

Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia

Probióticos e prebióticos

Outubro de 2011



A Resource Sensitive Solution

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 Lemair (Países Baixos)

Especialistas externos convidados

Pedro Kaufmann (Uruguai)

Juan Andres de Paula (Argentina)

Richard Fedorak (Canadá)

Fergus Shanahan (Irlanda)

Mary Ellen Sanders (USA)

Hania Szajewska (Polónia)

B.S. Ramakrishna (Índia)

Tarkan Karakan (Turquia)

Nayoung Kim (Coreia do Sul)

Conteúdo

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Probióticos— o conceito | 3 |
| 2 | Produtos, postulados para a saúde, e comercialização | 6 |
| 3 | Probióticos— a ciência | 12 |
| 4 | Aplicações clínicas | 15 |
| 5 | Probióticos, prebióticos e evidência— o quadro geral | 18 |
| 6 | Websites úteis | 29 |
| 7 | Questões e opiniões | 29 |

Lista de tabelas

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | Definições utilizadas pelas associações científicas para probióticos e prebióticos | 3 |
| Tabela 2 | Definições | 4 |
| Tabela 3 | Nomenclatura dos microorganismos | 6 |
| Tabela 4 | Exemplos de cepas probióticas em produtos | 8 |
| Tabela 5 | Informação sobre os fornecedores de probióticos e prebióticos | 9 |
| Tabela 6 | Flora intestinal humana. A flora intestinal forma um ecossistema diverso e dinâmico, que inclui bactérias, Archae, e Eucaria adaptadas a viver na superfície da mucosa intestinal ou dentro da luz intestinal | 13 |
| Tabela 7 | Mecanismos de interação probióticos/hospedeiro. A simbiose entre a flora e o hospedeiro pode ser otimizada mediante intervenções farmacológicas ou nutricionais no ecossistema microbiano intestinal utilizando probióticos ou prebióticos | 14 |
| Tabela 8 | Indicações pediátricas baseadas na evidência para prebióticos e probióticos em gastroenterologia | 19 |
| Tabela 9 | Indicações baseadas na evidência relativas ao uso de probióticos e prebióticos em gastroenterologia de adultos | 22 |

Lista de figuras

| | | |
|---------------|---|----|
| Fig. 1 | Micrografia eletrônica de <i>Lactobacillus salivarius</i> 118 que se adere às células Caco-2 | 4 |
| Fig. 2 | Espectro de intervenções que podem afetar a saúde e a doença | 6 |
| Fig. 3 | A flora normal e os probióticos interatuam com o hospedeiro em atividades metabólicas e a função imune, e impedem a colonização por parte de microorganismos oportunistas e patogênicos | 15 |

1 Probióticos—o conceito

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 flora 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 Nissle 1917 de *Escherichia coli* 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; foi definido, a diferença dos antibióticos, como aquele fator de origem microbiológico que estimula o crescimento de outros organismos (Tabela 1). Em 1989, Roy Fuller destacou o fato que para ser considerado probiótico, o microorganismo em questão devia estar presente em estado viável, ressaltou a necessidade de viabilidade para probióticos e introduziu a idéia de ter um efeito benéfico para o hospedeiro

Tabela 1 Definições utilizadas pelas associações científicas para prebióticos e probióticos

| | |
|-------------|---|
| Probióticos | Microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro |
| Prebióticos | Ingredientes seletivamente fermentados que permitem modificações específicas na composição e/ou atividade da flora intestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro. |
| Simbióticos | Produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos |

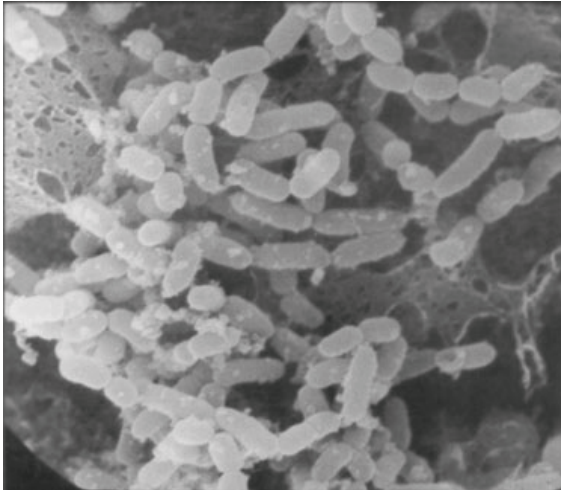


Figura 1 Micrografia eletrônica de *Lactobacillus salivarius* 118 que se adere às células Caco-2.

(Reproduzido com licença de Quigley e Flourie, *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72.)

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 *Bifidobactérias* 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 ácido-lácticas, entre as quais se encontra a espécie *Lactobacillus* que fora utilizada para a conservação de alimentos por fermentação durante milhares de anos, podem exercer uma função dupla, atuar como agentes fermentadores dos alimentos e também gerar efeitos benéficos à saúde. Em termos estritos, no entanto, o termo “probiótico” deveria ser reservado para os micróbios vivos que, em estudos humanos controlados, demonstraram produzir benefícios à saúde. A fermentação de alimentos oferece perfis de sabor característicos e reduz o pH, impedindo a contaminação provocada por possíveis patogênicos. A fermentação é utilizada mundialmente para a preservação de uma série de produtos agrícolas sem processar (cereais, raízes, tubérculos, frutas e hortaliças, leite, carne, peixe, etc.).

