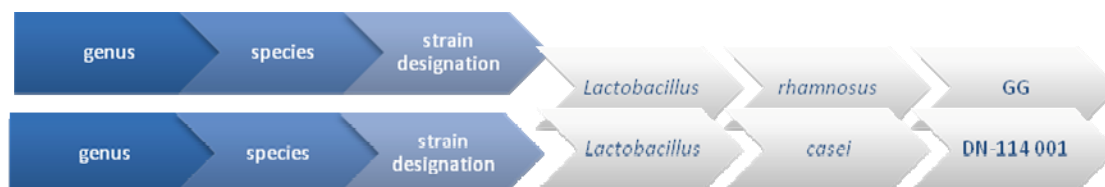


Fig. 2 Nomenclatura utilizada para os microorganismos.

Os nomes comerciais não estão regulamentados, e as companhias podem dar o nome que quiserem para os probióticos de seus produtos — por exemplo, LGG.

2 Produtos, alegações de saúde e comércio

2.1 Potencial de mercado

Os produtos que contêm probióticos de alto perfil tiveram um enorme sucesso na Europa, Ásia, e, mais recentemente, em outras regiões do mundo. Este sucesso comercial promoverá o consumo, o desenvolvimento de produtos, e a pesquisa.

Os probióticos são freqüentemente recomendados pelos nutricionistas, e às vezes pelos médicos; existe uma ampla gama de produtos disponível no mercado (Fig. 3).

Alimento	Substituto de refeição	Suplemento dietético	Nutracêutico	Medicamentos de venda livre	Medicamentos de prescrição
----------	------------------------	----------------------	--------------	-----------------------------	----------------------------



Fig. 3 Espectro de intervenções que podem afetar a saúde e a doença.

2.2 Alegações de saúde

Os probióticos estão destinados a ajudar a microbiota intestinal que está naturalmente presente no organismo. Algumas preparações de probióticos foram utilizadas para evitar a diarreia causada por antibióticos, ou como parte do tratamento para a disbiose relacionada aos antibióticos. Existem estudos que documentam os efeitos probióticos em uma série de transtornos gastrointestinais e extraintestinais, incluindo as doenças inflamatórias do intestino (DII), a síndrome do intestino irritável (SII), as infecções vaginais, e as alterações da imunidade. Alguns probióticos também foram pesquisados com relação ao eczema atópico, artrite reumatóide, e cirrose hepática. Embora exista alguma evidência clínica que respalda o efeito dos probióticos em baixar o colesterol, os resultados são contraditórios.

Em geral, a evidência clínica mais forte a favor dos probióticos está relacionada com seu uso em melhorar a saúde do intestino e estimular a função imune.

2.3 Justificação — pesquisa e prova

As afirmações que sustentam os efeitos benéficos dos probióticos podem adotar formas diferentes, dependendo do uso que se pretende do produto. As alegações mais comuns são aquelas que relacionam os probióticos com a estrutura e funcionamento normal do corpo humano, conhecidos como “alegações de estrutura–função” com frequência considerados como alegações “suaves”, porque não é permitido mencionar doença ou patologia; estas alegações ainda devem ser respaldadas por meio de resultados consistentes derivados de estudos em humanos bem desenhados, duplo-cego, controlados com placebo. Apesar dos estudos em animais e in vitro serem importantes para desenvolver estratégias clínicas, não são considerados suficientes para respaldar ditas alegações.

Nesse sentido, o Conselho para a Ciência e Tecnologia Agrícolas (www.cast-science.org) publicou um trabalho sobre os probióticos que indica o seguinte:

- Desafortunadamente hoje em dia os produtos podem ser rotulados como probióticos sem estarem nem bem definidos nem provados com estudos controlados em humanos.
- O ritmo da pesquisa sobre os probióticos se acelerou nos últimos anos: em 2001–2005 foi publicado um número quatro vezes maior que o número de ensaios clínicos em humanos publicados no período 1996–2000

- Para alguns produtos, existem importantes diferenças entre a eficácia demonstrada na pesquisa e o afirmado no mercado.
- Foram documentados casos nos quais os produtos não cumprem as alegações que figuram em suas etiquetas a respeito do número e tipo de micróbios viáveis presentes, e sobre a quantidade que precisa ser consumida para ver um benefício à saúde.
- Ao desenhar suas políticas sobre as novas cepas probióticas a serem introduzidas para uso em seres humanos, os governos deveriam examinar a evidência científica sobre os aspectos funcionais e a inocuidade dos probióticos nos alimentos seguindo as pautas estabelecidas pelo grupo de trabalho da FAO/OMS em 2002 (<http://www.fermented-foods.net/wgreport2.pdf>).
- Sugere-se que os fabricantes declarem na etiqueta o gênero, espécie e cepa de cada probiótico em um produto, junto com o número de células viáveis de cada cepa probiótica que ficará até o fim da vida útil.

