Probióticos: agentes promotores de saúde*

Probiotics: health promoting agents

ADRIANE ELISABETE COSTA ANTUNES[1]; ÉRICA RIBEIRO ALEXANDRINO DA SILVA[1]; ELZA TEREZINHA GRAEL MARASCA[1]; IZILDINHA MORENO[1]; ALDA LUIZA SANTOS LERAYER[1]

[1]ITAL/Tecnolat – Instituto de Tecnologia de Alimentos/ Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Laticínios.

Endereço para correspondência:
Adriane E. C. Antunes
Av. Brasil 2880,
Jd. Chapadão,
Campinas, SP
CEP 13070-178
E-mail:
adriane@ital.sp.gov.br.

Agradecimentos:
A equipe agradece à FAPESP pela concessão de bolsa de Pós-doutorado (04/13349-2), bem como financiamento de projeto de pesquisa (04/14488-6).

Auxílio financeiro:
FAPESP - Projeto nº 04/14488-6 e bolsa Pós-Douturado nº 04/13349-2.

ABSTRACT

ANTUNES, A. E. C.; SILVA, E. R. A.; MARASCA, E. T. G.; MORENO, I.; LERAYER, A. L. S. Probiotics: health promoting agents. *Nutrire:* rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 32, n. 3, p. 103-122, dez. 2007.

*The use of probiotic cultures as multifunctional health and welfare promoting agents has greatly increased with the publication of an ever-increasing number of scientific studies attesting their therapeutic efficacy. At the same time, a new approach has been developed for the functioning of the human intestinal tract, which is no longer seen as merely a digestive tube, but has become increasingly recognized as one of the main targets of immune responses. This review explores the main health benefits associated with the regular consumption of food products containing recognized probiotic strains. There is a substantial body of scientific evidence supporting the following health benefits of probiotics: balance of intestinal microbiota, relief of constipation, immunomodulation, prevention of colon cancer, improvement of lactose digestion, prevention of atopic eczema, suppressive activity against gastrointestinal pathogens (*Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Giardia intestinalis*), prevention of diseases of the female urogenital tract, in addition to other intestinal disorders (diarrhea, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, pouchitis) and diseases of other body systems.*

Keywords: Probiotics. functional properties. *Lactobacillus. Bifidobacterium*.

* Este artigo de revisão foi escrito durante Projeto de Pós-Doutorado da primeira autora, cujo título é: Desenvolvimento de formulações funcionais de buttermilk probiótico.

RESUMEN

*El empleo de cultivos probióticos como agentes multifuncionales promotores de salud y bienestar ha aumentado en virtud de los estudios científicos comprobando su eficacia terapéutica. Paralelamente, existe un nuevo enfoque sobre la función del intestino humano, que dejó de ser visto solamente como un tubo digestivo para ser reconocido como el principal centro de las respuestas inmunitarias. Esta revisión aborda los principales beneficios a la salud proporcionados por el consumo regular de productos que contienen linajes microbianas reconocidamente probióticas. Entre las evidencias científicas de promoción de la salud se destacan: equilibrio de la microbiota intestinal, mejora del estreñimiento, inmunomodulación, prevención del cáncer de colón, mejor digestión de la lactosa, prevención de eccemas atópicos, actividad supresora contra patógenos gastrointestinales (*Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Giardia intestinalis*), prevención de las patologías del tracto urogenital femenino y de patologías intestinales (diarreas, Enfermedad de Crohn, Síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa), entre otras.*

Palabras clave: Probióticos. Propiedades funcionales. *Lactobacillus. Bifidobacterium.*

RESUMO

*O emprego de culturas probióticas como agentes multifuncionais promotores de saúde e bem-estar tem aumentado em virtude dos estudos científicos comprovando a sua eficácia terapêutica. Paralelamente, existe um novo enfoque sobre a função do intestino humano, que deixou de ser visto apenas como um tubo digestivo para ser reconhecido como o principal alvo das respostas imunitárias. Esta revisão aborda os principais benefícios à saúde conferidos pelo consumo regular de produtos que contenham linhagens microbianas reconhecidamente probióticas. Dentre as evidências científicas de que promove a saúde são destacados: equilíbrio da microbiota intestinal, alívio da constipação, imunomodulação, prevenção do câncer de cólon, melhor digestão da lactose, prevenção de eczemas atópicos, atividade supressiva contra patógenos gastrintestinais (*Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Giardia intestinalis*), prevenção de patologias do trato urogenital feminino, bem como desordens intestinais (diarréia, doença de Crohn, Síndrome do Intestino Irritável, Retrocolite Ulcerativa, bolsite), entre outros.*

Palavras-chave: Probióticos. Propriedades funcionais. *Lactobacillus. Bifidobacterium*.

INTRODUÇÃO

As observações de um pesquisador chamado *Metchnikoff,* do Instituto Pasteur, no início do século XX, deram origem à "teoria da longevidade", a qual postulava que o consumo de leite fermentado por *Lactobacillus* spp. dava origem à competição deste microrganismo benéfico com outras bactérias putrefativas do intestino que abreviariam a vida humana por produzirem substâncias tóxicas. Essa teoria foi baseada na constatação de que camponeses búlgaros tinham vida longa e sua dieta era rica em leite fermentado. O primeiro artigo científico sobre o tema foi publicado por *Metchnikoff* em 1907 (citado por WOODMANSEY, 2007). Decorridos cem anos da primeira publicação que começou a gerar o conceito de probióticos é conveniente revisar algumas das descobertas científicas até os dias atuais.

O termo "probiótico" foi introduzido por Lilly e Stillwell (1965), sendo primeiramente definido como "substâncias secretadas por um microrganismo para estimular o crescimento de outro", desempenhando, portanto, efeito oposto ao dos antibióticos. Muitas definições para esse termo foram propostas desde então. Especialistas da *Food and Agriculture Organization of the United Nations / World Health Organization* (FAO/WHO, 2002) elaboraram uma definição que é aceita internacionalmente: "probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro". Ressalta-se que probióticos deixaram de ser reconhecidos como "substâncias secretadas por microrganismos" para serem reconhecidos como "microrganismos vivos e em quantidades adequadas".

A indústria de alimentos, especialmente o setor de laticínios, tem adicionado culturas probióticas para conferir propriedades funcionais aos seus produtos. Leites fermentados e iogurtes contendo probióticos são os principais produtos comercializados no mundo com alegação de promover a saúde, mas há também sobremesas a base de leite, leite em pó destinados a recém-nascidos, sorvetes, manteiga, maionese, diversos tipos de queijos, produtos em cápsulas ou em pó para serem dissolvidos em bebidas frias e alimentos de origem vegetal fermentados (SAAD, 2006).

Uma questão ainda em estudo é a quantidade e freqüência de consumo de probióticos necessária para assegurar os benefícios funcionais a eles atribuídos (GILLILAND et al., 2002). Samona e Robinson (1994) sugerem consumo semanal de 400 a 500g de produtos contendo probióticos. As embalagens de leites fermentados comercializados no Brasil apresentam geralmente 80mL de produto e o seu consumo diário, no período de uma semana, totalizaria 560mL (ANTUNES et al., 2007).

Um aspecto preocupante no mercado de laticínios de produtos que contém probióticos é a inadequação da rotulagem. Grande parte dos fabricantes no Brasil, e em outros países, destaca no rótulo a presença de lactobacilos e/ou bifidobactérias em seus produtos, sem, no entanto, discriminar qual ou quais espécies estão presentes e sua quantidade (BOTELHO, 2005). Muitos produtos apresentam apenas a informação "contêm

fermentos lácteos" ou "contêm lactobacilos vivos". Para um produto probiótico apresentar a alegação de que promove a saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2005) estabelece que a quantidade mínima viável da cultura deva estar entre 10^8 e 10^9 UFC por dia, ou seja, por porção de produto.