Tabela 2 Definições

| | |
|--------------------------------|--|
| Bactérias ácido-lácticas (BAL) | Nesse grupo está incluída uma classificação funcional de bactérias não-patogênicas, não-toxigênicas, Gram positivas, fermentativas, associadas à produção de ácido láctico a partir de carboidratos e podendo ser utilizadas na fermentação de alimentos. Nese grupo estão incluídas as espécies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , e <i>Streptococcus thermophilus</i> . Visto que o gênero <i>Bifidobacterium</i> não produz a fermentação de alimentos e é taxonomicamente diferente das outras BAL, não é habitualmente agrupado com as BAL. Muitos probióticos também são BAL, mas alguns probióticos (como certas cepas de <i>E. coli</i> , 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 |

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

A diferença dos probióticos, a maioria dos prebióticos é utilizada como ingredientes de alimentos — em bolachinhas, cereais, chocolate, cremes de untar, e produtos lácteos, por exemplo. Os prebióticos mais 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 das raízes da 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 das bifidobactérias no cólon
- Aumento da absorção do cálcio
- Aumento do peso fecal
- Encurtamento da duração do trânsito gastrointestinal
- Possivelmente, reduzindo os níveis de lipídios no 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 prebióticos e probióticos. Um produto simbiótico exerce um efeito tanto prebiótico como probiótico.

Gêneros, espécies, e cepas

A pesquisa em probióticos sugere que estes teriam uma série de benefícios potenciais para a 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:

- A documentação dos efeitos sobre a saúde deve ser realizada considerando a cepa específica vendida no produto.

- Não podem ser utilizados resultados e artigos de revisão de estudos conduzidos sobre cepas específicas como evidência para avaliar os efeitos sobre a saúde de cepas que não foram estudadas.
- Os estudos que documentam a eficácia de cepas específicas em uma determinada dose não constituem evidência suficiente para avaliar os efeitos sobre a saúde em uma dose mais baixa.

Também se deve em conta os possíveis benefícios funcionais dependentes das substâncias utilizadas como veículo/matriz. Alguns efeitos podem não ser reproduzidos quando se utiliza um veículo/matriz 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 (Tabela 3).

Tabela 3 Nomenclatura dos microorganismos

| Gênero | Espécie | Designação da cepa |
|----------------------|------------------|--------------------|
| <i>Lactobacillus</i> | <i>rhamnosus</i> | GG |
| <i>Lactobacillus</i> | <i>casei</i> | DN-114 001 |

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

2 Produtos, postulados para a saúde, e comercialização

Potencial de comercialização

Os produtos que contêm probióticos de perfil alto 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. 2).

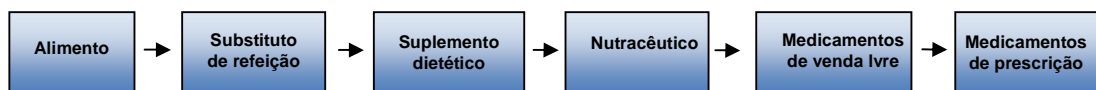


Fig. 2 Espectro de intervenções que podem afetar a saúde e a doença

Postulados da saúde

A intenção de usar probióticos é ajudar a flora 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 dos probióticos em uma série de transtornos gastrointestinais e extraintestinais, incluindo a doença inflamatória intestinal (DII), a síndrome do intestino irritável (SII), as infecções vaginais, e como reforço imunológico. Alguns probióticos têm demonstrado aumentar a sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo. Alguns probióticos também foram pesquisados com relação ao eczema atópico e as complicações da cirrose hepática. Embora haja evidências clínicas sobre o efeito dos probióticos na redução do colesterol, os resultados são contraditórios.

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

Justificação—pesquisa e testes

Os postulados do benefício dos probióticos podem adotar formas diferentes, dependendo do uso que se pretende dar ao produto. Os postulados mais comuns são aqueles que relacionam os probióticos com a estrutura e funcionamento normal do corpo humano, conhecidos como “postulados de estrutura–função”. Com frequência são considerados como postulados “suaves”, porque não é permitido mencionar doença ou patologia; estes postulados ainda devem ser apoiados por resultados consistentes derivados de estudos em humanos, duplo-cego, controlados com placebo com um bom desenho. Apesar dos estudos em animais e *in vitro* serem importantes para desenvolver estratégias clínicas, não é considerado suficiente para documentar os referidos postulados.