Tabela 1 Exemplos de cepas de probióticos em produtos

Cepa (identificações alternativas)	Nome da marca	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter e Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru™ Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	Retueri	BioGaia Biologics
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit e outros	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) lyo	DiarSafe, Ultralevure e outros	Wren Laboratories, Biocodex, y otros
Analisado como mistura: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Analisado como mistura: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 e <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Analisado como mistura: VSL#3 (mistura de 1 cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , quatro <i>Lactobacillus</i> spp e três cepas de <i>Bifidobacterium</i> spp)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Analisado como mistura: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 e <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Analisado como mistura: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica e outros	Institut Rosell
Analisado como mistura: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN, e T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

2.4 Produtos: dose e qualidade

As formas mais comuns para probióticos são os produtos lácteos e os alimentos fortificados com probióticos (Tabela 1). No entanto, também existem no mercado comprimidos, cápsulas e sachês que contêm bactérias em forma liofilizada.

A dose de probióticos necessária varia enormemente segundo a cepa e o produto. Embora muitos produtos de venda livre proporcionem entre 1–10 bilhões de ufc/dose, alguns produtos demonstraram ser eficazes a níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades muito maiores. Por exemplo, *Bifidobacterium infantis* foi eficaz para aliviar os sintomas do SII a dosagem de 100 milhões de ufc/dia, enquanto existem estudos com VSL#3 que utilizaram sachês com 300–450 bilhões de ufc três vezes ao dia. Não é possível estabelecer uma dose geral para os probióticos; a dosagem tem que estar baseada em estudos em humanos que mostrem um benefício à saúde.

Embora haja consenso científico, não existe nenhuma definição legal do termo probiótico. Os critérios mínimos exigidos para os produtos probióticos são que o probiótico deve:

- Estar especificado por gênero e cepa — a pesquisa sobre cepas de probióticos específicos não pode ser aplicada a qualquer produto comercializado como probiótico.
- Conter as bactérias vivas.
- Ser administrado em dose adequada até o fim de sua vida útil (com variabilidade mínima de um lote ao outro).
- Ter demonstrado ser eficaz em estudos controlados em humanos.

Dado que as normas para as declarações de conteúdo e etiqueta sobre os produtos não estão estabelecidas universalmente e/ou não se aplicam universalmente, a indústria (Tabela 2) deve manter a integridade na formulação e rotulado para que os consumidores possam confiar nesta categoria de produtos.

Tabela 2 Informação sobre fornecedores de probióticos e prebióticos

Companhia	Descrição	URL
Biogaia	A cultura do <i>Lactobacillus reuteri</i> vem em três formas diferentes, práticas para o produtor: pó liofilizado, DVS liofilizado (Direct Vat Set) grânulos, e grânulos congelados	www.biogaia.com
Bio K +	Produtor e vendedor de mistura de probióticos incluindo <i>L. acidophilus</i> e <i>L. casei</i>	www.biokplus.com
Chr. Hansen	A gama de cultura do probiótico da marca “nu-trish” consiste em Probio-Tec, Yo-Fast, e outras misturas de cultura nu-trish com um perfil de viscosidade bem definido que fermenta rapidamente	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	Produtor de <i>Enterococcus</i> LAB SF 68	www.cerbios.ch
Danisco	A divisão de culturas produz, desenvolve, e comercializa culturas starter, meios, coagulantes, e enzimas para queijo, lácteos frescos, e outros produtos alimentares, e também fornece culturas probióticas para alimentos e suplementos, bem como protetores de alimentos naturais	www.danisco.com
Danone	Produtor de várias marcas de produtos lácteos fermentados que contêm probióticos	www.danone.com
DSM	A linha Lafti de probióticos está formulada para garantir sua estabilidade, capacidade de sobrevivência, e concentração, e contem <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L. casei</i> (Lafti L26), e <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	Os frutooligosacarídeos (scFOS) de cadeia curta de NutraFlora são fibras prebióticas naturais derivadas da cana-de-açúcar ou beterraba açucareira.	www.gtcnutrition.com
Lallemand	Este fornecedor canadense suministra probióticos e bio suplementos para nutracêuticos, alimentos funcionais, e	www.lallemand.com