Em geral, os probióticos permanecem vivos no cólon, se multiplicam, mas não permanecem como colonizadores perenes da mucosa intestinal, deixando de ser detectados alguns dias depois de interrompido seu consumo (BOUHNIK et al., 1992). Isto se deve, principalmente, à periódica descamação e renovação celular do epitélio intestinal, carreando grande número de culturas aderidas. Por isso, é aconselhável o consumo contínuo de produtos que contenham tais culturas (BEZKOROVAINY, 2001).

A seguir, encontra-se uma breve revisão sobre as características do trato digestivo humano, os principais gêneros de culturas probióticas e alguns benefícios terapêuticos destas bioculturas.

TRATO DIGESTIVO HUMANO

Características gerais

O trato digestivo apresenta uma área de contato com o alimento muito extensa, onde a mucosa possui vilosidades e microvilosidades que resultam em uma área de aproximadamente 150-200m^2, fornecendo o espaço necessário para interações durante o processo digestivo e para adesão e colonização bacteriana no epitélio (HOLZAPFEL et al., 1998). O intestino constitui uma barreira efetiva que previne a entrada de um largo espectro de patógenos, toxinas e substâncias alergênicas. No entanto, diferentemente de outras mucosas do organismo, deve permitir a passagem de nutrientes (SAAVEDRA; TSCHERNIA, 2002).

O estômago e duodeno são ambientes inóspitos, que contém número relativamente baixo de microrganismos. No estômago, a presença do ácido clorídrico é capaz de eliminar grande parte de microrganismos potencialmente patogênicos aí presentes. No entanto, existe um limitado número de bactérias ácido-tolerantes, cerca de 10^2-10^3 por mililitro, que podem resistir às condições adversas deste ambiente (HOLZAPFEL et al., 1998).

Após a passagem dos alimentos pelo estômago, o pH do "bolo alimentar" se torna neutro, o oxigênio diminui e os microrganismos aumentam numericamente de forma progressiva do duodeno para o íleo (COLLINGNON; BUTEL, 2004). Porém, alguns fatores químicos (presença de suco biliar, lisozima e muco) e fatores físicos (movimentos peristálticos) limitam o crescimento bacteriano.

No intestino grosso, encontra-se a maior e mais diversificada microbiota do organismo humano. A porção distal do cólon abriga até 10^{12} bactérias por grama de tecido. Segundo Heller (2001), estima-se que o cólon de adultos saudáveis contenha

cerca de 300 - 500 diferentes espécies de microrganismos patogênicos e saprófitas pertencentes a mais de 190 gêneros. Esta porção do intestino é colonizada preferencialmente por microrganismos anaeróbicos, sendo eles bacterióides, bifidobactérias, eubactérias, clostrídios, lactobacilos, cocos anaeróbios Gram-positivos, coliformes, bactérias metanogênicas e bactérias sulfato-redutoras (COLLINGNON; BUTEL, 2004).

Pelo exposto, conclui-se que a microbiota humana faz do intestino um ecossistema dos mais diversificados e metabolicamente ativos. Cada indivíduo apresenta um tipo de colonização que é tão particular como a sua própria impressão digital (ZOETENDAL et al., 2001).

Colonização do trato digestivo

A cinética de estabelecimento da microbiota após o nascimento de um bebê é relativamente bem conhecida. No ventre materno, em condições normais, o intestino do bebê é considerado estéril (PARRANCHO; McCARTENEY; GIBSON, 2007). Sua colonização inicia-se no momento do parto por microrganismos provenientes da mãe (canal do parto, região perianal, mamas, mãos e boca) e pelo ambiente (COLLINGNON; BUTEL, 2004; MORAIS; JACOB, 2006).

Diversos estudos têm relatado diferenças na microbiota intestinal entre os recém-nascidos amamentados e os que recebem fórmulas lácteas. Um pediatra francês chamado *Tissier,* no século XX, observou que as fezes de crianças com diarréia não apresentavam um tipo de bactéria com forma celular bífida, normalmente encontrada nas fezes de crianças saudáveis (LEAHY et al., 2005). Crianças alimentadas exclusivamente com leite materno apresentam pH mais ácido nas fezes, o que leva a favorecer a multiplicação preferencial de bifidobactérias e lactobacilos e prejudicam outros microrganismos. Isso se explica pelo menor poder tamponante do leite materno (COLLIGNON; BUTEL, 2004) e por outros aspectos, tais como melhor higiene e composição do leite mais adequada. Paralelamente, a presença de um fator chamado "bífido", no leite materno, favorece o crescimento de bifidobactérias pela liberação de açúcares provenientes do glicomacropeptídio (presente na κ-caseína) que são necessários para construção da parede bacteriana das mesmas (TAMIME; MARSHALL, ROBINSON, 1995). Oligossacarídeos presentes no leite, como por exemplo rafinose (um trissacarídeo contendo galactose) e estaquiose (um tetrassacarídeo) também podem ser responsáveis pela promoção do crescimento de bifidobactérias (TAMIME; MARSHALL; ROBINSON, 1995). Crianças que recebem fórmulas lácteas apresentam microbiota mista, pH das fezes tendendo à neutralidade e são mais susceptíveis a episódios de diarréia (COLLIGNON; BUTEL, 2004).

O enriquecimento das fórmulas lácteas para bebês com probióticos e prebióticos seria uma alternativa recomendável para proporcioná-los uma microecologia intestinal a mais próxima daquela encontrada em crianças amamentadas (PARRACHO; McCARTNEY;

GIBSON, 2007). Prebióticos são definidos, segundo Gibson e Roberfroid (1995), como ingredientes alimentares que beneficiam o hospedeiro pela seletiva estimulação do crescimento e/ou atividade de um ou de limitado número de espécies bacterianas residentes no cólon, resultando em promoção de saúde. Além do efeito estimulatório sobre bactérias benéficas do cólon, especialmente as bifidobactérias, os prebióticos também desenvolvem outras ações promotoras de saúde, por meio de mecanismos de ação específicos. Algumas das principais atribuições dos prebióticos são: aumento da biodisponibilidade de minerais, especialmente do cálcio; imunomodulação, efeito hipotrigliceridêmico; aumento da velocidade do trânsito intestinal e prevenção do câncer de cólon (ROBERFROID, 1999). Além disso, durante a fermentação dos prebióticos pelas culturas probióticas são liberados ácidos graxos de cadeia curta que são benéficos para a nutrição da mucosa intestinal (NYMAN, 2002).

Fatores que interferem no equilíbrio da microbiota

A microbiota intestinal pode perder sua homeostase por diversos fatores endógenos e exógenos, tais como composição da dieta, estilo de vida, envelhecimento, desordens peristálticas, câncer, cirurgias, doenças hepáticas ou renais, anemia perniciosa, síndrome da alça cega, radioterapia, estresse emocional, desordens do sistema imunológico, antibioticoterapia, entre outros (COLLINGNON; BUTEL, 2004). A medicina contemporânea chama esse desbalanço de disbiose que tem por conseqüência a diminuição de microrganismos benéficos e aumento dos patogênicos. Por outro lado, eubiose significa ação, processo ou condição de bem viver. As culturas probióticas são a chave para restabelecer a eubiose quando ocorre desequilíbrio por fatores adversos.

Probióticos

A grande maioria das culturas probióticas é originária do intestino saudável humano ou animal. Assim sendo, estas culturas são capazes de compor a microbiota do hospedeiro, ainda que temporariamente, depois de consumidas. Pode-se afirmar que, uma linhagem probiótica irá desempenhar melhor seu efeito benéfico quando estiver em ambiente similar ao qual foi isolado, visto que é hospedeiro-específica (SAARELA et al., 2000). Portanto, é aconselhável que os microrganismos probióticos para o consumo humano sejam de origem humana. Uma exceção é a levedura *Saccharomyces boulardii* que, embora não sendo de origem humana ou animal, é reconhecida como probiótica e empregada na indústria farmacêutica desde 1960 (comercializada inicialmente pelo "*Laboratoires Biocodex*", Montrouge / França).