O Conselho para a Ciência e Tecnologia Agrícolas (www.cast-science.org) publicou um trabalho sobre os prebióticos que faz as seguintes declarações sobre os postulados dos produtos:

- Desafortunadamente, hoje em dia os produtos podem ser rotulados como probióticos sem estarem bem definidos nem apoiados por 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 postulado em nível de mercado.
- Foram documentados casos nos quais os produtos não cumprem com o declarado nas suas etiquetas sobre a quantidade 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 [FAO/OMS 2002]
- Sugere-se que os fabricantes declarem na etiqueta o gênero, espécie e cepa de cada probiótico presente no produto, junto com o número de células viáveis de cada cepa probiótica que ficará até o fim da vida útil

Tabela 4 Exemplos de cepas probióticas em produtos

| Cepa (designações 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 & 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> DSM 17938 | <i>L. reuteri</i> Protectis | BioGaia |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG) | Vifit and others | Valio |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21 | Verum | Norrmejerier |
| <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 | | |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) Iyo | DiarSafe, Ultralevure, etc. | Wren Laboratories, Biocodex, etc. |
| Analísados como mistura: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> Lbc80r | Bio K+ | Bio K+ International |
| Analísados como mistura: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 e <i>L. reuteri</i> RC-14 | FemDophilus | Chr. Hansen |
| Analísados como mistura: VSL#3 (mistura de uma cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , quatro <i>Lactobacillus</i> spp., e três cepas <i>Bifidobacterium</i> spp.) | VSL#3 | Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. |
| Analísados como mistura: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 e <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20 | | |
| Analísados como mistura: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>L. rhamnosus</i> R0011 | A'Biotica e outros | Institut Rosell |

| Cepa (designações alternativas) | Nome da marca | Fabricante |
|--|---------------|----------------|
| Analisados como mistura: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN e T | Enterogermina | Sanofi-Aventis |

Produtos: dosagem e qualidade

As formas mais comuns de apresentação dos probióticos são os produtos lácteos e os alimentos fortificados com probióticos (Tabela 4). No entanto, também existem no mercado comprimidos, cápsulas e sachês contendo bactérias em forma liofilizada.

A dose de probióticos necessária varia muito em função da cepa e do produto. Embora muitos produtos de venda livre proporcionem entre 1–10 bilhões de ufc/dose, alguns produtos demonstraram ser eficazes em níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades maiores. Por exemplo, *Bifidobacterium infantis* 35624 foi eficaz para aliviar os sintomas da SII a dosagem de 100 bilhões 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 para a saúde.

Embora haja consenso científico, não existe nenhuma definição legal do termo "probiótico". Os critérios mínimos exigidos são que os probióticos devem:

- Estar especificados por gênero e cepa — a pesquisa sobre cepas de prebióticos específicos não pode ser aplicada a qualquer produto comercializado como probiótico.
- Conter as bactérias vivas.
- Ser administrados em dose adequada até o fim de sua vida útil (com variabilidade mínima de um lote para o outro)
- Ter demonstrado ser eficazes em estudos controlados em humanos.
- Ser inócuos para o uso a que estão destinados.

Não havendo normas universalmente estabelecidas e/ou aplicadas para o conteúdo e as declarações na etiqueta dos produtos, a indústria (Tabela 5) deveria manter a integridade na formulação e rotulado dos produtos para que os consumidores possam confiar nesta categoria de produtos.

Tabela 5 Informação sobre os 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, grânulos DVS (Direct Vat Set) liofilizados, e pellets congelados | www.biogaia.com |
| Bio K + | Produtor e vendedor de uma mistura probiótica que inclui <i>L. acidophilus</i> e <i>L. casei</i> | www.biokplus.com |
| Chr. Hansen | A gama de culturas de probióticos da marca "nu-trish" consiste em Probio-Tec, Yo-Fast, e outras misturas de culturas nu-trish com um perfil de viscosidade bem | www.chr-hansen.com |

| Companhia | Descrição | URL |
|------------------|--|--|
| | definido que fermenta rapidamente | |
| Cerbios-Pharma | Produtor de <i>Enterococcus</i> LAB SF 68 | www.cerbios.ch |
| Danisco | A divisão de culturas da companhia desenvolve, produz, e comercializa culturas starter, meios, coagulantes, e enzimas para queijo, lácteos frescos, e outros produtos alimentícios, e também fornece culturas de probióticos para alimentos e suplementos, bem como protetores de alimentos naturais | www.danisco.com |
| Danone | Produtor de várias marcas de produtos lácteos fermentados contendo 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 frutooligossacarídeos (scFOS) de cadeia curta de NutraFlora são fibras prebióticas naturais derivadas da cana-de-açúcar ou da beterraba | www.gtcnutrition.com |
| Lallemand | Este fornecedor canadense fornece probióticos e bio suplementos para indústrias produtoras de nutracêuticos, alimentos funcionais e farmacêuticas | www.lallemand.com |
| National Starch | O amido resistente baseado no milho da marca Hi-Maize tem múltiplos efeitos benéficos – entre eles, que atua como prebiótico a nível digestivo | www.hi-maize.com |
| Orafti | BeneoSynergyl é um prebiótico singular com inulina enriquecida com oligofrutose, utilizado no projeto pioneiro SynCan sobre simbióticos e 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 para terceirizar a produção | 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.alingni.com |
| Sanofi-Aventis | Produtor de <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN, e T, comercializado na Europa, Ásia, e América do Sul como Enterogermina | www.sanofi-aventis.com |
| Sensus | A inulina Frutafit e os frutooligossacarídeos de Frutalosa (FOS) são fibras dietéticas solúveis com propriedades bifidogênicas/prebióticas, adequadas para uma série de sistemas de alimentos, como aporte de fibra, para reduzir calorias e | www.sensus.us |

| Companhia | Descrição | URL |
|---------------------|--|--|
| | substituir açúcares e gorduras | |
| Solvay | Produtor de lactulose (Duphalac) para o tratamento da constipação e da hepatoencefalopatia | www.solvay.com |
| Valio | O probiótico GG <i>Lactobacillus rhamnosus</i> é o mais pesquisado no mundo e Dannon recebeu recentemente a licença para o mercado do iogurte nos EUA. 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 probióticas para diferentes indicações | www.winlove.com |
| Yakult | Produz bebidas probióticas com <i>L. casei</i> Shirota | www.yakult.co.jp |