	indústrias farmacêuticas	
National Starch	O amido resistente baseado no milho da marca Hi-Maize tem múltiplos efeitos benéficos – entre eles, que atua como prebiótico na saúde digestiva	www.hi-maize.com
Orafti	BeneoSynergyl é um prebiótico patenteado único de seu tipo, com inulina enriquecida com oligofrutose, utilizado no projeto pioneiro SynCan que estuda a relação entre os simbióticos e o câncer de cólon	www.orafti.com
Probi	Esta companhia biotecnológica desenvolve e patenteia cepas probióticas, entre as quais se incluem <i>L. plantarum</i> 299v e <i>L. rhamnosus</i> 271. <i>L. plantarum</i> 299 ainda não foi lançada no mercado, mas está na fase de obtenção de licença	www.probi.com
Proctor & Gamble	“Align” é um suplemento probiótico produzido por P&G. AS cápsulas de Align contêm <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	www.aligngi.com
Sanofi-Aventis	Produtor de <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN, e T, comercializadas na Europa, Ásia, e América do Sul como Enterogermina	www.sanofi-aventis.com
Sensus	A inulina Frutafit e os frutooligosacarídeos (FOS) são fibras dietéticas com propriedades bifidogênicas/prebióticas, adequadas para uma série de sistemas de alimentos como aporte de fibra, para reduzir as calorias e substituir açúcares e gorduras	www.sensus.us
Solvay	Produtor de lactulose (Duphalac) para o tratamento da constipação e da hepatoencefalopatia	www.solvay.com
Valio	O probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG é o mais pesquisado no mundo e Dannon recebeu recentemente a licença para comercializá-lo no mercado do iogurte nos Estados Unidos. A família Gefilus, que contém LGG, é comercializada em nível mundial	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 é uma mistura de oito cepas com 450 bilhões de bactérias vivas por pacote.	http://www.vsl3.com/
Winlove	A companhia vende misturas de cepas de probióticos para diferentes indicações.	www.winlove.com

2.5 Inocuidade do produto

- Algumas espécies de lactobacilos e bifidobactérias são residentes normais ou transitam usualmente pelo aparelho digestivo humano e como tais não apresentam infectividade ou toxicidade.
- As bactérias lactoacidófilas tradicionais, associadas desde há muito tempo com a fermentação dos alimentos, são consideradas geralmente como seguras para o consumo oral como parte dos alimentos e suplementos para a população geralmente saudável e nos níveis usados tradicionalmente.
- As regulamentações dos suplementos dietéticos são inexistentes em muitos países, ou muito menos estritas do que aquelas aplicadas aos medicamentos de prescrição.
- Atualmente, a FDA não aprovou nenhuma declaração para probióticos que relacione os probióticos com uma redução do risco da doença. As declarações sobre estrutura–função são usadas comumente para os probióticos, mas estes não requerem aprovação da FDA para seu uso.

- A produção de suplementos da dieta varia entre os fabricantes e talvez, com o passar do tempo, para um mesmo fabricante. É provável que a eficácia e os efeitos colaterais difiram entre as cepas, produtos, marcas, ou inclusive dentro dos diferentes lotes de uma mesma marca. Os produtos adquiridos pelo consumidor podem não ser idênticos à forma usada na pesquisa.
- Não se conhecem efeitos a longo prazo da maioria dos suplementos dietéticos, outro que vitaminas e minerais. Muitos suplementos dietéticos não são utilizados a longo prazo.
- A questão da segurança foi levantada com o uso mais recente dos isolamentos intestinais de bactérias administradas em grandes quantidades a pacientes graves. O uso de probióticos em pessoas doentes está restringido às cepas e indicações com eficácia provada, tal como descrito na seção 5. As provas ou uso de probióticos em outras indicações de doenças só será aceito após sua aprovação por um comitê de ética independente.
- Na base da prevalência dos lactobacilos nos alimentos fermentados, como colonizadores normais do corpo humano, e do baixo nível de infecção a eles atribuída, a segurança destes micróbios foi revisada e seu potencial patogênico foi considerado como sendo bastante baixo.
- Segundo o relatório de um grupo de trabalho conjunto FAO/OMS que redige as “*Pautas para avaliação de probióticos em alimentos*”, o exame dos aspectos patológicos, genéticos, toxicológicos, imunológicos, gastroenterológicos, e de segurança microbiológica das novas cepas probióticas exige um enfoque multidisciplinar. A avaliação de segurança e a análise toxicológico convencional não são suficientes, porque para beneficiar os humanos os probióticos deveriam sobreviver e/ou se multiplicar.