As culturas mais empregadas como probióticas pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e suas características principais estão descritas a seguir:

Gênero *Lactobacillus*

Este gênero é amplamente distribuído no meio ambiente, especialmente em alimentos vegetais, no trato gastrintestinal e genital. A sua ocorrência é influenciada por diversos fatores ambientais, tais como pH, presença de oxigênio, presença de fatores específicos e interações com outras bactérias (GILLILAND et al., 2002; HOLT; KRIEG, 1994).

Os lactobacilos são Gram-positivos, não formadores de esporos, não flagelados, geralmente anaeróbicos facultativos (HOLT; KRIEG, 1994). São estritamente fermentativos, acumulando ácido lático no meio como produto do metabolismo primário (GOMES, MALCATA, 1999). Eles raramente apresentam patogenicidade (HOLT; KRIEG, 1994). O seu pH ótimo de crescimento situa-se na faixa de 5,5 e 6,3 e possuem faixa ótima de temperatura entre 30-40°C. A figura 1 ilustra a morfologia celular da cultura probiótica de *L. rhamnosus.*

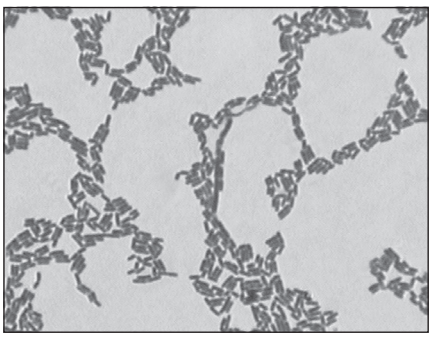

Figura 1 – *Lactobacillus rhamnosus.* Objetiva x 100

Gênero *Bifidobacterium*

As bifidobactérias são Gram-positivas, não formadoras de esporos, desprovidas de flagelos, estritamente anaeróbias. Freqüentemente apresentam formato de "Y", conhecido como forma "bífida" (ARUNACHALAM, 1999; MICHETTI, 2001). As ramificações podem ser encontradas em ambas as extremidades das células como pode ser visto na figura 2. Para o seu crescimento são necessários diversos nutrientes. A faixa ideal de temperatura é de 37-41°C e seu crescimento é inibido por pH abaixo de 4,5 e acima de 8,5 (HOLT; KRIEG, 1994).

Com o decorrer dos anos de vida, a população intestinal de bifidobactérias tende a diminuir gradativamente. Em crianças chega a mais de 80%, enquanto que em adultos representa 20% das bactérias entéricas (MARTEAU et al., 2002). Idosos tendem a apresentar populações ainda menores de bifidobactérias, enquanto que o número de bactérias patogênicas - tais como coliformes, enterobactérias e clostrídeos – e leveduras tende a aumentar (SHAH, 1997), conseqüentemente, ocorre aumento da susceptibilidade à infecções gastrintestinais (WOODMANSEY, 2007).

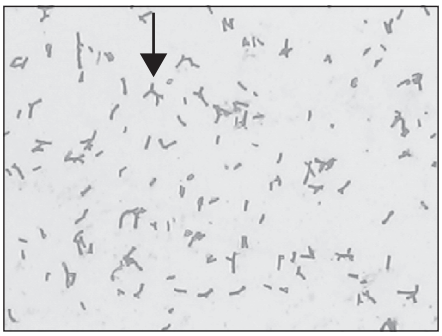

Figura 2 – Morfologia de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. A seta indica ramificações em ambas as terminações da célula. Objetiva x 40

PROBIÓTICOS E PROMOÇÃO DE SAÚDE

PROBIÓTICOS E MODULAÇÃO DA MICROBIOTA

Os probióticos atuam na modulação da microbiota intestinal pela inibição da colonização desta mucosa por patógenos. Isso se deve, principalmente, pela competição por sítios de adesão, competição por nutrientes e produção de compostos antimicrobianos, tais como: ácidos orgânicos (láctico e acético), peróxido de hidrogênio e bacteriocinas (proteínas ou polipeptídios metabolicamente ativos com propriedade de ligarem-se à receptores da superfície externa de bactérias sensíveis, causando sua morte), produção de óxido nítrico (um gás com propriedades imunomoduladora e antibacteriana), produção de mucina e diminuição do pH (GUARNER; MALAGELADA, 2003; KAUR; CHOPRA; SAINI, 2002; MORAIS; JACOB, 2006; SOBKO et al., 2006). Através destes fatores ocorre ação bactericida e/ou bacteriostática sobre as bactérias patogênicas.

Segundo Cunha-Lopes et al. (2007), a associação entre glutamina e probióticos pode ter efeito sinérgico no trofismo da mucosa intestinal; a primeira age na nutrição da mucosa intestinal e nas células do sistema imunológico, e o segundo confere manutenção da microbiota intestinal equilibrada. Os prebióticos (inulina, frutooligossacarídeos, entre outros) representam importante substrato para crescimento seletivo de culturas probióticas do cólon com liberação de ácidos graxos de cadeia curta tais como ácidos acético, propiônico, butírico, entre outros (KOLIDA; TUOHY; GIBSON, 2002). Esses ácidos graxos são importante fonte de nutrição para o metabolismo normal dos colonócitos, especialmente o butirato (SARON; SGARBIERI; LERAYER, 2005). Assim sendo, os microrganismos probióticos podem contribuir com a "barreira intestinal", diminuindo a translocação bacteriana, que corresponde à migração de bactérias viáveis através da mucosa intestinal para dentro da circulação, podendo levar à septicemia e óbito (PARVEZ et al., 2006). Essa transmigração bacteriana pode ser favorecida pela atrofia da mucosa (ACAMPORA et al., 2004). Pacientes alimentadas por nutrição parenteral total (NPT), representam um grupo com susceptibilidade à atrofia

da mucosa intestinal, pois, a ausência de alimentos na luz intestinal determina suprimento insuficiente de energia aos enterócitos e colonócitos (SILVA; WAITZBERG, 2002).

Probióticos e saúde gástrica

Algumas culturas probióticas podem ser benéficas para a manutenção da saúde gástrica. Michetti (2001) sugere o emprego de *L. acidophilus* associado à antibioticoterapia no combate ao patógeno *Helicobacter pylori. H. pylori* que coloniza especificamente a mucosa gástrica, podendo levar à gastrite assintomática, gastrite crônica, úlcera péptica e/ou câncer de estômago (DUNN; COHEN; BLASER, 1997).

Cruchet et al. (2003) investigaram o consumo regular de produto contendo *L. johnsonii* La1 ou *L. paracasei* ST11 e colonização por *H. pylori* em crianças. Foi realizado um estudo clínico duplo cego, randomizado com 326 escolares com idades entre 6 e 17 anos e foi observado, primeiramente, alta prevalência de colonização por *H. pylori* (77,3%) no grupo em estudo, embora essas crianças fossem assintomáticas. O consumo regular de produto contendo La1 interferiu na colonização por *H. pylori,* na população pediátrica com alta prevalência de infecção.

Em idosos é freqüente a presença de hipocloridria e gastrite atópica devido à infecção por *H. pylori* (ZUBILLAGA et al., 2001). Para essa população, o consumo de leites fermentados contendo probióticos é especialmente recomendado.

Probióticos e saúde intestinal

Constipação Intestinal – A constipação é uma queixa comum, especialmente em idosos, atingindo cerca de 30% desta população (ANDRADE et al., 2003). Atribui-se às bifidobactérias-produção de sais orgânicos e estímulo ao peristaltismo, acelerando o trânsito intestinal e combatendo a constipação intestinal (ARUNACHALAM, 1999). O consumo de iogurte que contém bifidobactérias, além de diminuir a quantidade de substâncias putrefativas presentes nas fezes (tais como amônia), melhora o trânsito intestinal pelo aumento de volume da biomassa intestinal (ARAI; SAKAKI; SUGIMOTO, 1996; SAAD, 2006).

