

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

O Uso de Probióticos na Saúde Humana

Alexandra Mendes

Orientadora: Dra. Patrícia Padrão

Monografia

Porto, 2009

Dedicatória:

Aos meus Pais

Índice

Dedicatória		i
Índice		ii
Lista de Abreviaturas		iv
Resumo em Português		v
Palavras-chave em Português		v
Resumo em Inglês		vi
Palavras-chave em Inglês		vi
1 Introdução		1
2 Efeitos Intestinais		3
2.1. Diarreia		3
2.2. Intolerância à Lactose		9
2.3. Doença Inflamatória Intestinal		11
2.3.1. Doença de Crohn		12
2.3.2. Colite Ulcerativa		13
2.3.3. “Pouchitis”		13
2.3.4. Cancro do Cólon		14
3 Doenças Extraintestinais		14
3.1. Doenças Orais		14
3.2. Infecções do estômago por <i>Helicobacter pylori</i>		16
3.3. Pancreatite		17
3.4. Cirurgia abdominal		20
3.5. Cálculos Renais		20
3.6. Infecções Urogenitais		21
3.7. Imunologia Clínica		25

3.7.1. Alergia.....	25
3.7.2. Vacinação.....	27
3.8. Diminuição do Colesterol.....	29
3.9. Infecções das vias aéreas superiores.....	29
4. Conclusão.....	31
Referências Bibliográficas.....	34

Lista de Abreviaturas

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Média

CU – Colite Ulcerativa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Intestinal Inflamatória

IgA – Imunoglobulinas A

IgE – Imunoglobulinas E

LAB – Bactéria produtora de Ácido Láctico

TGF- β – Factor de Crescimento Transformador Beta

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral Alfa

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

OMS – Organização Mundial de Saúde

Resumo em Português

Os probióticos são microrganismos não patogênicos que, quando ingeridos, exercem um efeito positivo na saúde e fisiologia do hospedeiro. Esta monografia pretende resumir e comentar as evidências existentes dos efeitos dos probióticos em várias situações clínicas. As situações clínicas estudadas dividem-se em dois subgrupos: doenças intestinais e doenças extra-intestinais. Estes produtos apresentaram efeitos positivos em casos de intolerância à lactose; diarreia associada a antibióticos; diarreias durante a terapia para a erradicação de *H. pylori*; pancreatite; dermatite atópica e infecções das vias aéreas superiores. Por outro lado são ineficazes em diarreia associada a intolerância à lactose; diarreia infecciosa grave; diarreia associada a alimentação entérica; doença de Crohn; erradicação de infecções estabelecidas de *H. pylori*; e diminuição do colesterol. Ainda não está cientificamente provado o seu uso em casos de diarreia associada a quimioterapia e radioterapia; diarreia associada a infecções por vírus e bactérias; diarreia desidratante grave; cálculos renais; cancro do cólon e patologias orais.

São necessários mais estudos para comprovar a eficácia dos probióticos.

Palavras-Chave em Português

Probióticos, Doenças Intestinais; Doenças Extra-Intestinais.

Resumo em Inglês

Probiotics are nonpathogenic microorganisms which, when ingested, exert a positive effect on health and physiology of the host. This monograph pretends to summarize and comment the existing evidences of the probiotics' effects in several clinical situations. The clinical conditions studied are divided in two subgroups: the intestinal diseases and the extra-intestinal diseases. These products show positive effects on lactose intolerance, antibiotic-associated diarrhea, *H. pylory* eradication associated diarrhea, pancreatitis, atopic dermatitis and airway infections. On the other hand, they have no effect in lactose intolerance-associated diarrhea, diarrhea in tube-fed, Crohn's disease, stomach infection with *H. pylory* and lowering cholesterol. It is not scientifically proved their efficacy in chemotherapy and radiotherapy-associated diarrhea, diarrhea caused by viral or bacterial infection, kidney stones, colon cancer and oral diseases.

More studies are necessary to determine the efficacy of probiotics.

Palavras-Chave em Inglês

Probiotics, Intestinal Diseases; Extra-Intestinal Diseases.

1. Introdução

Existe actualmente uma grande variedade de probióticos disponíveis no mercado. A sua grande procura deve-se à preocupação crescente das pessoas pelo bem-estar e pela saúde, acreditando que estes produtos podem ajudar de alguma maneira na melhoria destas condições.

Probiótico é uma palavra que deriva do latim e grego e significa “pró vida” ou para a vida, e existem várias definições desde que foi descoberta há 50 anos atrás.⁽¹⁾ O consenso mais recente define probióticos como sendo “microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas, conferem um efeito fisiologicamente benéfico ao hospedeiro”.⁽²⁾

Probióticos são bactérias da flora intestinal humana normal, por exemplo, lactobacilos e bifidobactérias, que produzem como produtos finais do metabolismo lactato e ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o acetato e butirato.