Desde uma perspectiva científica, a descrição adequada de um produto probiótico, conforme informado na etiqueta, deve incluir:

- Identificação de gênero e espécie com nomenclatura consistente com os nomes científicos reconhecidos atualmente
- Identificação da cepa
- Contagem de microorganismos viáveis da cada cepa no fim da vida útil
- Condições de armazenamento recomendadas
- Segurança nas condições de uso recomendadas
- Dose recomendada, que deve ser baseada em indução do efeito fisiológico
- Uma descrição exata do efeito fisiológico, em tanto seja permitido por lei
- Informação de contato para vigilância pós-comercialização

3 Probióticos — a ciência

3.1 Ecossistema microbiológico e imunidade de mucosa

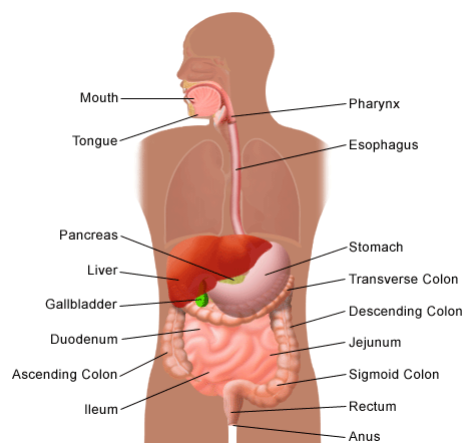
O conhecimento sobre a composição microbiana do ecossistema intestinal em condições de saúde e doença ainda é limitado (Fig. 4).

- O intestino contém uma abundante flora — 100.000 bilhões de bactérias, localizadas fundamentalmente no cólon e que abrangem centos de espécies de bactérias. A maioria das células bacterianas das amostras fecais não podem ser cultivadas.
- Existe uma alta diversidade microbiana interindividual de espécies e de cepas; cada indivíduo abriga seu próprio padrão de composição bacteriana, determinado em parte pelo genótipo do hospedeiro e pela colonização inicial no nascimento via transmissão vertical.
- Em adultos saudáveis, a composição fecal é estável no passo do tempo. No ecossistema intestinal humano, dominam três tipos de bactérias: Bacteroidetes, Firmicutes, e em menor grau Actinobacteria.

Fig. 4 Microbiota intestinal humana.

A flora (microbiota intestinal) forma um ecossistema diverso e dinâmico, que inclui bactérias, Archaea e Eukarya adaptadas para viver na superfície da mucosa intestinal ou dentro da luz intestinal

- Estômago e duodeno
 - Abrigam números muito baixos de microorganismos: $< 10^3$ de células bacterianas por grama de conteúdo
 - Fundamentalmente lactobacilos e estreptococos
 - A secreções ácidas, biliares, e pancreáticas suprimem a maioria dos micróbios ingeridos
 - A atividade motriz propulsiva fásica impede a colonização estável da luz
- Jejunum e íleo
 - O número de bactérias aumenta progressivamente de umas 10^4 células no jejuno a 10^7 células por grama de conteúdo íleo distal
- Intestino grosso
 - Densamente povoado por anaeróbios: 10^{12} células por grama de conteúdo luminal



Fonte: <http://www.healthsystem.virginia.edu>

A interação normal entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro é uma relação simbiótica. Sugere-se uma importante influência das bactérias do intestino superior sobre a função imune pela presença de um grande número de estruturas linfóides organizadas na mucosa do intestino delgado (Placas de Peyer). Seu epitélio está especializado em capturar e tomar amostras de antígenos, e contém centros germinais linfóides para a indução de respostas da imunidade adquirida. No cólon, os microorganismos podem proliferar fermentando os substratos disponíveis da dieta ou as secreções endógenas.

O intestino é o órgão relacionado com a função imune mais importante do organismo: aproximadamente 60 % das células imunes do organismo estão presentes na mucosa intestinal. O sistema imune controla as respostas imunológicas contra:

- As proteínas da dieta
 - Prevenção de alergias alimentares

- Microorganismos patógenos
 - Vírus (rotavírus, poliovírus)
 - Bactérias (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, etc.)
 - Parasitos (*Toxoplasma*)

3.2 Mecanismo de ação

Os prebióticos afetam as bactérias intestinais aumentando o número de bactérias anaeróbias benéficas e diminuindo a população de microorganismos potencialmente patogênicos (Fig. 5). Os probióticos afetam o ecossistema intestinal estimulando os mecanismos imunitários da mucosa e estimulando os mecanismos não-imunitários através de um antagonismo/concorrência com os patogênicos potenciais. Pensa-se que estes fenômenos mediam a maioria dos efeitos benéficos, inclusive a redução da incidência e gravidade da diarreia, que é um dos usos mais amplamente reconhecidos dos probióticos. Os probióticos reduzem o risco de câncer de cólon em modelos animais, provavelmente porque suprimem a atividade de certas enzimas bacterianas que podem aumentar os níveis de pró-carcinógenos, mas ainda não foi demonstrado em humanos. Estudos clínicos aleatorizados bem desenhados são necessários ainda para definir o papel dos probióticos como agentes terapêuticos na doença intestinal inflamatória.