Diarréias – As diarréias podem ser resultantes de gastrenterites devido a agentes patogênicos bacterianos ou virais presentes no intestino delgado ou grosso que, por diferentes mecanismos de ação, levam à perda de fluidos corporais e de eletrólitos. Em adultos, o agente causador de diarréias mais freqüente é o *Clostridium difficile* e, em crianças, o rotavírus (BEZKOROVAINY, 2001). Terapia de reidratação associada à probioticoterapia são alternativas efetivas para o tratamento de diarréias (LEAHY et al., 2005). A levedura *S. boulardii* é o microrganismo probiótico mais empregado para tratar a diarréia devido ao seu mecanismo de ação, pois é eliminada após a interrupção da terapia e resiste a antibióticos. Segundo Surawicz (2003) *L. rhamnosus* GG pode ser empregado para combate da diarréia.

A "Diarréia do Viajante" atinge visitantes de áreas de risco com condições precárias de higiene. Na maioria das vezes são autolimitantes, mas causam desconforto para as pessoas acometidas. Hilton et al. (1997) realizaram um estudo com viajantes utilizando *Lactobacillus* GG, e houve uma redução de 7,4 para 3,9% na incidência da diarréia.

O uso de antibióticos de amplo espectro (ampicilina, amoxicilina, cefalosporina e clindamicina) tem conseqüências devastadoras para o balanço da microbiota (particularmente sobre as bactérias benéficas), podendo também levar à diarréia em até 20% dos pacientes (O'GRADY; GIBSON, 2005). Não se deve desconsiderar, igualmente, a possibilidade do surgimento de linhagens patogênicas de maior resistência e virulência. Com o desbalanço causado pela antibioticoterapia pode ocorrer elevação do número de *Clostridium difficile* (freqüentemente presente no cólon) e produção de duas toxinas, a enterotoxina A e a citotoxina B, que causam colite (PLUMMER et al., 2004; SURAWICZ, 2003). No estudo de Plummer et al. (2004) foi demonstrado que *B. bifidum* e *L. acidophilus* apresentam capacidade de desativar estas toxinas.

Pacientes com alimentação enteral são freqüentemente acometidos por diarréia de etiopatologia múltipla, sendo que hipoalbuminemia e uso de medicamentos estão geralmente envolvidos (SULLIVAN; NORD, 2005). O estudo duplo cego e placebo controlado de Bleichner et al. (1997) demonstrou redução significativa dos episódios de diarréia nesses pacientes pelo emprego de *S. bourlardii.*

A radioterapia tem um efeito profundo na mucosa e microecologia intestinal, alterando sua composição, permeabilidade e motilidade. Seu efeito necrosante faz com que o epitélio fique sem cobertura celular e com diminuição das vilosidades, causando diarréias intensas (FRIBERG, 1996). O consumo de probióticos ajuda a restabelecer a microbiota saprófita de tais pacientes. Urbancsek et al. (2001) avaliaram a eficácia e segurança do uso de *L. rhamnosus*, comparado com placebo, em grupo de 206 pacientes de unidades de radioterapia. Foi observada melhora estatisticamente significativa dos sintomas de diarréia e da consistência das fezes no grupo tratado.

Intolerância à lactose – A intolerância à lactose é freqüente entre a população adulta devido à redução da produção de β-galactosidase (ou lactase). Sua ocorrência também se observa em pessoas acometidas por enterites agudas ou crônicas e por ressecções intestinais (LEAHY et al., 2005). É postulado que culturas probióticas promovam melhora da digestão da lactose devido à presença ativa de β-galactosidase microbiana nos fermentos, atraso no esvaziamento gástrico - prolongando a ação residual da lactase no intestino delgado - e, ainda, redução da sensibilidade aos sintomas de má absorção (DE VRESE et al., 2001). Zubillaga et al. (2000) citam, ainda, adaptação da microbiota do cólon para metabolização de grande parte da lactose mal absorvida no intestino delgado.

Doença de Crohn – Esta patologia é caracterizada por processo inflamatório que pode acometer todo o trato gastrintestinal, trazendo outras complicações como abscessos, fístulas, etc. Tais pacientes possuem uma alteração da microbiota intestinal e o tratamento

padrão envolve o uso de dieta modificada, drogas antiinflamatórias, anticorpos monoclonais, antibióticos e, quando necessário, cirurgia (GUSLANDI et al., 2000). Guslandi et al. (2000) realizaram um estudo com pacientes utilizando culturas de *S. boulardii* e obtiveram resultados positivos no tratamento desta doença.

Retrocolite Ulcerativa – Embora as causas desta patologia inflamatória ainda não serem conhecidas existem muitas evidências de envolvimento da microbiota intestinal com a sua etiologia. A adequação do balanço microbiano pode representar uma terapia viável para seu tratamento (O'MAY; MACFARLANE, 2004).

Síndrome do Intestino Irritável – Esta desordem crônica é caracterizada pela presença de: diarréia, constipação, flatulência e dores abdominais. A causa desta síndrome é desconhecida, mas alteração de motilidade, aumento da sensibilidade intestinal, fatores psicossociais e alterações da microbiota intestinal estão relacionados. Na revisão feita por Hamilton-Miller (2001) foram apresentados trabalhos que avaliaram o uso de *L. plantarum* e *Lactobacillus* GG no tratamento desta síndrome. Sugere-se para quem deseja um aprofundamento no tema, a revisão feita por Shanahan (2004).

Bolsite – Caracterizada por inflamação da bolsa interna usada em substituição às bolsas externas de colostomia, a bolsite (ou pouchite) tem sido tratada com sucesso pelo uso coadjuvante de probióticos. No estudo de Gionchetti et al. (2003), do grupo de vinte pacientes que receberam placebo, oito tiveram bolsite. Em contraste, apenas dois pacientes do grupo de vinte pessoas que receberam formulação contendo concentração celular de 9.10^{11} UFC/g de bactérias probióticas viáveis liofilizadas desenvolveram essa inflamação.

Câncer de Cólon – O câncer de cólon corresponde à terceira causa de morte mais comum por neoplasia no mundo (GEIER; BUTLER; HOWARTH 2006). O mecanismo de ação das culturas probióticas para diminuir a exposição do hospedeiro a agentes carcinogênicos ocorre, possivelmente, por: detoxicação de carcinógenos ingeridos; alteração do ambiente intestinal diminuindo a população e/ou atividade metabólica de bactérias putrefativas; produção de compostos (exemplo ácido butírico) podendo afetar a apoptose (morte celular programada de vários tipos de células, podendo agir na regressão de tumores); produção de compostos que inibem o crescimento de células tumorais; estimulação do sistema imune que age contra a proliferação de células tumorais (PARVEZ et al., 2006).

Recomenda-se para aqueles que desejam um aprofundamento sobre o tema "prevenção do câncer de cólon por culturas probióticas", as revisões: Brady, Gallaher e Busta (2000) e Geier, Butler e Howarth (2006).

O ácido linoléico conjugado (CLA) pode ser sintetizado por bactérias probióticas a partir do ácido linoléico livre (ROSBERG-CODY et al. 2004). Esse ácido graxo apresenta, potencialmente, propriedades anticarcinogênica, imunomoduladora, anti-obesidade e antiaterogênica. No estudo de Rosberg-Cody et al. (2004), foi investigada a biossíntese de CLA por *Bifidobacterium* spp. isolados de fezes de bebês de uma unidade neonatal. Cepas

de *B. breve* converteram as maiores quantidades de ácido linoléico livre em CLA (cerca de 28% de conversão).