Algumas estirpes específicas de probióticos (por exemplo, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus casei shirota* e *Lactobacillus johnsonii* La1), têm efeitos clínicos bem definidos e provados para o tratamento e/ou prevenção de doenças de origem intestinal e extra-intestinal. Recentemente, estes efeitos têm sido extensivamente revistos.^(3, 4)

O uso deliberado de bactérias produtoras de ácido láctico (denominadas de LAB) por razões de saúde, foi iniciado por Metchnikoff nos inícios do século XX como um possível antídoto para o processo de envelhecimento. Segundo este, o efeito devia-se a toxinas produzidas por bactérias intestinais putrefactas (isto é, não LAB).⁽⁵⁾

Hoje em dia, os probióticos são familiares ao público como componentes de bioiogurtes e suplementos alimentares, estando amplamente disponíveis.⁽⁶⁾

Existem vários critérios para seleccionar estirpes de probióticos. Um probiótico eficiente deve ser não patogénico e não tóxico, e exercer um efeito benéfico no hospedeiro. Além disso, deve: ser capaz de sobreviver à passagem do tracto gastrointestinal, particularmente às condições ambientais adversas no estômago e intestino delgado humano (por exemplo, ácido gástrico, ácido biliar e enzimas digestivas), e competir com um ambiente altamente diverso e competitivo apresentado pela microflora intestinal humana^(7, 8); aderir às células epiteliais intestinais (aumentar a resistência no intestino)⁽⁹⁾; produzir substâncias antimicrobianas para os agentes patogénicos; manter-se viável durante o armazenamento e uso; ter boas propriedades sensoriais; e ser isolado das mesmas espécies em que o uso é pretendido.^(10, 11)

Tem sido sugerido que para um microrganismo probiótico ter efeito na presença da microflora intestinal humana, deve ser ingerido numa dose diária de $\geq 10^7$ unidades formadoras de colónias (UFC) /ml.⁽¹²⁾ Contudo, a quantidade necessária pode ser dependente da estirpe, do alvo ou ser específica de certos resultados ou aplicações de saúde.⁽¹³⁾

O objectivo deste trabalho é analisar a evidência científica existente sobre os efeitos dos probióticos na saúde humana e no bem-estar e averiguar se existirão vantagens em usá-los na prática clínica. Uma vez que os probióticos podem actuar a nível intestinal (e aí os seus efeitos são mais óbvios), e a nível extra-intestinal, na análise, subdividimos os efeitos destes compostos na saúde, em intestinais e extra-intestinais.

2. Efeitos Intestinais

2.1. Diarreia

O uso de microrganismos probióticos para a prevenção ou terapia de complicações gastrointestinais é uma medida óbvia e talvez a aplicação mais usual dos probióticos, pelo facto da maioria dos efeitos de saúde que lhes são atribuídos serem directa ou indirectamente (isto é, mediados pelo sistema imune) relacionados com o tracto gastrointestinal. Os mecanismos e a eficácia do efeito dos probióticos normalmente dependem das interacções com a microflora específica do hospedeiro ou com as células imunocompetentes da mucosa intestinal. ⁽¹⁴⁾

-Prevenção de diarreia infecciosa em crianças e adultos saudáveis

A diarreia aguda por infecções virais (principalmente por rotavírus) ou bacterianas é ainda um grande problema de saúde pelo mundo inteiro e uma frequente causa de morte. A protecção pelas bactérias probióticas com propriedades imuno-estimulatórias ou alívio dos sintomas e diminuição de infecções agudas são provavelmente os efeitos dos probióticos mais bem documentados. ⁽¹⁴⁾

Efeitos benéficos, como diminuição da frequência de infecções, diminuição da duração de episódios, menor libertação de rotavírus ou promoção da resposta imune sistémica ou local, e aumento na produção de anticorpos específicos para o rotavírus, foram demonstrados para vários probióticos alimentares (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. casei shirota*, *L. reuteri*, *L. acidophilus* spec, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* BB-12, e outros) ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ e não alimentares (*E. coli*, *Enterococcus faecium* SF68,

Saccharomyces boulardii).⁽¹⁹⁻²¹⁾ Em vários estudos, os probióticos eram administrados em preparações não alimentares, por exemplo, como pó ou suspenso em soluções orais de rehidratação.⁽²²⁾ A maior parte dos estudos que demonstram os efeitos positivos na prevenção e alívio de diarreia infecciosa nas populações humanas saudáveis foram feitos em crianças.

As crianças mais novas podem ter particularmente uma melhor resposta aos probióticos, já que o seu sistema imune ainda é muito imaturo e é maior a simplicidade da sua microflora intestinal comparada com a dos adultos. Crianças malnutridas ou crianças que frequentem creches estão expostas a um maior risco de infecções do tracto respiratório e do tracto gastrointestinal, que podem ser reduzidas pelo consumo de lacticínios com probióticos ou fórmulas de leite suplementadas com bactérias probióticas.⁽²³⁾

A administração de *L. rhamnosus* GG ou de placebo a 204 crianças malnutridas (6 – 24 meses de idade) foi associada com uma incidência significativamente menor de diarreia nas crianças tratadas, comparando com o grupo placebo.⁽²⁴⁾

Num estudo experimental, foram estudadas 287 crianças em creches (idade média \pm DP = 18,9 \pm 6 meses), a quem foi administrado leite gelificado não fermentado, ou iogurte convencional ou um iogurte probiótico contendo 10^8 UFC/dia da espécie *L. casei*. O iogurte convencional baixou a duração média de diarreia de 8 dias para 5 dias, e o produto probiótico baixou para 4,3 dias. A incidência da diarreia não foi diferente nos dois grupos.⁽²⁵⁾