Segurança 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 geralmente consideradas seguras para o consumo oral como parte de alimentos e suplementos para a população 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 Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos não recebeu requerimento (e portanto não emitiu parecer) sobre nenhuma declaração que relacione os probióticos com uma redução do risco de uma doença. Os postulados sobre estrutura–função são usados comumente para os prebióticos, seu uso não requer aprovação da FDA.
- A produção de suplementos dietéticos 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 podem não ser idênticos à forma usada na pesquisa.
- Não se conhecem efeitos a longo prazo da maioria dos suplementos dietéticos, outros que vitaminas e minerais. Muitos suplementos dietéticos não são utilizados por períodos prolongados.
- A questão da segurança foi colocada com o uso mais recente dos isolamentos intestinais de bactérias administradas em grandes quantidades em pacientes graves. O uso de probióticos em pessoas doentes está restringido às cepas e indicações com eficácia provada, tal como descrito na seção 5. Os testes 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 FAO/OMS [2002], o exame dos aspectos patológicos, genéticos, toxicológicos, imunológicos, gastroenterológicos, e microbiológicos das novas cepas de probióticos exige uma abordagem multidisciplinar. A avaliação toxicológica e de segurança 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 do produto
- Condições de armazenamento recomendadas
- Segurança nas condições de uso recomendadas
- Dose recomendada, que deve ser baseada na indução do efeito fisiológico declarado
- Uma descrição exata do efeito fisiológico, em tanto seja permitido por lei
- Informação de contato para vigilância pós-comercialização

3 Probióticos— a ciência

Ecossistema microbiano e imunidade da mucosa

A informação disponível sobre a composição microbiana do ecossistema intestinal no estado de saúde e patológico ainda é limitada (Tabela 6).

- O intestino contém uma abundante flora — 100 trilhões de células bacterianas que fornecem uma média de 600.000 genes a cada ser humano, 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

Tabela 6 Flora intestinal humana. A flora intestinal forma um ecossistema diverso e dinâmico que inclui bactérias, Archaeae, e Eucaria adaptadas a viver na superfície da mucosa intestinal ou dentro da luz intestinal

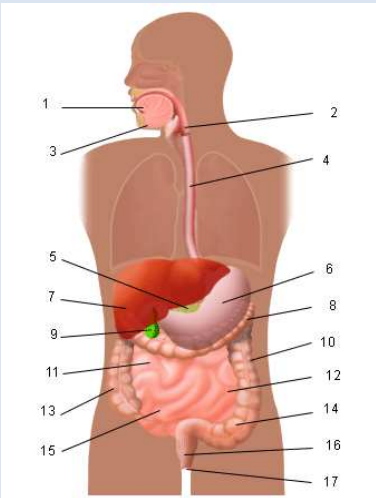
| | | |
|--------------------|---|---|
| Estômago e duodeno | <ul style="list-style-type: none"> • Quantidades muito baixas de microorganismos: < 10³ de células bacterianas por grama de conteúdo • Fundamentalmente lactobacilos e estreptococos • O ácido, a bilis, e as secreções pancreáticas suprimem a maioria dos micróbios ingeridos • A atividade motora fásica propulsiva dificulta a colonização estável do lúmen |  |
| Jejuno e íleo | <ul style="list-style-type: none"> • O número de bactérias aumenta progressivamente de umas 10⁴ células no jejuno a 10⁷ células por grama de conteúdo íleo distal | |
| Intestino grosso | <ul style="list-style-type: none"> • Densamente povoado por anaeróbios: 10¹² células por grama de conteúdo luminal | |

Imagem adaptada de www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_digest/images/ei_0132.gif.

1, boca; 2, faringe; 3, língua; 4, esôfago; 5, pâncreas; 6, estômago; 7, fígado; 8, cólon transversal; 9, vesícula; 10, cólon descendente; 11, duodeno; 12, jejuno; 13, cólon ascendente; 14, cólon sigmóide; 15, íleo; 16, reto; 17, anus.

A interação normal entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro é uma relação simbiótica. A presença de um grande número de estruturas linfóides organizadas na mucosa do intestino delgado (placas de Peyer) sugere que as bactérias intestinais têm uma importante influência sobre a função imune. Seu epitélio está especializado em capturar e fazer amostragem de antígenos, e contém centros germinais linfóides para a indução de respostas imunes adaptativas. No cólon, os microorganismos proliferam 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% de todas as células imunes estão presentes na mucosa intestinal. O sistema imunológico controla as respostas imunes contra:

- Proteínas da dieta
- —Prevenção de alergias alimentares
- Microorganismos patogênicos
- —Vírus (rotavírus, poliovírus)
- —Bactérias (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, etc.)
- —Parasitas (*Toxoplasma*)

Mecanismos de ação

Os probióticos afetam as bactérias intestinais aumentando o número de bactérias anaeróbias benéficas e diminuindo a população de microorganismos potencialmente

patogênicos (Fig. 3). Os probióticos afetam o ecossistema intestinal estimulando os mecanismos imunes da mucosa e os não-imunes através de um antagonismo e concorrência com os patogênicos potenciais. Pensa-se que esses fenômenos conduzem a efeitos benéficos, inclusive a redução da incidência e gravidade da diarreia, a patologia que mais se beneficia do uso de probióticos. Os probióticos reduzem o risco de câncer de cólon em modelos animais, provavelmente por sua capacidade de suprimir a atividade de certas enzimas bacterianas que podem aumentar os níveis de pró-carcinógenos, mas isto não foi provado em humanos. Estudos clínicos aleatorizados bem desenhados são necessários ainda para definir o papel dos probióticos como agentes terapêuticos na doença intestinal inflamatória.