Segundo Arunachalam (1999), são necessários critérios científicos rigorosos nas pesquisas para não superestimar o efeito anticarcinogênico dos probióticos, visto que outros nutrientes da dieta como fibras e cálcio podem agir na prevenção desta neoplasia.

PROBIÓTICOS E SAÚDE FEMININA

Mais de 50 espécies bacterianas colonizam a vagina, formando um biofilme cuja composição muda constantemente. O gênero predominante, nesta mucosa, é *Lactobacillus*. Os microrganismos patogênicos causadores das infecções do trato urogenital são provenientes do cólon e reto e entram em contato com este biofilme, multiplicando-se. Antibióticos, espermicidas e situações de estresse, podem influenciar no equilíbrio da microbiota genital feminina, expondo as pacientes à infecções (KOOP-HOOLIHAN, 2001). Os probióticos têm sido estudados no tratamento dessas infecções, e seu principal efeito é a capacidade de aderirem e colonizarem o tecido, inibindo a sobrevivência dos agentes patogênicos. O ácido lático e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) produzido por eles possui capacidade de suprimir o crescimento de algumas espécies como *Gardnerella vaginalis* (MCLEAN; MCGROARTY, 1996), causadoras de vaginites.

Candida albicans é um dos constituintes da microbiota vaginal normal que, em hospedeiras saudáveis, apresenta multiplicação inibida, mas, em condições específicas, pode causar candidíase (OUWEHAND; SALMINEN, 1998). O estudo de um grupo de mulheres com histórico de candidíase vaginal de repetição, às quais passaram a ingerir iogurte contendo *L. acidophilus*, revelou efeito profilático deste microrganismo, resultando na diminuição da incidência desta patologia (HILTON et al., 1992).

O combate às vaginites bacterianas é extremamente importante em gestantes para prevenir parto prematuro, sendo sugerida por Reid e Bocking (2003), em alguns casos, a probioticoterapia como medida mais conveniente do que o uso de antibióticos. Reid et al. (2003), publicaram um estudo randomizado e placebo-controlado com 64 mulheres saudáveis as quais ingeriram diariamente cápsulas contendo *L. rhamnosus* GR-1 e *L. fermentum* RC-14 por 60 dias. Análises de microscopia revelaram a instalação de lactobacilos na microbiota genital das mulheres do grupo que recebeu cápsulas contendo as culturas probióticas, comparado ao grupo placebo. No grupo tratado observou-se, igualmente, baixa colonização por coliformes e leveduras.

Sugere-se duas revisões: Reid e Burton (2002) e Falagas, Betsi e Athanasiou (2007), para a ampliação dos conhecimentos sobre probióticos e prevenção de infecções do trato urogenital.

PROBIÓTICOS E IMUNIDADE

O intestino representa o maior órgão linfóide do corpo humano e é responsável por 80% da resposta imunológica. Essa ação deve-se à presença de anticorpos e várias células imunocompetentes dispersas na lâmina própria e epitélio ou organizadas em estruturas, que exercem papel fundamental na apresentação antigênica e elaboração da resposta imune a microrganismos e proteínas da dieta (MORAIS; JACOB, 2006). Estudos *in vitro* e de modelos animais e humanos sugerem que os probióticos podem estimular tanto a resposta imune não-específica quanto à específica (SAAD, 2006). Segundo Heyman e Heuvelin (2006) algumas linhagens probióticas podem estimular a resposta imunitária inata (fagócitos, citocinas), diminuíndo o curso de doenças infecciosas (como gastrenterites em crianças) e/ou aumentando a eficácia de vacinas. Paralelamente, as mesmas linhagens podem desencadear efeito anti-inflamatório em doenças intestinais, como na colite ulcerativa.

O intestino possui muco, composto por glicoproteínas, cuja principal função é a proteção do epitélio. No caso das bactérias patogênicas, elas conseguem atravessá-lo e colonizar as células epiteliais. Qualquer alteração nos componentes do muco ou em sua estrutura irá comprometer os mecanismos de defesa naturais (FIORAMONTI; THEODOROU; BUENO, 2003). No entanto, algumas linhagens de *Lactobacillus* têm o potencial de aumentar a expressão do gene de produção da mucina (proteína que ao ser hidratada dá origem ao muco), mais especificamente da MUC3, favorecendo os fatores de defesa do intestino (MACK et al, 2003).

PROBIÓTICOS E ALERGIAS

A doença atópica constitui um problema comum de saúde, provavelmente causado pela imaturidade fisiológica do sistema imune, e abrange eczema atópico, alergia a alimentos e alergia respiratória. A idéia do uso de probióticos, na prevenção primária destas doenças, é baseada no aumento da permeabilidade intestinal, aumento nas respostas mediadas pela imunoglobulina A (IgA), promoção da função da barreira intestinal e restauração da microecologia normal (KALLIOMÄKI et al., 2001). Bactérias probióticas (como *Lactobacillus* GG) promovem o mecanismo de barreira em pacientes com dermatite atópica e alergias alimentares, aliviando inflamações intestinais (ZUBILLAGA et al., 2001). Em um estudo, grupo de crianças com eczema atópico e alergia ao leite de vaca foi alimentado exclusivamente com uma formulação contendo soro do leite hidrolisado e suplementado com *Lactobacillus* GG, e apresentou melhora significativa dos sintomas clínicos e alívio da inflamação intestinal associada à alergia alimentar (MAJAMAA; ISOLAURI, 1997). Kukkonen et al. (2007) observaram associação inversa entre doença atópica e colonização do intestino por probiótico, em estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Participaram do estudo 1.223 gestantes de criança de alto risco de desenvolvimento de doenças alérgicas. As crianças receberam probióticos (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermani* JS) e prebióticos (galactooligossacarídeos).

Durante 6 meses, um grupo recebeu tratamento (n=461) e o outro recebeu placebo (n=461). Aos 2 anos de idades as crianças foram avaliadas observando-se menor incidência de eczema e eczema atópico para o grupo tratado.

Outros efeitos dos probióticos na saúde humana

Atividade antagônica para microrganismos e protozoário – No estudo de Hudault et al. (1997) foi verificado que *L. acidophilus* GG apresentou efeito antagônico para *Salmonella typhimurium* através da produção de substâncias antimicrobianas e pela redução de pH provocada pela produção de ácido lático. Yildirim e Johnson (1997) demonstraram que a bifidocina B produzida por *B. bifidum* NCFB 1454 atuou contra alguns patógenos de alimentos, entre eles *Listeria sp,* incluindo *L. monocytogenes*. No estudo de Pérez et al. (2001), o protozoário *Giardia intestinalis* sofreu inibição pela presença de *Lactobacillus johnsonii* La1.

Hipertensão Arterial – Algumas culturas probióticas, ao hidrolisarem as proteínas do leite, têm a capacidade de liberar peptídios bioativos com ação inibitória sobre a ECA (enzima conversora da angiotensina), conferindo atividade anti-hipertensiva (KOOP-HOOLIHAN, 2001). A ECA é uma das principais moléculas responsáveis pelo controle da pressão arterial devido à sua ação na formação de angiotensina II e degradação da bradicinina que é um vasodilatador (QUIRÓS et al., 2005). Alguns estudos que demonstraram produção de peptídios inibidores da ECA, na fermentação de leite por culturas probióticas, se encontram a seguir: *Lactobacillus helveticus* (LECLERC et al., 2002; SEPPO et al., 2002; PAN; LUO; TANOKURA, 2005) e *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* (ROKKA et al., 1997).