MECANISMOS DAS INTERAÇÕES

PROBIÓTICAS/INTERAÇÕES COM O HOSPEDEIRO

A simbiose entre a flora bacteriana e o hospedeiro pode ser otimizada mediante intervenção farmacológica ou nutricional sobre o ecossistema dos micróbios intestinais usando probióticos ou prebióticos.

PROBIÓTICOS

- Benefícios imunológicos
 - Ativa os macrófagos locais para aumentar a apresentação dos antígenos aos linfócitos B e aumenta a produção de imunoglobulina A secretória (IgA) tanto local como sistemicamente
 - Modula os perfis de citocinas
 - Induz diminuição da resposta aos antígenos dos alimentos
- Benefícios não-imunológicos
 - Digere os alimentos e compete com os patógenos pelos nutrientes
 - Altera o pH local para criar um ambiente local desfavorável aos patógenos
 - Produz bacteriocinas para inibir os patógenos
 - Fagocita radicais superóxidos
 - Estimula a produção epitelial de mucina
 - Realça a função de barreira intestinal
 - Compete por adesão com os patógenos
 - Modifica as toxinas de origem patógeno

PREBIÓTICOS

- Efeitos metabólicos: produção de ácidos graxos de cadeia curta, metabolismo graxo, absorção de íons (Ca, Fe, Mg)
- Aumento da imunidade do hospedeiro (produção de IgA, modulação de citocinas, etc.)

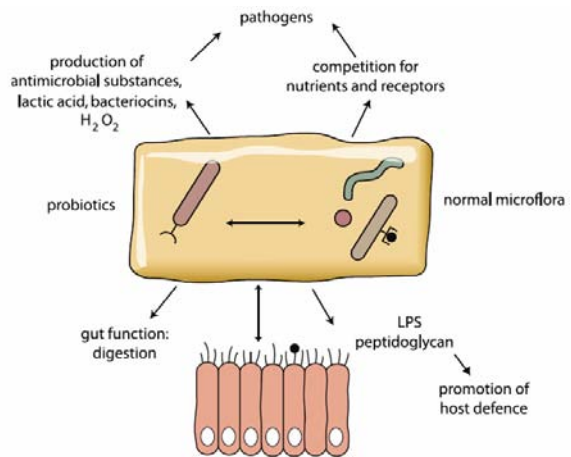


Fig. 5 A flora (microbiota) normal e os probióticos interatuam com o hospedeiro em atividades metabólicas e a função imune e impedem a colonização de microorganismos oportunistas e patógenos (fonte: J Intern Med 2005; 257:78–92).

4 Aplicações clínicas

As opiniões atuais sobre as aplicações clínicas para vários probióticos e prebióticos são resumidas a seguir (em ordem alfabética).

4.1 Doença cardiovascular

- A utilidade do uso de probióticos/prebióticos com fins preventivos e de redução do risco de doença cardiovascular não foi ainda demonstrada.

4.2 Câncer de cólon

- O estudo SYNCAN avaliou o efeito da oligofrutose mais duas cepas probióticas em pacientes com risco de apresentarem câncer de cólon. Os resultados do estudo sugerem que uma preparação simbiótica pode diminuir a expressão de biomarcadores de câncer colorretal.

4.3 Diarréia

TRATAMENTO DA DIARRÉIA AGUDA

- Está demonstrado que várias cepas probióticas (ver Tabela 3), incluindo *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, e *Saccharomyces cerevisiae* (*boulevardii*) servem para reduzir a severidade e duração da diarréia infecciosa aguda em crianças. A administração oral de probióticos encurta a duração da doença diarreica aguda em crianças em aproximadamente 1 dia.
- Existem várias meta-análises de ensaios clínicos controlados que mostram resultados consistentes em revisões sistemáticas, sugerindo que os probióticos são seguros e eficazes. A evidência que surge dos estudos na gastroenterite viral é mais convincente que a evidência nas infecções bacterianas ou parasitárias. Os mecanismos de ação são específicos de cada cepa: há evidência de eficácia de algumas cepas de lactobacilo (por exemplo, *Lactobacillus casei* GG e *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) e para *Saccharomyces boulevardii*. Também é importante considerar o tempo de administração.

PREVENÇÃO DA DIARRÉIA AGUDA

- Para a prevenção da diarréia no adulto e em pediatria, somente existe evidência sugestiva que *Lactobacillus* GG, *L. casei* DN-114 001, e *S. boulevardii* são eficazes em alguma situação específica (ver Tabela 3).