Tabela 7 Mecanismos de interação probióticos/hospedeiro. A simbiose entre a flora e o hospedeiro pode ser otimizada por meio de intervenções farmacológicas ou nutricionais no ecossistema microbiano intestinal utilizando probióticos ou prebióticos

| | |
|--|---|
| Probióticos | |
| Benefícios imunológicos | <ul style="list-style-type: none"> • Ativar os macrófagos locais para aumentar a apresentação dos antígenos para os linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretória (IgA) tanto local quanto sistemicamente • Modular os perfis das citocinas • Induzir a hipo-resposta aos antígenos alimentares |
| Benefícios não imunológicos | <ul style="list-style-type: none"> • Digerir os alimentos e concorrer com os patógenos pelos nutrientes • Alterar o pH local para criar um ambiente local desfavorável aos patógenos • Produzir bacteriocinas para inibir os patógenos • Fagocitar os radicais superóxidos • Estimular a produção epitelial de mucina • Aumentar a função da barreira intestinal • Concorrer por aderência com os patógenos • Modificar as toxinas de origem patogênica |
| Prebióticos | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos metabólicos: produção de ácidos graxos de cadeia curta, metabolismo graxo. Absorção de íons (Ca, Fe, Mg) • Aumentar a imunidade do hospedeiro (produção de IgA, modulação de citocinas, etc.) | |

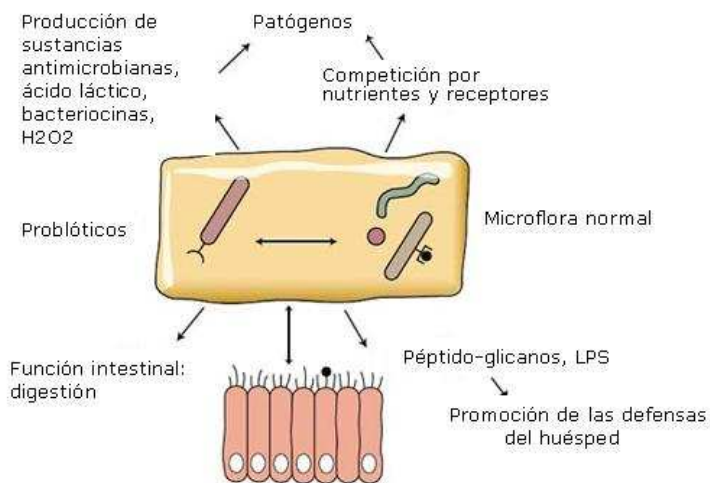


Fig. 3 A microbiota normal e os probióticos interatuam com o organismo anfitrião em atividades metabólicas e funções imunes, e prevêm a colonização de microorganismos oportunistas e patogênicos.

(Reproduzido com licença de Sullivan e Nord, J Intern Med 2005;257:78–92.)

4 Aplicações clínicas

A visão atual sobre as aplicações clínicas para probióticos e prebióticos diversos são resumidas a seguir (em ordem alfabética).

Doença cardiovascular

- O uso de probióticos/prebióticos para fins preventivos e de redução do risco de doença cardiovascular não foi ainda demonstrado.

Câncer de cólon

- O projeto SYNCAN avaliou o efeito da oligofrutose mais duas cepas probióticas em pacientes com risco de apresentarem câncer de cólon. Os resultados da pesquisa sugerem que um preparado simbiótico pode diminuir a expressão de biomarcadores de câncer colorretal.

Diarreia

Tratamento da diarreia aguda:

- Está demonstrado que as diferentes cepas probióticas (ver Tabelas 8 e 9), incluindo *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, e *Saccharomyces cerevisiae* (*bouardii*) servem para reduzir a severidade e duração da diarreia 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 prebióticos 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 lactobacilos (por exemplo, *Lactobacillus casei* GG e *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) e para *Saccharomyces boulardii*. Também é importante considerar a oportunidade de administração.

Prevenção da diarreia aguda:

- Para a prevenção da diarreia infantil e no adulto, existe somente evidência sugestiva de que o *Lactobacillus* GG, *L. casei* DN-114 001, e *S. boulardii* são eficazes em alguma situação específica (ver Tabelas 8 e 9).

Diarreia associada a antibióticos:

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

Diarreia induzida por radiação:

- Há evidência, porém não definitiva, sobre a eficácia do VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, e *Streptococcus thermophilus*) no tratamento da diarreia induzida por radiação.