Efeito hipocolesterolêmico – Redução de 1% da concentração de colesterol sérico está associada com redução estimada em 2 a 3% do risco coronariopatias (ANDERSON; GILLILAND, 1999). O efeito hipocolesterolêmico dos probióticos é controverso e necessita de mais estudos (SCHEINBACH, 1998). Os mecanismos propostos da atividade hipocolesterolêmica das bactérias láticas são: inibição da absorção exógena de colesterol pelo intestino delgado, provavelmente pela ligação deste composto e dos ácidos biliares à parede celular bacteriana (GILLILAND; NELSON; MAXWELL, 1985); e desconjugação dos ácidos biliares por ação bacteriana, suprimindo a reabsorção deste composto (LOVEGROVE; JACKSON, 2003; WALKER; GILLILAND, 1993). A reação de desconjugação libera aminoácidos no meio e ácidos biliares que reduzem a absorção de colesterol pelo aumento da excreção fecal destes (LOVEGROVE; JACKSON, 2003). Outra teoria é a de que as bactérias probióticas fermentam os carboidratos não-digeríveis provenientes dos alimentos, e os ácidos graxos liberados causam diminuição da concentração dos lipídios sangüíneos pela inibição da síntese de colesterol hepático e/ou da redistribuição do colesterol do plasma para o fígado (PEREIRA; GIBSON, 2002). *L. acidophilus* tem sido a cultura probiótica mais estudada quanto ao seu potencial de redução do colesterol (ROOS; KATAN, 2000).

Encefalopatia hepática – A fisiopatologia da encefalopatia hepática é pouco conhecida, mas a toxicidade neurológica da amônia produzida por algumas bactérias intestinais é um dos mecanismos envolvidos. A atividade enzimática da urease foi medida nas fezes de pacientes com esta patologia, e foi mais baixa em pacientes tratados com *L. acidophilus* e lactulose, comparativamente aos pacientes tratados com lactulose e neomicina (VANDERHOOF et al., 1999). No artigo de Bongaerts, Severijnen e Timmerman (2005) é sugerido o uso das seguintes culturas para o tratamento de encefalopatia hepática: *L. casei, L. rhamnosus, L. plantarum, L. bifermentans, L. fermentum.* Existem poucos estudos sobre probióticos e tratamento desta patologia. Esse tema precisa ser melhor explorado para verificar a aplicação clínica destas culturas, bem como o uso de prebióticos, para benefício dos pacientes hepatopatas.

Saúde oral – Algumas culturas probióticas têm sido avaliadas com sucesso na inibição de certas espécies bacterianas associadas à cárie, como *Streptococcus muthans* e *S. sobrinus.* Çaglar, Kargul e Tanboga (2005) apresentam uma revisão sobre o tema.

ASPECTOS DE SEGURANÇA DOS PROBIÓTICOS

Embora os probióticos sejam reconhecidos como seguros para o consumo humano existem relatados na literatura de endocardite causada por tais culturas (LAND et al., 2005; SALMINEN et al., 2002). Esses casos ocorreram em geral entre pessoas predisponentes, que apresentavam imunossupressão, anomalias valvulares ou presença de catéteres. Husni et al. (1997) apresentam uma revisão de 45 casos de bacteremia e endocardite causadas por lactobacilos. Outro problema com referência à inclusão de bactérias viáveis na dieta humana, ou na forma de medicamento, é a possibilidade das linhagens portarem genes de resistência a antibióticos os quais podem ser transferidos para a microbiota normal do hospedeiro (O'GRADY; GIBSON, 2005).

Pacientes de risco (imunodeprimidos, com anomalias valvulares ou presença de cateteres) não devem consumir produtos que contenham culturas probióticas. Ressalta-se, no entanto, que os casos de infecções causadas por probiótico são extremamente raras. Ainda assim, é necessário assegurar que cada linhagem foi suficientemente avaliada quanto aos critérios de segurança para consumo por humanos antes de serem aplicadas em alimentos ou na forma de medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal apresenta diversas repercussões na saúde global do indivíduo. O consumo de microrganismos probióticos pode agir restabelecendo o equilíbrio da microbiota intestinal perdido por inúmeros fatores endógenos e ambientais. Decorridos cem anos da primeira publicação sobre o tema, inúmeros estudos têm comprovado que a promoção de saúde aos consumidores regulares de alimentos contendo bioculturas ativas e em quantidades terapêuticas. Os probióticos podem agir de forma local ou mesmo sistêmica, ou seja, podem ultrapassar os limites de ação apenas sobre o trato gastrintestinal. Novos estudos são recomendados, especialmente para elucidar os mecanismos de ação ainda desconhecidos.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

ACAMPORA, A. J.; ORTELLADO, D. K.; CARVALHO, R. O M.; SERAFIM, J. D. M.; FARIAS, D. C.; TRAMONTE, R. Atrofia mucosa/translocação bacteriana na sepse experimental em ratos Wistar. *Acta Cirurgica Brasileira,* v. 19, n. 5, p. 478-486, 2004.

ANDERSON, J. W. M. D.; GILLILAND, S. E. Effect of fermented milk (yogurt) containing *lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 43-50, 1999.

ANDRADE, M. A.; SILVA, M. V. S.; MENDONÇA, S.; FREITAS, O. Assistência farmacêutica frente à obstipação intestinal no idoso. *Infarma,* v.15, n. 9-10, p. 64-69, 2003.

ANTUNES, A. E. C.; MARASCA, E. T. G.; MORENO, I.; DOURADO, F. M.; RODRIGUES, L. G.; LERAYER, A. L. S. Desenvolvimento de *buttermilk* probiótico. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, v. 27, n. 1, p. 83-90, 2007.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Alimentos com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde, Novos Alimentos/ Ingredientes, Substâncias Bioativas e Probióticos*, 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm>. Acesso em: 15 ago. 2007.

ARAI, O.; SAKAKI, M.; SUGIMOTO, T. Effectiveness of yogurt incorporated with enteric bifidobacteria. *Food Industry*, v. 39, n. 6, p.53-58, 1996.

ARUNACHALAM, K. D. Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology. *Nutrition Research,* v. 19, n. 10, p.1559-1597, 1999.

BEZKOROVAINY, A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, p. S399-S403, 2001. Supplement.

BLEICHNER, G.; BLEHAUT, H.; MENTEC, H.; MOYSE, D. Saccharomyces bourlardii prevents diarrhoa in critically ill tube-fed patients, a multicenter randomized, double blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Medicine,* v. 23, n. 5, p. 517-523, 1997.

BONGAERTS, G.; SEVERIJNEN, R., TIMMERMAN, H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses*, v. 64, n. 1, p. 64-68, 2005.

BOTELHO, L. *Isolamento e identificação de Lactobacilos e Bifidobactérias em alimentos probióticos disponíveis no mercado brasileiro.* 2005. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

BOUHNIK, Y.; POCHART, P.; MARTEAU, P.; ARLET, G.; GODEREL, I.; RAMBAUD, J. C. Fecal recovery in humans of viable of *Bifidobacterium* sp ingested in fermented milk. *Gastroenterology*, v. 102, n. 3, p. 875-878, 1992.

BRADY, L. J.; GALLAHER, D. D.; BUSTA, F. F. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *The American Society for Nutritional Sciences,* v. 130, p. S410-S414, 2000. Supplement.

ÇAGLAR, E.; KARGUL, B.; TANBOGA, I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Diseases,* v. 11, n. 3, p. 131-137, 2005.

COLLINGNON, A.; BUTEL, M. J. Établissement et composition de la flore microbienne intestinale. In: RAMBAUD, J. C. et al. (Ed.). *Flore microbienne intestinale.* Montroug: John Libbey, 2004. p. 19-35.

CRUCHET, S.; OBREGON, M. C.; SALAZAR, G.; DIAZ, E.; GOTTELAND, M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnosonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition*, v. 19, n. 9, p. 716-721, 2003.

CUNHA-LOPES, W. M.; AGUIAR-NASCIMENTO, J. E.; DOCK-NASCIMENTO, D.; SILVA, M. H. G. G.; SILVA, V.A.T. Associação de glutamina e probióticos no trofismo mucoso do cólon na peritonite experimental. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 34, n. 1, p. 48-53, 2007.