Este estudo foi expandido para um ensaio clínico randomizado e controlado com um total de 928 crianças (6 – 24 meses de idade). Durante a administração de leite fermentado com *L. casei* (diariamente por 2 meses),

observou-se uma menor frequência de diarreia, comparando com a administração do iogurte convencional (15,9 vs. 22, 0%).⁽²⁶⁾

Quando crianças saudáveis (4 – 10 meses de idade) das creches foram alimentadas com fórmulas lácteas sem bactérias ou com uma fórmula em pó com 10^7 UFC/g de *B. lactis* BB12 ou *L. reuteri* SD2112, respectivamente, durante um período de 2 Invernos e 2 Verões, foi observada uma redução significativa dos episódios de diarreia nos grupos de *L. reuteri* e *B. lactis*, comparando com os controlos. A redução de dias com febre ou com doenças respiratórias foi apenas observada no grupo *L. reuteri*.⁽²⁷⁾

Existem claramente menos estudos que mostrem os efeitos preventivos dos probióticos na diarreia e outras queixas gastrointestinais em adultos saudáveis. A administração de leites fermentados com probióticos, como o *L. rhamnosus* GG, CRL438 ou LA5 mais *B. lactis* BB12 mais *S. termophilus* em adultos saudáveis (20 – 65 anos de idade), reduziu significativamente a gravidade e frequência de episódios ocasionais de diarreia, dor abdominal, inchaço, e flatulência, comparando com o leite quimicamente acidificado sem bactérias.⁽²⁸⁾ Mesmo assim, noutro estudo, a frequência e a duração de diarreia diminuiu não significativamente após o consumo de iogurtes probióticos com *L. casei* comparando com iogurte sem probióticos.⁽²⁹⁾

No geral, há evidências de que algumas estirpes de probióticos são eficazes na prevenção de diarreia infecciosa em adultos saudáveis.⁽³⁰⁾ Os dados de uma meta-análise recente sugerem uma redução significativa do risco de diarreia aguda entre crianças e adultos, da diarreia do viajante, e de diarreia aguda por várias causas. Todos os microrganismos testados mostraram efeitos semelhantes, usados sozinhos ou de forma combinada.⁽¹⁴⁾

-Tratamento de diarreia infecciosa usando probióticos

A maioria dos tratamentos, bem sucedidos, de diarreia infecciosa por microrganismos probióticos foi realizada em crianças. A análise de alguns estudos sobre diarreia aguda em crianças saudáveis mostrou uma redução média na duração dos episódios e na frequência de fezes em grupos que receberam probióticos, principalmente lactobacilos. ⁽³¹⁾

Todavia, foi descoberto que as estirpes de *L. rhamnosus* eram eficientes apenas no tratamento da diarreia induzida por rotavírus em crianças, mas não no tratamento de diarreia de outra etiologia. ⁽³²⁾ Noutros ensaios clínicos realizados em crianças, o *L. rhamnosus* GG foi ineficaz nas infecções por rotavírus nosocomiais ⁽³³⁾ e em diarreia severa desidratante. ⁽³⁴⁾

De acordo com uma revisão recente, os efeitos terapêuticos dos probióticos nas crianças com diarreia aguda parecem ser (i) moderados; (ii) dependentes da estirpe (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *B. lactis* BB12) e (iii) dependentes da dose; (iv) mais evidentes quando os probióticos são aplicados o mais cedo possível durante o episódio, e (v) significantes apenas na diarreia aquosa, mas não na diarreia bacteriana invasiva. ⁽³⁵⁾

Muitos menos estudos foram efectuados em adultos saudáveis. Uma meta-análise de 23 estudos randomizados e controlados em adultos e crianças usando um total de 1917 sujeitos concluiu que os probióticos reduzem a duração média dos episódios de diarreia por 30,5 horas e parecem ser adjuvantes úteis na terapia de rehidratação no tratamento de diarreia infecciosa aguda. ⁽³⁶⁾

-Prevenção da diarreia causada por tratamento com antibióticos

O distúrbio ou destruição da microflora endógena pelo tratamento com antibióticos, assim como um crescimento excessivo subsequente de bactérias normalmente inofensivas, levam por vezes à diarreia e sintomas relacionados com a produção de toxinas. A diarreia associada a antibióticos é um problema clínico comum, ocorrendo em 25-30% de pacientes sendo 25% dos casos causados por *Clostridium difficile*.⁽¹⁴⁾

É muito importante testar possíveis aplicações clínicas dos microrganismos probióticos seleccionados (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12, SF68, *S. boulardii*, estirpes de *L. reuteri* e *L. acidophilus*) e probióticos de múltiplas estirpes (Lactinex, VSL#3) para reduzir o uso de antibióticos e prevenir ou tratar os efeitos laterais indesejáveis (diarreia, relapsos ou infecções pelo *Clostridium difficile*). A administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* e outras estirpes de probióticos antes e durante o tratamento de antibióticos reduziu a frequência e/ou duração de episódios e a gravidade dos sintomas em muitos casos,⁽³⁷⁻⁴³⁾ mas nem sempre foi eficiente.⁽⁴⁴⁾