DIARRÉIA ASSOCIADA A ANTIBIÓTICOS

- Na diarréia associada a antibióticos há fortes evidências da eficácia de *S. boulevardii* ou *L. rhamnosus* GG em adultos ou crianças que recebem antibióticos. Uma pesquisa recente indicou a eficácia de *L. casei* DN-114 001 em pacientes adultos hospitalizados na prevenção da diarréia associada a antibióticos e diarréia por *C. difficile*.

DIARRÉIA INDUZIDA POR RADIAÇÃO

- Os estudos realizados para estabelecer a eficácia do VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, e

Streptococcus thermophilus) são inadequados e não permitem definir com certeza sua eficácia

4.4 Erradicação de *Helicobacter pylori*

- Existem várias cepas de lactobacilos e bifidobactérias, bem como *Bacillus clausii*, que parecem reduzir os efeitos das antibióticoterapias e melhoram a conformidade dos pacientes. Outras cepas demonstram eficácia na diminuição dos efeitos colaterais, mas não alteram a taxa de erradicação. Uma meta-análise recente de 14 ensaios aleatorizados sugere que suplementar os regimes antibióticos anti-*H. pylori* com determinados probióticos seria também efetivo para aumentar as taxas de erradicação e pode ser considerado útil para os pacientes caso falhe a erradicação. Atualmente, há evidência insuficiente para avaliar o conceito da eficácia de um probiótico sozinho, sem antibiótico concomitante. Em suma, existe literatura que sugere que certos probióticos podem ser úteis como terapia adjuvante com antibióticos na erradicação da infecção por *H. pylori*.

Alergia

- A evidência mais forte é aquela que avalia seu uso na prevenção de dermatite atópica quando são administrados certos probióticos a mães grávidas e recém nascidos de até 6 meses de idade. No entanto, um ensaio clínico recente não confirma estes resultados. Com referência ao tratamento da doença alérgica, uns poucos estudos bem desenhados forneceram evidência que as cepas probióticas específicas podem ser eficazes no tratamento de um subgrupo de pacientes com eczema atópico. Pouco se sabe sobre a eficácia dos probióticos para evitar a alergia a alimentos.

4.5 Hepatoencefalopatia

- Os prebióticos como a lactulose são usados comumente na prevenção e tratamento desta complicação da cirrose. Conseguiu-se reverter a encefalopatia hepática mínima em 50% dos pacientes tratados com um preparado simbiótico (quatro cepas probióticas e quatro fibras fermentáveis, incluindo inulina e amido resistente) durante 30 dias.

4.6 Resposta imune

- Existe evidência que várias cepas probióticas e a oligofrutose prebiótica servem para reforçar a resposta imune. A evidência indireta foi obtida a partir de estudos destinados a evitar a doença infecciosa aguda (diarréia nosocomial em crianças, episódios de influenza em inverno) e estudos que analisaram as respostas dos anticorpos às vacinas.

4.7 Doença intestinal inflamatória (DII)

POUCHITE

- Existe boa evidência a favor da utilidade dos probióticos para prevenir o ataque inicial de pouchite (VSL#3), e na prevenção de recidivas ulteriores de pouchite após induzir sua remissão com antibióticos. Pode-se recomendar o uso de probióticos a pacientes com pouchite de atividade leve ou como terapia de manutenção para os sujeitos que estão em remissão.

COLITE ULCERATIVA

- A cepa probiótica de *E. coli* de Nissle pode ser o equivalente a mesalazina para manter a remissão da colite ulcerativa. Não existem estudos adequados que permitam assegurar que outras preparações probióticas sejam eficazes na colite ulcerativa.

DOENÇA DE CROHN

- Os estudos de probióticos na doença de Crohn foram decepcionantes, e uma recente revisão sistemática Cochrane concluiu que não existe evidência que sugira que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na doença de Crohn.

4.8 Síndrome do intestino irritável (SII)

- Vários estudos demonstraram importantes ganhos terapêuticos com probióticos em comparação ao placebo. Nos estudos publicados encontra-se consistentemente uma redução da distensão abdominal e da flatulência como resultado dos tratamentos com probióticos; além disso algumas cepas podem melhorar a dor e dar alívio geral (*B. infantis* 35624). *Lactobacillus reuteri* pode melhorar os sintomas cólicas na primeira semana de tratamento, como mostrado em um ensaio recente com 90 lactentes alimentados no peito com cólicas intestinais. Em suma, existem publicações que sugerem que certos probióticos podem melhorar os principais sintomas nas pessoas com SII.

4.9 Má absorção da lactose

- *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* melhoram a digestão da lactose e reduzem os sintomas relacionados a sua intolerância. Isto foi confirmado por uma série de estudos controlados com indivíduos que consumiam iogurte com cultivos vivos.