DE VRESE, M.; STEGELMANN, A.; RICHTER, B.; FENSELAU, S.; LAUE, C.; SCHREZENMEIR, J. Probiotic – compensation for lactose insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, n. 2, p. S421-S429, 2001. Supplement.

DUNN, B. E.; COHEN, H.; BLASER, M. Helicobacter pylori. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n. 4, p. 720-741, 1997.

FALAGAS, M. E.; BETSI, G. I.; ATHANASIOU, S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 13, n. 7, p. 657-664, 2007.

FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.

FIORAMONTI, J.; THEODOROU, V.; BUENO, L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology. *Best Pratice & Research Clinical Gastroenterology,* v. 17, n. 5, p. 711-724, 2003.

FRIBERG, L. G. Effects of irradiation on the small intestine of the rat. *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 70, p. 347-58, 1996.

GEIER, M. S.; BUTLER, R. N.; HOWARTH, G. S. probiotics, prebiotics and symbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biology and Therpy*, v. 5, n. 10, p. 1265-1269, 2006.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995.

GILLILAND, S. E.; NELSON, C. R; MAXWELL, C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus. Applied and Environmental Microbiology*; v. 49, n. 2, p. 377-381, 1985.

GILLILAND, S. E.; REILLY, S. S.; KIM, G. B.; KIM, H. S. Viability during storage of selected probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a yogurt-like product. *Journal of Food Science,* v. 67, n. 8, p. 3091-3095, 2002.

GIONCHETTI, P.; RIZZELO, F.; HELWIG, V.; VENTURINI, A.; LAMMERS, K. M.; BRIGIDI, P.; VITALLI, B.; POGGLIOLI, G.; MIGLIOLI, M.; CAMPIERI, M. Profilaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology,* v. 124, p.1202-1209, 2003.

GOMES, A. M. P.; MALCATA, F. X. *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Science and Technology,* v.10, n.4, p.139-157, 1999.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*, v. 361, n. 9356, p. 512-519, 2003.

GUSLANDI, M.; MEZZI, G.; SORGHI, M.; TESTONI, P. A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn´s disease. *Digestive Diseases and Science,* v. 45, n. 7, p.S1462-S1464, 2000. Supplement.

HAMILTON-MILLER, J. M. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of clinical trials. *Microbial Ecology in Health and Disease,* v. 13, n. 4, p. 212-216, 2001.

HELLER, K. J. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. *American Journal of Clinical Nutrition,* v. 73, n. 2, p. S374-S379, 2001. Supplement.

HEYMAN, M.; HEUVELIN, E. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique: le paradoxe. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, v. 20, p. 85-94, 2006.

HILTON, E.; ISENBER, H. D.; ALPERSTEIN, P.; FRANCE, K.; BOEENSTEIN, M. T. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Annals of Internal Medicine,* v. 116, n. 5, p. 353-357, 1992.

HILTON, E.; KOLAKOWSKI, P.; SINGER, C.; SMITH, M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *Journal of Travel Medicine*, v. 4, n. 1, p. 41-43, 1997.

HOLT, J. G.; KRIEG, P. H. A. *Bergey´s manual of determinative bacteriology.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1994. 787 p.

HOLZAPFEL, W. H.; HABERER, P.; SNEL, J.; SCHILLINGER, U.; HUISINTVELD, J. H. Overview of gut flora and probiotics. *International Journal of Food Microbiology*; v. 41, n. 2, p. 85-101, 1998.

HUDAULT, S.; LIEVIN, V.; BERNET, CAMARD, M. F.; SERVIN, A. L. Antagonistic activity exerted in vitro and in vivo by *Lactobacillus casei* (Strain GG) against *Salmonella typhimurium* C5 infection. *Applied and Environmental Microbiology,* v. 63, n. 2, p. 513-518, 1997.

HUSNI, R. N.; GORDON, S. M.; WASHINGTON, J. A.; LONGWORTH, D. L. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: a review of 45 cases. *Clinical Infection Diseases*, v. 25, n. 5, p. 1048-1055, 1997.

KAUR, I. P.; CHOPRA, K.; SAINI, A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 15, n. 1, p.1-91, 2002.

KALLIOMÄKI, M.; SALMINEN, S.; ARVILOMMI, H.; KERO, P.; KOSKINEN, P.; ISOLAURI, E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet,* v. 357, n. 9262, p. 1076-1079, 2001.

KOLIDA, S.; TUOHY, K.; GIBSON, G. R. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition,* v. 87, p. S193-S197, 2002. Supplement.

KOOP-HOOLIHAN, L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *Journal of the American Dietetics Association*, v. 101, n. 2, p. 229-238, 2001.

KUKKONEN, K.; SAVILANTI, E.; HAAHTELA, T.; JUNTUNEN-BACKMAN, K.; KORPELA, R.; POUSSA, T.; TUURE, T.; KUITUNEN, M. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* v. 119, n. 1, p. 192-198, 2007.

LAND, M. H., ROUSTER-STEVENS, K., WOODS, C. R., CANNON, M. L. CNOTA, J., SHETTY, A. K. Lactobacillus sepsis associated with probiotic theraphy. *Pediatrics*. v. 115, n. 1, p. 178-181, 2005.

LEAHY, S. S.; HIGGINS, D. G.; FITZGERALD, G. F.; SINDEREN, D. van. Getting better with bifidobacteria. *Journal of Applied Microbiology,* v. 98, n. 6, p. 1303-1315, 2005.

LECLERC, P. L.; GAUTHIER, S. F.; BACHELARD, H.; SANTURE, M.; ROY, D. Antihypertensive activity of casein-enriched milk fermented by *Lactobacillus helveticus*. *International Dairy Journal*, v. 12, n. 12, p. 995-1004, 2002.

LILLY, D. M.; STILLWELL, R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*, v. 147, p. 747-748, 1965.

LOVEGROVE, J.; JACKSON, K. Coronary heart disease. In: MATTILA-SANDHOLM T.; SAARELA, M. (Ed.). *Functional dairy products*. Boca Raton: New York, 2003.

MACK, D. R.; AHRNE, S.; HYDE, L.; WEI, S.; HOLLINGSWORTH, M. A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, v. 52, n. 6, p. 827-833, 2003.

MAJAMAA, H.; ISOLAURI, E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *The Journal Allergy and Clinical Immunology*, v. 99, n. 2, p.179-185, 1997.

MCLEAN, N. W.; MCGROARTY, J. A. Growth inhibition of metronidazole-susceptble and metronidazole-resistant strains of *Gardnerella vaginalis* by lactobacilli in vitro. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 62, n. 3, p. 1089-1092, 1996.

MARTEAU, P.; CUILLERIER, E.; MEANCE, S.; GERHARDT, M. F.; MYARA, A.; BOUVIER, M.; BOULEY, C.; TONDU, F.; BOMMELAER, G.; GRIMAUD, J. C. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 16, n. 3, p. 587-593, 2002.

MICHETTI, P. *Lactobacilli* for the management of *Helicobacter pylori*. *Nutrition*, v. 17, n. 3, p. 268-269, 2001.

MORAIS, M. B.; JACOB, C. M. A. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. *Jornal de Pediatria,* v. 82, n. 5, p. S289-S196. 2006. Suplemento.

NYMAN, M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*, v. 87, p. S163-168. 2002. Suplement.

O'GRADY, B.; GIBSON, G. R. Microbiota of human gut. In: TAMIME, A. Y. (Ed.). *Probiotic dairy products*. Oxford: Blackwell, 2005. p. 1-15.

O´MAY, G. A.; MACFARLANE, G. T. Health claims associated with probiotics. In: TAMIME, A. (Ed.). *Probiotic dairy products*. Victoria: Blackwell, 2004. p. 138-166.