A erradicação do patógeno gástrico *Helicobacter pylori* usando claritromicina, amoxicilina, e omeprazol (terapia tripla) leva a diarreia em apenas 10-20% dos casos. A co-administração de *S. boulardii* durante a erradicação de *H. pylori* reduziu a diarreia associada a antibióticos de 11,5% para 6,9% dos pacientes.⁽⁴⁵⁾ A administração de leite fermentado contendo 10^7 - 10^8 por dia de *B. animalis* ssp. *lactis* e *L. acidophilus* 4 semanas antes e durante a terapia de erradicação de *H. pylori* causou significativamente uma

menor frequência de episódios de diarreia comparando com o grupo placebo (7% vs. 22% dos sujeitos).⁽¹⁴⁾

A aplicação dos probióticos também diminuiu significativamente o número de relapsos após o tratamento bem sucedido das infecções por *Clostridium difficile*,⁽⁴⁶⁾ mas a análise de outros trabalhos, pelo facto de apresentarem resultados inconsistentes e pela heterogeneidade dos desenhos dos estudos, torna as conclusões pouco definidas.⁽⁴⁷⁾

Revisões cuidadas da literatura apoiam a eficácia de *L. rhamnosus* GG e da mistura de estirpes de probióticos na prevenção e tratamento de diarreia associada a antibióticos em crianças e adultos, mas não no tratamento das infecções pelo *Clostridium difficile*. Já o *S. boulardii* não é eficiente ou é pouco eficiente na prevenção da diarreia associada a antibióticos, mas é muito mais eficaz na prevenção e tratamento de diarreia associada ao *Clostridium difficile*.
(48-51)

-Diarreia em pacientes submetidos a alimentação entérica

A diarreia é uma complicação frequente na alimentação entérica. A eficácia dos probióticos nestes casos ainda foi pouco estudada. Apesar de, num estudo experimental, a administração de *S. boulardii* reduzir a frequência de diarreia em doentes críticos alimentados entericamente de 20% no grupo tratado para 14% no grupo placebo⁽⁵²⁾ uma preparação com as estirpes *L. acidophilus* mais *L. delbruckii* ssp. *bulgaricus* não teve nenhum efeito na frequência de diarreia em sujeitos que foram alimentados entericamente num período inferior a 5 dias.⁽⁵³⁾

Assim, de momento, não existem provas suficientes para recomendar o uso de probióticos na prevenção de diarreia em pacientes alimentados entericamente. ⁽¹⁴⁾

-Diarreia em sujeitos imunodeprimidos

A quimioterapia e radioterapia frequentemente provocam distúrbios graves no sistema imune e na microflora intestinal endógena acompanhados por diarreia e/ou aumento da contagem celular de *Candida albicans* no tracto gastrointestinal e outros órgãos. Os efeitos laterais melhoraram pela administração das bactérias probióticas antes e durante a quimioterapia ou radioterapia. ^(54, 55)

Ainda não foi estudado até agora se o consumo regular dos probióticos exerce efeitos benéficos em pacientes com VIH (vírus da imunodeficiência humana), mas já foi mostrado que os produtos probióticos são bem tolerados por estes indivíduos. ⁽⁵⁶⁾

2.2. Intolerância à lactose

O efeito de saúde mais estudado dos produtos lácticos fermentados é o melhoramento da digestão da lactose e o evitar dos sintomas da intolerância em pessoas com actividade insuficiente da enzima β -galactosidase, responsável pela clivagem da lactose no intestino delgado. Este efeito baseia-se principalmente no facto dos produtos lácteos fermentados com bactérias vivas conterem β -galactosidase, que sobrevive à passagem através do estômago, para ser finalmente libertado no intestino delgado e apoiar a

hidrólise da lactose nesse local. ⁽⁵⁷⁾ Além disso, o tempo de trânsito é mais lento no iogurte quando comparado com o leite. ^(27, 58)

Muitas bactérias probióticas mostram uma baixa actividade da β -galactosidase ou, por causa da sua grande resistência contra os sais e ácidos biliares, não libertam as suas enzimas no intestino delgado. ⁽⁵⁷⁾ Por isso, outros probióticos que contêm lactase, como o *L. acidophilus*, podem também ser activos, mas a sua maior resistência à bile provavelmente explica porque são menos eficientes que as bactérias dos iogurtes. ⁽²⁷⁾

Não existe uma forte correlação entre a má absorção da lactose e a ocorrência dos sintomas de intolerância, como flatulência, inchaço, dores abdominais ou diarreia. Muitas pessoas com alegada intolerância ao leite não alérgica podem digerir a lactose, e outras pessoas com má digestão podem não desenvolver sintomas de intolerância. Assim, pensa-se que as bactérias probióticas não melhoram significativamente a digestão da lactose no intestino delgado, mas evitam sintomas de intolerância directamente no intestino grosso. ^(57, 59) Neste último efeito, há uma dependência da especificidade da estirpe, concentração e preparação do probiótico, assim como da susceptibilidade do sujeito ao gás e pressão osmótica ou, por razões desconhecidas, da resposta individual aos probióticos. ⁽⁶⁰⁾

O método original e promissor de administração deve ser estudado mais detalhadamente.