4.10 Enterocolite necrosante

- Os ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com probióticos reduz o risco de enterocolite necrosante em recém nascidos prematuros de menos de 33 semanas de gestação. Uma revisão sistemática dos ensaios controlados aleatorizados indicou também uma redução do risco de morte em grupos tratados com probióticos. Em suma, existem evidências sólidas para o uso de certas cepas probióticas em lactentes pré-termo.

4.11 Doença hepática gordurosa não-alcoólica

- A utilidade dos probióticos como opção de tratamento não foi confirmada suficientemente através de ensaios clínicos aleatorizados.

4.12 Prevenção de infecções sistêmicas

- Existe evidência insuficiente para avaliar o uso dos probióticos e simbióticos em pacientes adultos graves em unidades de cuidados intensivos.

5 Probióticos e evidências — o quadro geral

A tabela 3 resume uma série de afecções clínicas nas quais a administração oral de uma cepa específica de probióticos demonstrou ser eficaz e benéfica a saúde em pelo menos um ensaio clínico bem desenhado e com potência estatística adequada. O nível de evidência pode variar entre as diferentes indicações. As doses recomendadas são aquelas que demonstraram ser úteis nos ensaios. A ordem dos produtos enumerados é aleatoria e não se baseia no nível de eficácia. Atualmente, existe evidência insuficiente dos estudos comparativos para qualificar os produtos com eficácia provada.

Tabla 3 Indicações baseadas na evidência de probióticos e prebióticos em gastroenterologia

Transtorno	Produto	Dose recomendada	Ref.
Tratamento da diarreia aguda infecciosa em crianças	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	<u>1</u>
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	<u>1</u>
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Cepas in florán)	10 ⁹ ufc cada um, três vezes ao dia	<u>2</u>
	<i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) lyo	200 mg, três vezes ao dia	<u>1</u>
Tratamento da diarreia aguda infecciosa em adultos	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ ufc, três vezes ao dia	<u>1</u>
Prevenção da diarreia associada a antibióticos em crianças	<i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) lyo	250 mg, duas vezes ao dia	<u>3</u>
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ ufc, uma ou duas vezes ao dia	<u>3</u>
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ ufc/g de fórmula	<u>3</u>
Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ ufc, duas vezes ao dia	<u>2</u>
	<i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) lyo	1 g ou 3 × 10 ¹⁰ ufc ao dia	<u>3</u>
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	<u>3</u>
	<i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado com <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ ufc, duas vezes ao dia	<u>4</u>
	<i>B. clausii</i> (Cepas enterogermina)	2 × 10 ⁹ esporos, três vezes ao dia	<u>5</u>
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r	5 × 10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia	<u>6</u>
Prevenção da diarreia nosocomial em crianças	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	<u>3</u>
	<i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁸ + 10 ⁷ ufc/g de fórmula	<u>3</u>
	<i>B. lactis</i> BB12	10 ⁹ ufc, duas vezes ao dia	<u>3</u>
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ⁹ ufc, duas vezes ao dia	<u>3</u>
Prevenção da diarreia por <i>C. difficile</i> em	<i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado com <i>L.</i>	10 ¹⁰ ufc, duas vezes ao dia	<u>4</u>

adultos	<i>bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>		
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cepas cultech)	2 × 10 ¹⁰ ufc cada um, uma vez ao dia	7
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> lio	2 × 10 ¹⁰ ufc ao dia	3
	Oligofrutosea	4 g, três vezes ao dia	8
Terapia adjuvante para erradicação de <i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ ufc, duas vezes ao dia	9
	<i>B. clausii</i> (Cepas enterogermina)	2 × 10 ⁹ esporos, três vezes ao dia	9
	AB iogurte com lactobacilos e bifidobactérias não especificados	5 × 10 ⁹ bactérias viáveis, duas vezes ao dia	9
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> lyo	1 g ou 5 × 10 ⁹ ufc ao dia	9
	<i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado com <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ ufc, duas vezes ao dia	10
Reduz os sintomas devidos à má digestão da lactose	Iogurte comum com <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	O iogurte não submetido a tratamento térmico após a pasteurização contem cultivos adequados para melhorar a digestão da lactose no iogurte	11
Alivia alguns sintomas da síndrome de intestino irritável	<i>B. infantis</i> 35624	10 ⁸ ufc, uma vez ao dia	12
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ ufc, duas vezes ao dia	13
	<i>Mistura VSL# 3</i>	4.5 × 10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	14
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i>	10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia	15
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 em leite fermentado com <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ ufc, duas vezes ao dia	16
Manutenção de remissão de colite ulcerativa	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ bactérias viáveis, duas vezes ao dia	17
Prevenção e manutenção da remissão na pouchite	<i>Mistura VSL# 3</i> de 8 cepas (1 <i>S. thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> , 3 <i>Bifidobacterium</i>)	4.5 × 10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia	18
Tratamento da constipação	Lactulose	20–40 g ao dia	19
	Oligofrutose	> 20 g ao dia	20
Prevenção da enterocolite	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> e <i>B. bifidum</i>	0.35 × 10 ⁹ ufc cada cepa, uma vez ao dia	21