OUWEHAND, A. C.; SALMINEN, S. J. The health effects of cultured milk products with viable and non-viable bacteria. *International Dairy Journal,* v. 8, n. 9, p. 749-758, 1998.

PAN, D.; LUO, Y.; TANOKURA, M. Antihypertensive peptide from skimmed milk hydrolysate digested by cell-free extract of *Lactobacillus helveticus* JCM1004. *Food Chemistry,* v. 91, n. 1, p. 123-129, 2005.

PARRACHO, H.; McCARTNEY, A. L.; GIBSON, G. R. Probiotic and prebiotics in infant nutrition. *Proceeding of the Nutrition Society*, v. 66, n. 3, p. 405-411, 2007.

PARVEZ, S.; MALIK, K. A.; KANG, S. Ah.; KIM, H. Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*, v. 100, n. 6, p. 1171-1185, 2006.

PEREIRA, D. I. A.; GIBSON, G. R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology,* v. 37, n. 4, p. 259-281, 2002.

PÉREZ, P. F.; MINNAARD, J.; ROUVET, M.; KAVABENHANS, C.; BRASSART, D.; DE ANTONI, G. L.; SCHIFFRIN, E. J. Inhibition of *Giardia intestinalis* by extracellular factos from lactobacilli: an in vitro study. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 67, n. 11, p. 5037-5042, 2001.

PLUMMER, S.; WEAVER, M. A.; HARRIS, J. C.; DEE, P.; HUNTER, J. *Clostridium difficile* pilot study: effect of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol.*, v. 7, n. 1, p. 59-62, 2004.

QUIRÓS, A; HERNÁNDEZ-LEDESMA, B.; RAMOS, M.; AMIGO, L.; RECIO, I. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of peptides derived form caprine kefir. *Journal of Dairy Science*, v. 88, n. 10, p. 3480-3487, 2005.

REID, G.; BURTON, J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes and Infection*, v. 4, n. 3, p. 319-324, 2002.

REID, G. R.; BOCKING, A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynnecology*, v. 189, n. 4, p. 1202-1208, 2003.

REID, G.; CHARBONNEAU, D.; ERB, J.; KOCHANOWSKI, B.; BEVERMAN, D.; POEHNER, R.; BRUCE, A. W. Oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, v. 35, n. 2, p. 131-134, 2003.

ROBERFROID, M. B. Concecepts in functional foods:the case of inulin and oligofructose. *Journal of Nutrition.* v. 129, p. S1398-S1401, 1999. Suplemento.

ROKKA, T.; SYVÃOJA, E. L.; TUOMINEN, J.; KORHONEN, H. Release of bioactive peptides by enzymatic proteolysis of *lactobacillus* GG fermented milk. *Milchwissenschaft*, v. 52, n. 12, p. 675-678, 1997.

ROSBERG-CODY, E.; ROSS, R. P.; HUSSEY, S.; RYAN, C. A.; MURPHY, B. P.; FITZGERALD, G. F.; DEVERY, R.; STANTON, C. Mining the microbiota of the neonatal gastrintestinal tract for conjugated linoleic acid-producing bifido bacteria. *Applied and Environmental Microbiology,* v. 70, n. 8, p. 4635-4641, 2004.

ROOS, N. M.; KATAN, M. B. Effect of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *American Journal of Clinical Nutrition,* v. 71, n. 2, p. 405-411, 2000.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 1, p.1-16, 2006.

SAARELA, M.; MOGENSEN, G.; FONDEN, R.; HATTO, J.; MATTILA SANDHOLM, T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of Biotechnology*, v. 84, n. 3, p.197-15, 2000.

SAAVEDRA, J. M.; TSCHERNIA, A. Human studies with probiotics and prebiotics:clinical implications. *British Journal of Nutrition*, v. 87, p. S241-S246, 2002. Supplement.

SALMINEN, M. K.; TYNKKYNEN, S.; RAUTELIN, H.; SAXELIN, M.; VAARA, M.; RUUTU, P.; SARNA, S.; VALTONEN, V.; JARVINEN, A. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *lactobacillus rhamnosus* GG in Filand. *Clinical Infectious Diseases*, v. 35, n. 10, p. 1155-1160, 2002.

SAMONA, A.; ROBINSON, R. K. Effect of yogurt cultures on the survival of bifidobacteria in fermented milks. *Journal of the Society of Dairy Technology*, v. 47, n. 2, p. 58-60, 1994.

SARON, M. L. G.; SGARBIERI, V. C.; LERAYER, A. L. S. Prebióticos: efeitos benéficos à saúde humana. *Nutrire*, v. 30, p. 117-130, 2005.

SCHEINBACH, S. Probiotics: functionality and commercial status. *Biotechnology Advances*, v. 16, n. 3, p. 581-608, 1998.

SEPPO, L.; KEROJOKI, O.; SUOMALAINEN, T; KORPELA, R. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16 H fermented milk on hypertension – a pilot study on humans. *Milchwissenschaft,* v. 57, n. 3, p. 124-127, 2002.

SHAH, N. P. Bifidobacteria: characteristics and potential for application in fermented milk products. *Milchwissneschaft*, v. 52, p. 1, p. 16-21, 1997.

SHANAHAN, F. Probiotics in inflammatory bowel disease – therapeutic rationale and role. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 6, p. 809-818, 2004.

SILVA, M. L. T.; WAITZBERG, D. L. Complicações da nutrição parenteral total. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 855-861.

SOBKO, T.; HUANG, L.; MIDUEDT, T.; NORIN, E.; GUSTAFSSON, L. E.; NORMAN, M.; JANSSON, E. A.; LUNDBERG, J. O. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 41, n. 6, p. 985-991, 2006.

SULLIVAN, A; NORD, C. E. Probiotics and gastrointestinal diseases. *Journal of Internal Medicine*, v. 257, n. 1, p. 78-92, 2005.

SURAWICZ, C. M. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology,* v. 17, n. 5, p.775-783, 2003.

TAMIME, A. Y.; MARSHALL, V.; ROBINSON, R. Microbiological and technological aspects of milks fermented by bifidobacteria. *Journal of Dairy Research*, v. 62, n. 1, p.151-187, 1995.

URBANCSEK, H.; KAZAR, T.; MEZES, I.; NEUMANN, K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiophilus , in patients with radiation-induced diarrhoea. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology,* v. 13, n. 4, p. 391-396, 2001.

VANDERHOOF, J. A.; WHITNEY, D. B.; ANTONSON, D. L.; HANNER, T. L.; LUPPO, J. V.; YOUNG, R. J. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics*, v. 135, n. 5, p. 564-568, 1999.

WALKER, D. K., GILLILAND, S. E. Relationship among bile tolerance, bile salt deconjugation, and assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Dairy Science*, v. 76, n. 4, p. 956-961, 1993.

WOODMANSEY, E. J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*, v. 102, n. 5, p. 1178-1186, 2007.

YILDIRIM, Z.; JOHNSON, M. Characterization and antimicrobial spectrum of bifidocin B, a bacteriocin produced by *Bifidobacterium bifidum* NCFB 1454. *Journal of Food Protection,* v. 61, n. 1, p 47-51, 1998.

ZOETENDAL, E. G.; AKKERMANS, A. D. L.; AKKERMANS van VLIET, W. M.; VISSER, J. A. G. M.; VOS, W. M. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrintestinal tract. *Microbial Ecology Health Disease*, v. 13, n. 3, p.129-134, 2001.

ZUBILLAGA, M.; WEILL, R.; POSTAIRE, E.; GOLDMAN, C.; CARO, R.; BOCCIO, J. Effect of probiotic and functional foods and their use in different diseases. *Nutrition Research*, v. 21, n. 3, p. 569-579, 2001.

Recebido para publicação em 20/04/07.
Aprovado em 05/11/07.