2.3. Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Existem cada vez mais evidências que, sob certas circunstâncias, as espécies que pertencem à microflora intestinal normal podem estar envolvidas na etiologia e/ou manutenção dos processos inflamatórios associados com as DIIs, como a DC e CU. ⁽⁶¹⁾

Assim, as DII, que incluem a DC e CU, são complicações crónicas de causa desconhecida, caracterizadas por inflamação do tracto gastrointestinal. A patogénese da DII envolve a interacção entre a susceptibilidade do hospedeiro determinada geneticamente, a resposta imunitária desregulada e a microbiota entérica. A susceptibilidade do hospedeiro é por vezes favorecida por polimorfismos nas defesas antimicrobianas intestinais (por exemplo: deficiência de defensinas) ou pela percepção de sinais microbianos nos enterócitos, células imunitárias ou células de Paneth. ⁽⁶²⁾ É fortemente suspeito o papel prejudicial de alguns microrganismos intestinais em humanos. ⁽⁶³⁾ No entanto, outros organismos também parecem ser protectores. Isto levou a que se fizessem tratamentos ecológicos que incluíssem probióticos em pacientes com DII. ⁽⁶⁴⁾

O uso de probióticos nas DII deve-se ao seu modo de acção. As características de probióticos possivelmente relevantes para o tratamento das DII são: (i) adesão da mucosa + inibição da adesão da bactéria patogénica; (ii) melhoria da função de barreira do epitélio; (iii) secreção de bacteriocinas; (iv) acidificação do cólon por fermentação dos nutrientes; (v) acções imunomoduladoras; (vi) alteração da resposta da mucosa ao stress; e (vii) inibição da hipersensibilidade visceral. ⁽⁶⁵⁾

2.3.1. Doença de Crohn (DC)

A DC é caracterizada pela inflamação transmural e lesões não contínuas que se pode alargar por todo o tracto gastrointestinal. As principais características são granulomas e fístulas. Cancros intestinais e extra-intestinais podem estar associados à DC. A terapia médica inclui a cessação tabágica, nutrição artificial, fármacos anti-inflamatórios, imunomoduladores e bioterapia.

(66)

A administração oral de *Lactobacillus rhamnosus* GG melhora as IgA intestinais nestes indivíduos e, possivelmente, as defesas imunitárias da mucosa intestinal. ⁽⁶⁷⁾ O *Lactobacillus* GG é muito usado como probiótico, mas estudos referentes à DC mostraram que, em geral, este microrganismo não tem nenhum efeito estatisticamente significativo na taxa de recorrência ou na severidade da doença. Foi registado que a *E. coli* Nissle 1917 não patogénica induz a remissão de doença mais rapidamente nos pacientes com DC, mas não influencia o número de indivíduos que entra em remissão. A *Saccharomyces boulardii* tem sido usada com sucesso para prevenir um relapso na DC, de acordo com os dados publicados. ⁽⁶⁸⁾

A preparação probiótica VSL#3 é vista como ineficiente em pacientes com Crohn pós-operativo. Estudos *in vitro* com diferentes lactobacilos mostraram que os probióticos reduziram a produção de factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) nos tecidos inflamados do íleo dos pacientes com DC, mas não tiveram nenhum efeito na formação de citocinas na mucosa normal.

(69)

Dado o conhecido potencial pró-inflamatório de muitas espécies de lactobacilos, pode explicar-se a falta geral de sucesso nestes estudos sendo

necessário continuar a investigar a acção destes organismos, visto que a evidência da sua eficácia é escassa. ⁽⁷⁰⁾

2.3.2. Colite ulcerativa (CU)

A CU é um tipo de DII caracterizada por uma inflamação contínua da mucosa do recto até o cólon. Raramente envolve o tracto digestivo superior e o intestino delgado, mas pode estar associada a processos inflamatórios extra-intestinais. Longos períodos de CU podem levar a displasia intestinal e adenocarcinoma. Fármacos anti-inflamatórios e imunomoduladores são os principais tratamentos médicos usados para estas complicações. A *Escherichia coli* Nissle 1917 foi proposta para a terapia de CU, sendo a evidência da eficácia de outros probióticos na CU muito baixa. ⁽⁶⁶⁾

2.3.3. “Pouchitis”

A “pouchitis” é definida como uma inflamação não específica da mucosa intestinal da reserva ileal, e pode ocorrer num subconjunto de pacientes com “pouch”, resultante da anastomose íleo – anal. A “pouchitis” está associada com um desequilíbrio da microbiota⁹ sendo os antibióticos nitronidazole e quinolona muito eficientes para o tratamento de episódios agudos. ⁽⁷¹⁾

Apesar da eficácia promissora da mistura VSL#3, de acordo com 3 estudos experimentais, a sua avaliação na prática clínica não é tão entusiástica. Noutro estudo, foi sugerido que a administração de *L. rhamnosus* GG diminui o risco de “pouchitis”. ⁽⁷²⁾

Muitas das falhas no uso de probióticos para DII podem ser explicadas pelo facto que estes não são especificamente seleccionados para demonstrar que tenham propriedades imunomoduladoras. Para se atingirem bons resultados, o trabalho futuro nesta área deve focar-se em combinações específicas de probióticos cujas propriedades imuno-reguladoras sejam bem compreendidas e se saiba qual o alvo específico dos problemas imunes no intestino. ⁽⁶⁶⁾

2.4. Cancro do cólon

A flora endógena e o sistema imunitário desempenham um papel essencial na modulação da carcinogénese. Como ambos podem ser influenciados pelos probióticos, tem sido estudada a eficácia dos probióticos na prevenção ou tratamento de tumores em alguns modelos animais. ^(73, 74) Vários ensaios em humanos mostraram que alguns probióticos podem reduzir os níveis fecais de enzimas, mutagénicos, e sais biliares secundários que podem estar envolvidos na carcinogénese do cólon. ⁽⁷⁴⁾ Além disso, alguns estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de lacticínios fermentados pode ter algum efeito protector contra grandes adenomas do cólon. ⁽⁷⁵⁾ Estes resultados fornecem uma boa base para futuras intervenções e estudos.