Erradicação do *Helicobacter pylori*

Existem várias cepas de lactobacilos e bifidobactérias, bem como de *Bacillus clausii*, que parecem reduzir os efeitos das antibioticoterapias e melhoram a adesão 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 só probiótico, sem antibioticoterapia 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 da 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 esses resultados. Com referência ao tratamento da doença alérgica, uns poucos estudos bem desenhados forneceram evidência que determinadas cepas de prebióticos 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 alimentar.

Encefalopatia hepática

- Os prebióticos como a lactulose são utilizados comumente na prevenção e tratamento desta complicação da cirrose. Foi possível 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.

Resposta imune

- Existe evidência de 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 (diarreia nosocomial em crianças, episódios de influenza em inverno) e estudos que analisaram as respostas dos anticorpos às vacinas.

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 posteriores de pouchite após induzir sua remissão com antibióticos. É possível recomendar o uso de probióticos a pacientes com pouchite de atividade leve ou como terapia de manutenção para os pacientes que estão em remissão.

Colite ulcerativa:

- A cepa probiótica de *E. coli* de Nissle pode ser o equivalente à mesalazina para manter a remissão da colite ulcerativa. A mistura de probióticos VSL#3 tem demonstrado ser eficaz induzindo e mantendo a remissão em crianças e adultos com colite ulcerativa leve a moderada.

Doença de Crohn:

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

Síndrome do intestino irritável (SII)

- Várias pesquisas têm demonstrado importantes ganhos terapêuticos com probióticos na comparação com placebo. Nos estudos publicados, a redução da

distensão abdominal e da flatulência são achados constantes nos tratamentos com probióticos; além disso, algumas cepas podem melhorar a dor e dar alívio geral (*B. infantis* 35624). O *Lactobacillus reuteri* pode melhorar os sintomas de 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 aliviar os principais sintomas nas pessoas com SII.

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 culturas vivas.

Enterocolite necrosante

- Os ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com probióticos reduz o risco de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. As revisões sistemáticas dos ensaios controlados aleatorizados também demonstraram 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. A quantidade a tratar para impedir uma morte por todas as causas pelo tratamento com prebióticos é de 20.

Hepatopatia gordurosa não-alcoólica

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

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, prebióticos e evidência — o quadro geral

As Tabelas 8 e 9 resumem uma série de condições clínicas nas quais a administração oral de uma cepa específica de probióticos ou um prebiótico demonstrou ser eficaz e benéfica saúde, ou como tratamento, em pelo menos um ensaio clínico bem desenhado e com potência estatística suficiente. Talvez a lista não esteja completa, pois durante os últimos anos houve um fluxo constante de estudos publicados. 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 aleatória.

Atualmente, existe evidência insuficiente dos estudos comparativos para propor uma ordem hierárquica dos produtos com eficácia provada

Tabela 8 Indicações pediátricas baseadas na evidência para probióticos e prebióticos em gastroenterologia

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|---|---|---|--------------------|-----------|--|
| Tratamento da diarreia infecciosa aguda | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG | 10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia | 1a | 1 | Meta-análise de ECAs; recomendação ESPGHAN/ESPID |
| | <i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 200 mg, três vezes ao dia | 1a | 2 | Meta-análise de ECAs; recomendação ESPGHAN/ESPID |
| | Dahi Indio que contém a cepa de <i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. lactis cremoris</i> e <i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i> | 10 ¹⁰ ufc de cada cepa, 2 ou 3 vezes ao dia | 2b | 3 | |
| Prevenção da diarreia associada a antibióticos | <i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 250 mg, duas vezes ao dia | 1a | 4,5 | Meta-análise de ECAs |
| | <i>L. rhamnosus</i> GG | 10 ¹⁰ ufc, uma ou duas vezes ao dia | 1b | 6,7 | |
| | <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i> | 10 ⁷ + 10 ⁶ ufc/g de fórmula | 1b | 8 | |
| | <i>L. rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy e Pen) | 2 × 10 ¹⁰ , uma vez ao dia | 1b | 9 | |
| Prevenção da diarreia nosocomial | <i>L. rhamnosus</i> GG | 10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia | 1b | 10,11 | |
| | <i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i> | 10 ⁸ + 10 ⁷ ufc/g de fórmula | 1b | 12 | |
| Prevenção das infecções gastrointestinais comuns adquiridas na comunidade | <i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia | 1b | 13,14, 15 | |
| | <i>B. lactis</i> Bb-12 ou <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 | 10 ⁷ ufc/g pó de fórmula | 1b | 16 | |

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|--|---|---|--------------------|-------|---|
| | <i>L. casei</i> Shirota em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia | 1b | 17 | |
| Terapia adjuvante para a erradicação do <i>H. pylori</i> | <i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado | 10 ¹⁰ –10 ¹² ufc diariamente, durante 14 dias | 1b | 18 | O probiótico foi administrado junto a um ciclo de 7 dias de terapia tripla de erradicação com omeprazol, amoxicilina, e claritromicina |
| Alivia alguns sintomas dos transtornos intestinais funcionais | <i>L. rhamnosus</i> GG | 10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia | 1a | 19 | Meta-análise de ECA |
| | <i>L. reuteri</i> DSM 17938 | 10 ⁸ ufc, duas vezes ao dia | 1b | 20,21 | |
| Cólica infantil | <i>L. reuteri</i> DSM 17938 | 10 ⁸ ufc/diariamente | 1b | 22 | |
| Prevenção da enterocolite necrosante em recém-nascidos pré-termo | <i>B. bifidum</i> NCDO 1453, <i>L. acidophilus</i> NCDO 1748 | 10 ⁹ ufc cada cepa, duas vezes ao dia | 1b | 23 | Meta-análise de dados combinados de ECAs que estudaram diferentes preparados probióticos confirmam os importantes benefícios dos suplementos de probióticos para reduzir a mortalidade e morbidade em recém-nascidos pré-termo [26] |
| | Infloran®: <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> | 10 ⁸ ufc cada um, vezes ao dia | 1b | 24 | |
| | <i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> | 10 ⁹ ufc cada um, uma vez ao dia | 1b | 25 | |
| Tratamento da colite ulcerativa levemente ativa | <i>Mexcla VSL#3</i> | 4 a 9x 10 ¹¹ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 27 | |