necrosante em lactentes pré-termo	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Cepas Inflan))	10 ⁹ ufc cada um, duas vezes ao dia	21
Prevenção de infecções pós-operatórias	Synbiotic 2000: 4 cepas de bactérias e fibras incluindo o prebiótico inulina	10 ¹⁰ ufc + 10 g de fibras, duas vezes ao dia	22
Tratamento de hepatoencefalopatia	Lactulose	45–90 g ao dia	19

Referências para a Tabela 3

- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. [Pmid 15106189](#)
- Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:301–5. [Pmid 11729708](#)
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. [Pmid 16728323](#)
- Hickson M, D’Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335(7610):80. [Pmid 17604300](#)
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181–8. [Pmid 15569121](#)
- Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2007;21:732–6. [Pmid 18026577](#)
- Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004;7:59–62. [Pmid 15179608](#)
- Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*–associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:442–8. [Pmid 15880313](#)
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68. [Pmid 17229240](#)
- Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692–8. [Pmid 16082279](#)
- Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12:187–91. [Pmid 16482616](#)
- O’Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. [Pmid 15765388](#)
- Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84. [Pmid 17229242](#)
- Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687–96. [Pmid 16185307](#)
- Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mezcla alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94. [Pmid 16128676](#)
- Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–86. [Pmid 17635382](#)
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23. [Pmid 15479682](#)
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9. [Pmid 12730861](#)
- Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41(Suppl 1): 17–25. [Pmid 12420112](#)
- Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 2):S163–8. [Pmid 12088514](#)
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. [Pmid 17499603](#)
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation — a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5:125–30. [Pmid 15636620](#)

6 Buscas, mais leituras, e sítios web

6.1 Buscas automáticas por PubMed



Search 1

ÅCTRL+
ícone de
pulsar para
busca

[Busca precisa de literatura relativa à pesquisa sobre probióticos publicada nos últimos 3 meses nas principais revistas clínicas](#)



Search 2

ÅCTRL+
ícone de
pulsar para
busca

[Literatura sensível relativa à pesquisa publicada sobre os probióticos nos últimos 3 anos em todas as revistas](#)

6.2 Outras leituras

1. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64. [PMID 17269987](#)
2. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004827. [PMID 17443557](#)
3. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826. [PMID 17054217](#)
4. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573. [PMID 17943867](#)
5. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005165. [PMID 17253543](#)
6. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. [PMID 17943912](#)
7. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68. [PMID 17229240](#)
8. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. [PMID 17499603](#)

9. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367–72. [PMID 16939749](#)
10. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81. [PMID 17402990](#)
11. Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72. [PMID 17300285](#)
12. Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007;43):331–6. [PMID 17489821](#)
13. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007;13:443–51. [PMID 17714346](#)
14. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:275–8. [PMID 16633136](#)
15. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:146–55. [PMID 15703637](#)
16. Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev* 2007;65:469–89. [PMID 18038940](#)
17. Sazawal SG, Hiremath U, Dhingra P, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. [PMID 16728323](#)
18. Hickson M, D’Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80. [PMID 17604300](#)
19. O’Mahony LJ, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. [PMID 15765388](#)
20. Giralt J, Regadera JP, Verges R, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; Feb 1 [Epub ahead of print]. [PMID 18243569](#)
21. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. [PMID 15106189](#)
22. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12. [PMID 7782892](#)
23. Van Loo JV, Gibson GR, Probert HM, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259–75.

6.3 Sítios Web

1. <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>
Companhia Danone — uma das principais organizações dedicadas à pesquisa no âmbito dos probióticos.
2. <http://www.isapp.net>
ISAP: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics – Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos.
O objetivo da organização é gerar e difundir informação com pesquisas científicas multidisciplinares de alta qualidade no âmbito dos probióticos e prebióticos, e avançar no desenvolvimento de produtos probióticos e prebióticos que promovam a saúde com respaldo científico em nível mundial.
3. <http://www.usprobiotics.org>
Webcast:
[Probiotics: Applications in Gastrointestinal Health and Disease](#)
(Apresentado conjuntamente com as 72 Jornadas Científicas Anuais do *American College of Gastroenterology*, outono de 2007)
4. http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp
Sítio da FAO dedicado à inocuidade dos alimentos e qualidade dos probióticos.
5. <http://www.nestlefoundation.org/>