3. Doenças Extraintestinais

3.1. Doenças orais

Foi proposto uma intervenção bioterapêutica para controlar as cáries dentárias, segundo a hipótese de que os microrganismos não-cariogénicos,

poderiam ocupar um espaço no biofilme oral substituindo um lugar possivelmente ocupado por um patogéneo. Para uma maior efectividade na cavidade oral, os probióticos devem aderir aos tecidos dentários como parte do biofilme (ou placa) e competir com o crescimento de bactérias cariogénicas ou patogéneos periodontais. ⁽⁷⁶⁾

São várias as medidas aplicadas, para influenciar a quantidade do *Streptococcus mutans* presente na saliva ou a incidência de cáries dentárias. Incluem o consumo de laticínios que contenham os probióticos *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*, e a criação de uma estirpe não cariogénica de *S. mutans* para competir com os colonizadores cariogénicos; e a entrega de antigénios anti *S. mutans* para a cavidade oral usando um transportador de probióticos. ⁽⁷⁷⁾

Um estudo recente investigou o efeito do *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 nos níveis do *S. mutans* salivar e lactobacilos em adultos. Deste estudo, em que foram usados 120 adultos saudáveis, concluiu-se que a ingestão diária por um curto período de tempo, de lactobacilos através de comprimidos ou tabletes diminuiu os níveis de *S. mutans* salivar nos adultos. ⁽⁷⁸⁾

Também foi realizado outro estudo experimental, mas desta vez em crianças (1 a 6 anos de idade), em jardins-de-infância. Foi dado leite que continha *Lactobacillus rhamnosus* 5 vezes por dia durante 7 meses. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa, tanto no número de cáries dentárias como no número de *S. mutans* em crianças com idade entre 3 e 4 anos. ⁽⁷⁹⁾

Dentro das diferentes formas de veicular probióticos, os laticínios fermentados e não fermentados são os mais populares. Já por si estes produtos são considerados seguros para os dentes e têm um efeito

potencialmente benéfico na composição microbiana salivar e desenvolvimento de cáries, devido ao seu conteúdo em caseína, cálcio e fósforo. ⁽⁷⁶⁾

Além disso, um estudo recente documentou uma menor prevalência de periodontite no quintil de indivíduos com maior ingestão de laticínios. A transmissão de bactérias vivas capazes de reduzir a colonização da cavidade oral por colonizadores cariogênicos ou patogênicos podem promover ainda mais a saúde oral. ⁽⁸⁰⁾

Mesmo assim, é necessário que sejam conduzidos estudos mais extensos com resultados dos pacientes, como cáries dentárias e infecções orais, para assegurar o valor dos probióticos na saúde oral. ⁽⁷⁶⁾

3.2. Infecções do estômago por *Helicobacter pylori*

A infecção por *Helicobacter pylori* é adquirida na infância e persiste para a vida, a não ser que se inicie uma terapia de erradicação específica. Todas as pessoas infectadas desenvolvem gastrite, mas apenas um pequeno conjunto irá desenvolver a gastroenterite. ⁽⁸¹⁾ A infecção por *H. pylori* está também associada a um risco aumentado de adenocarcinoma gástrico e linfoma do tecido linfóide associado à mucosa. Na verdade, a *H. pylori* é a primeira bactéria a ser classificada de carcinogêneo classe 1 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta é uma doença extremamente importante, devido à sua grande morbidade (dor, hemorragia e perfuração) e mortalidade. A história natural de recorrência de úlceras pépticas é completamente prevenida pela erradicação bem sucedida do patógeno gástrico. Apesar de ainda não estar verdadeiramente demonstrado, parece que a erradicação da infecção logo no início da sequência dos eventos que levam à carcinogênese irá prevenir o

desenvolvimento da transformação maligna. ⁽⁸²⁾ Existem 4 revisões sistemáticas da literatura disponível a partir de ensaios clínicos que indicam que os probióticos não são eficientes na erradicação de infecções estabelecidas de *H. pylori* em humanos. ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾ Um estudo demonstrou que uma variedade de agentes probióticos, quando usados sozinhos, têm uma eficácia limitada para eliminar o patógeno gástrico. Por outro lado, 6 estudos que incluem um total de 607 indivíduos, mostraram que os probióticos são eficientes quando aplicados como terapia adjunta para reduzir a frequência dos efeitos laterais adversos. ⁽⁸⁴⁾ Além disso, um estudo recente indica que a eficácia da terapia de eliminação é aumentada ao usar-se probióticos. ⁽⁸⁷⁾ Num estudo experimental, a taxa de sucesso de erradicação de *H. pylori* foi significativamente maior em sujeitos tratados com terapia quádrupla (omeprazole, amoxicilina, metronidazole e subcitrato de bismuto) mais um iogurte que continha uma mistura de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus termophilus* e *Bifidobacterium lactis*, quando comparada com pacientes sujeitos a terapia quádrupla, mas sem administração de probióticos (85% vs. 71%). ⁽⁷⁶⁾