Referências para a Tabela 8

1. Szajewska H, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177–84.

2. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64.
3. Agarwal KN, Bhasin SK. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 4:S56–9.
4. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583–90.
5. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:365–72.
6. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhoea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:1–4.
7. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999;135:564–8.
8. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:385–89.
9. Ruzczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:154–61.
10. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–5.
11. Hojsak I, Abdovińá S, Szajewska H, Milosevińá M, Krznarińá Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125:e1171–7.
12. Saavedra 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 rotavirus. *Lancet* 1994;334:1046–9.
13. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:669–77.
14. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–71.
15. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract* 1999;53:179–84.
16. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115: 5–9.
17. Sur D, Manna B, Niyogi SK, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011;139:919–26.
18. Sykora J, Valeckova K, Amlerova 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.
19. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302–10.
20. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatrics* 2010;157:598–602.
21. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010 Jul 8. [Epub ahead of print].

22. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–33.
23. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693–700.
24. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1–4.
25. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192–6.
26. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921–30.
27. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:437-43

Tabela 9 Indicações baseadas na evidência relativas ao uso de probióticos e prebióticos em gastroenterologia de adultos

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|---|--|---|--------------------|-------|---|
| Tratamento da diarreia aguda no adulto | <i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68 | 10 ⁸ ufc, três vezes ao dia | 1b | 1 | |
| | <i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ou <i>L. rhamnosus</i> GG | 10 ⁹ ufc 2 vezes ao dia | 2b | 2 | |
| | <i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 10 ⁹ ufc por cápsula de 250mg, 2–6 cápsulas ao dia | 1b | 1,3,4 | |
| Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos | <i>E. faecium</i> LAB SF68 | 10 ⁸ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 5 | |
| | <i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 1 g ou 4 × 10 ⁹ ufc por dia | 1b | 5 | |
| | <i>L. rhamnosus</i> GG | 10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 5 | |
| | <i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 6 | |
| | <i>Bacillus clausii</i> (Cepas de Enterogermina) | 2 × 10 ⁹ esporos, três vezes ao dia | 1b | 7 | |
| | <i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R | 5 × 10 ¹⁰ ufc, 1 ou 2 vezes ao dia | 1b | 8,9 | As cepas foram administradas em cápsulas ou em veículos de leite fermentado |

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|---|--|--|--------------------|-------|--|
| Prevenção da diarreia por <i>C. difficile</i> em adultos | <i>L. casei</i> DN-114 001 em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 6 | |
| | <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cepas Cultech) | 2 x 10 ¹⁰ ufc cada cepa, uma vez ao dia | 1b | 10 | A pesquisa não descreve as designações das cepas |
| | Oligofrutose | 4 g, três vezes ao dia | 1b | 11 | |
| | <i>L. rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM | 10 ⁹ ufc cada um, uma vez ao dia | 2b | 12 | A administração de probióticos reduz as contagens fecais de <i>C. difficile</i> em pacientes idosos sem diarreia |
| | <i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R | 5 x 10 ⁹ ufc, 1 ou 2 vezes ao dia | 1b | 9 | |
| | <i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 2–3 x 10 ⁹ durante 28 dias, seguido de outras 4 semanas | 1b | 13,14 | |
| Terapia coadjuvante para a erradicação do <i>H. pylori</i> em adultos | <i>L. rhamnosus</i> GG | 6 x 10 ⁹ ufc, 2 vezes ao dia | 1b | 15 | |
| | <i>B. clausii</i> (Cepas de Enterogermina) | 2 x 10 ⁹ esporos, três vezes ao dia | 1b | 15 | |
| | <i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> | 500 mg–1 gr 2–4 x 10 ⁹ ufc ao dia | 1b | 15–19 | |
| | Kefir | 250 mL 2 vezes ao dia | 2b | 20 | Melhora as taxas de erradicação (78% vs 50%) |
| | <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 | 10 ⁸ ufc/dia | 1b | 21 | |
| Reduz os sinais associados com a má digestão da lactose | logurte com culturas vivas de <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> | Mínimo 10 ⁸ ufc de cada cepa por grama de produto | 1a | 22 | Revisão sistemática de ECAs |

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|--|---|---|--------------------|------------|------------------------------|
| Alivia alguns sintomas da síndrome de intestino irritável | <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 | 10 ⁸ ufc, uma vez ao dia | 1b | 23, 24, 25 | |
| | <i>B. animalis</i> DN-173 010 em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc 2 vezes ao dia | 1b | 26, 27, 25 | |
| | <i>L. acidophilus</i> SDC 2012, 2013 | 10 ¹⁰ ufc ao dia | 2b | 28, 25 | |
| | <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 | 1b | 29, 30, 25 | |
| | <i>B. longum</i> 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> 102 (29%), <i>Lactococcus lactis</i> 103 (29%), e <i>S. thermophilus</i> 104 (13%) | 10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia | 1b | 31, 25 | |
| | Frutooligossacarídeos de cadeia curta | 5 g ao dia | 2b | 32 | |
| | Galactooligossacarídeos | 3.5 g ao dia | 2b | 33 | |
| | <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 | 2 × 10 ⁹ ufc, uma vez ao dia | 2b | 34 | |
| Manutenção da remissão na colite ulcerativa | <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 | 5 × 10 ¹⁰ bact. viáveis, duas vezes ao dia | 1b | 35 | |
| Tratamento da colite ou <i>pouchite</i> ulcerativa de atividade leve | VSL# 3 mistura de oito cepas (uma de <i>S. thermophilus</i> , 4 de <i>Lactobacillus</i> , 3 de <i>Bifidobacterium</i>) | 2 × 9 × 10 ¹¹ ufc, vezes ao dia | 1b | 36, 37, 43 | |
| Prevenção e manutenção da remissão da <i>pouchite</i> | VSL# 3 3 mistura de oito cepas (uma de <i>S. thermophilus</i> , 4 de <i>Lactobacilos</i> , 3 de <i>Bifidobactérias</i>) | 2 × 4.5 × 10 ¹¹ ufc, duas vezes ao dia | 1b | 38 | |
| Tratamento da constipação | Lactulose | 20–40 g/dia | 1a | 39 | Revisão de estudos de coorte |

| Transtorno, ação | Cepa probiótica / prebiótica | Dose recomendada | Nível de evidência | Ref. | Comentários |
|--|---|--------------------------------------|--------------------|------|------------------------------|
| | Oligofrutose | > 20 g/dia | 2a | 40 | Revisão de estudos de coorte |
| Tratamento da encefalopatia hepática | Lactulose | 45–90 g/dia | 1a | 41 | Revisão sistemática de ECAs |
| Prevenção de infecções comúsem atletas | <i>L. casei</i> Shirota em leite fermentado | 10 ¹⁰ ufc, uma vez ao dia | 1b | 42 | |

Referências para a Tabela 9

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
- Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R; Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 Suppl 1:S35–41.
- Hochter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr* 1990;132:188–92.
- Mansour-Ghanaei F, Dehbashi N, Yazdanparast K, Shafaghi A. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1832–3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose–response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1636–41.
- 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.
- 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.
- Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM[®] modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)* 2011 Jan 25. [Epub ahead of print].

13. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–8.
14. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012–7.
15. 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.
16. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007;12:309–16.
17. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744–9.
18. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1357–61.
19. Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206–13.
20. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir Improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011;14:344–7.
21. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomised placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1461–8.
22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010;8:1763.
23. 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.
24. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–90.
25. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–32.
26. 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.
27. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104–14.
28. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714–8.
29. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94.
30. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovics M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48–57.
31. Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147–52.

32. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008;99:311–8.
33. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508–18.
34. Dolin BJ. Effect of a proprietary *Bacillus coagulans* on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:655–9.
35. 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.
36. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218–27.
37. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075–82.
38. 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.
39. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41 Suppl 1:117–25.
40. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002; 87 Suppl 2: S163–8.
41. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–71.
42. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011;21:55–64.
43. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1202-9.

Referências e leitura adicional

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003048.pub3>
2. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):921-30. PMID20403939
3. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:275–8. PMID 16633136
4. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12. PMID 7782892
5. 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
6. 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

7. Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007;43):331–6. [PMID 17489821](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. 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](#)
11. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007;13:443–51. [PMID 17714346](#)
12. 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](#)
13. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006475. [PMID 17943912](#)
14. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):207-22. [PMID21333908](#)
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. . A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65. [PMID20203602](#)
16. 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](#)
17. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1808-12. [PMID20965190](#)
18. 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](#)
19. 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](#)
20. 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](#)
21. 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](#)
22. 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. [PMID19079930](#)
23. Yan F, Polk DB. Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar;26(2):95-101. [PMID19952741](#)

6 Websites úteis

- <http://www.isapp.net>

ISAP: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

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 apoio científico em nível mundial.

- <http://www.usprobiotics.org>

Webcast: Probióticos: Aplicações na Saúde e Patologia Gastrointestinal

Apresentado conjuntamente na 72ª Reunião Científica Anual do American College of Gastroenterology, outono de 2007)

- http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp

O site da FAO dedicado à inocuidade e qualidade dos probióticos.

- <http://www.nestlefoundation.org/>

- <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>

Uma companhia Danone— uma das principais organizações dedicadas à pesquisa no âmbito dos probióticos.

7 Questões e opiniões

O Comitê de Diretrizes Práticas agradece os comentários e consultas dos leitores. Sente que temos descuidado algum aspecto deste tema? Pensa que algum procedimento pode apresentar algum risco adicional? Compartilhe conosco sua experiência. Por favor, clique no link a seguir e dê seu parecer.

guidelines@worldgastroenterology