3.3. Pancreatite

A pancreatite aguda é normalmente uma doença limitante, mas apenas uma pequena percentagem dos casos evolui para uma doença grave com alta morbidade e mortalidade. ⁽⁸⁸⁾ O evento iniciador crítico é a activação prematura das enzimas digestivas dentro das células acinares pancreáticas, levando à autodigestão do tecido e a uma resposta inflamatória do local, ⁽⁸⁹⁾ que provoca a perpetuação do processo inflamatório. ⁽⁹⁰⁾ Pacientes com

pancreatite aguda grave, podem desenvolver uma resposta inflamatória sistémica, causando danos e múltiplas falhas dos órgãos. Durante várias décadas, a profilaxia com antibióticos foi usada para prevenir a translocação de bactérias patogénicas, mas a taxa de sucesso era variável ou com resultados conflituosos. A descontaminação selectiva do tracto digestivo mostrou resultados promissores, mas o risco de resistência das bactérias aos vários fármacos impediram a implementação em grande escala. ⁽⁷⁶⁾

Foi feito um estudo em 45 pacientes com pancreatite aguda, em que os indivíduos foram colocados aleatoriamente em grupos para receber probióticos viáveis ou para receber probióticos inactivados pelo calor. Todos os pacientes receberam alimentação enteral enriquecida em fibras por uma semana através de um tubo jejunal. No grupo tratado com probióticos viáveis, 1 de 22 (5%) desenvolveu necrose pancreática, maioritariamente derivada do intestino, comparado com 7 de 23 (30%) no grupo tratado com probióticos inactivados pelo calor. ⁽⁹¹⁾ Para testar ainda mais o papel protector dos antibióticos na pancreatite aguda, foi realizado outro estudo de grandes dimensões, englobando os pacientes de 8 centros clínicos universitários alemães. Para este estudo, foi desenhado um probiótico específico para a doença a partir de eventos patofisiológicos em doentes críticos. Baseando-se nos dados obtidos *in vitro* e nos critérios gerais de segurança, foi feita a seguinte selecção de 6 estirpes: *B. bifidum* W23, *B. infantis* W52, *L. acidophilus* W70, *L. casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, e *Lactococcus lactis* W58. *In vitro*, a combinação destas estirpes numa mistura resultou num espectro antimicrobiano muito maior, indução superior de IL-10, silenciamento de citocinas pró-inflamatórias, comparando com a acção individual dos componentes. ⁽⁹²⁾

Através de métodos moleculares, foi determinada a microbiota intestinal durante a pancreatite e as mudanças provocadas pela administração de probióticos. Durante a pancreatite aguda, a microbiota específica do hospedeiro foi substituída por uma microbiota associada à pancreatite aguda. Apesar do tratamento com probióticos não reverter esta situação, a presença de bactérias ainda não identificadas teve um efeito regulador significativamente positivo. Os níveis destas bactérias foram positivamente correlacionados com uma histologia melhorada do pâncreas; contagens reduzidas de bactérias no duodeno, nódulos linfáticos mesentéricos, no baço, no fígado e necrose pancreática; e níveis reduzidos de citocinas pro-inflamatórias no plasma. A identificação destas bactérias, que se encontram presentes no intestino humano, pode ter um papel fundamental para desvendar os mecanismos de acção dos probióticos. ⁽⁷⁶⁾

Durante a pancreatite aguda, foram registados vários distúrbios na permeabilidade da mucosa. Um potencial factor de risco associado com o uso de probióticos é então a translocação dos microrganismos probióticos administrados e a subsequente infecção da necrose pancreática. Os probióticos foram aplicados num estudo individual com pacientes com pancreatite e em vários outros estudos com pacientes gravemente doentes. Até agora, não se registou qualquer infecção com os microrganismos probióticos. Evidentemente que são necessários mais estudos para estabelecer melhor a segurança destes produtos em pacientes gravemente doentes. ⁽⁷⁶⁾

3.4. Cirurgia abdominal

Apesar da profilaxia dos antibióticos e da tecnologia avançada, as infecções bacterianas continuam a ser a principal causa de morbidade e mortalidade após cirurgia abdominal.⁽⁹³⁾ Um mecanismo patogénico importante para estas infecções é a translocação bacteriana do intestino, que é aumentada devido ao trauma da cirurgia, hipertensão porta, insuficiência hepática e imunossupressão, levando a uma microbiota do cólon perturbada.⁽⁹⁴⁾

O probiótico *L. plantarum* 299 foi capaz de prevenir a ocorrência de necrose pancreática em pacientes com pancreatite aguda em relação ao grupo placebo. A maioria das infecções registadas era derivada do intestino.⁽⁹¹⁾

3.5. Cálculos renais

A hipótese que a microbiota intestinal desempenha um papel na acumulação de oxalato na urina está documentada. A ausência de *Oxalobacter formigenes* na microbiota fecal mostrou ser um factor de risco para o desenvolvimento de cálculos renais.⁽⁹⁵⁾ Foi proposta a manipulação da microbiota intestinal para reduzir o risco de cálculos renais. Não existe nenhum estudo realizado em humanos que documente que a administração de probióticos reduza a incidência de cálculos renais. No entanto, existem estudos feitos em animais e humanos que mostram que a *Oxalobacter formigenes* consegue estabelecer-se no intestino e reduzir a concentração do oxalato urinário.^(96, 97)

3.6. Infecções urogenitais

Visto que a microbiota normal da vagina consiste predominantemente em lactobacilos e que a perturbação da colonização normal está associada a infecções, os probióticos lactobacilos têm sido estudados para prevenir e tratar infecções urogenitais nas mulheres. O metabolismo do glicogénio pelos lactobacilos comensais reduz o pH vaginal para 4 – 5 e tem um papel central na resistência da colonização na vagina. A produção de peróxido de hidrogénio, bacteriocina, coagregação de lactobacilos e produção de desaminase de arginina podem também contribuir para esta função. ⁽⁷⁶⁾

Apesar de o intestino ser a fonte de lactobacilos vaginais, é também a principal fonte de patogéneos urogenitais. A vaginose bacteriana não está apenas associada a desconforto para o paciente, como também está fortemente associado a um risco aumentado de partos prematuros e de adquirir doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção por VIH. Isto estende-se a um risco aumentado para a transmissão de mãe para filho durante o parto. ⁽⁷⁶⁾

Existe ainda alguma controvérsia sobre quais os lactobacilos característicos da microbiota vaginal saudável. ⁽⁷⁶⁾

As infecções do tracto urinário são predominantemente causadas pela *Escherichia coli* uropatogénica, organismos gram-negativos, e *Enterococcus faecalis*. ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ Já foi demonstrado o papel dos probióticos na gestão das infecções do tracto urinário. ⁽¹⁰¹⁾ As infecções do tracto urinário são uma condição muito comum em mulheres pré- e pós-pubertais, sendo importante o papel dos lactobacilos na protecção contra esta classe de infecções. As infecções do tracto urinário sintomáticas são geralmente dolorosas e podem

durar vários dias. Também podem tornar-se numa situação recorrente, respondendo muito mal ao tratamento com antibióticos, que pode dever-se à formação de biofilme, no caso das infecções do tracto urinário, por causa da *E. coli* uropatogénica presente na bexiga. Foi registado o aumento de resistência aos fármacos entre os uropatógenos e pode ser parcialmente explicado pela formação do biofilme. ⁽⁷⁶⁾

-Seleção de probióticos para aplicações urogenitais

Diferentes características foram consideradas importantes no processo de selecção de probióticos para aplicações urogenitais. Dentro delas está a capacidade de estabelecimento, crescimento, e produção de componentes anti-patogénicos, incluindo o peróxido de hidrogénio, ácido láctico, e bacteriocinas, no ambiente vaginal. Foi publicado um estudo que descreveu os critérios de selecção e metodologia para testar diferentes estirpes de probióticos. ⁽¹⁰²⁾ Apesar da produção rápida e eficiente do ácido láctico ser provavelmente o factor básico da importância em manter o ecossistema lactobacilar, o epitélio vaginal por si só e muitas bactérias também acidificam o meio até um certo grau. ⁽¹⁰³⁾ A produção de peróxido de hidrogénio foi registada em várias publicações como um potente mecanismo antibacteriano, ⁽¹⁰⁴⁾ mas outras indicaram várias razões para questionar a importância da produção de peróxido de hidrogénio no sistema. ^(105, 106) As estirpes de *L. crispatus* encontram-se geralmente entre os seus maiores produtores. Tendo em conta a persistência dos probióticos aplicados no ecossistema vaginal, um estudo mostrou que houve colonização de *L. crispatus* CTV-05 colonizado em 7 de 9 mulheres, sem deslocamento de outros lactobacilos endógenos. ⁽¹⁰⁷⁾ As

mulheres que não foram colonizadas com sucesso por esta estirpe de probióticos já estavam colonizadas pelas estirpes de *L. crispatus* produtores de peróxido de hidrogénio, sugerindo que a colonização por uma estirpe exógena de *L. crispatus* pode ser menos bem sucedida em pessoas que já tenham lactobacilos produtores de peróxido de hidrogénio. Outro estudo mostrou que existe uma variação considerável entre as espécies de *Lactobacillus* em relação à sua adesão ao uroepitélio, ao bloqueio da ligação dos uropatógenos e à inibição do crescimento dos uropatógenos; o *L. crispatus* mostrou maior capacidade para bloquear a adesão de uropatógenos do que o *L. jensenii* e lactobacilos não específicos (61,9%, 49,5% e 52,6% de bloqueio, respectivamente).⁽¹⁰⁸⁾

Um estudo verificou quais as vantagens oferecidas pela produção de dihidrolase de arginina ou deiminase de arginina. Visto que a arginina é uma importante fonte de azoto para os patógenos vaginais, a depleção de arginina pela actividade de deiminase de arginina pode não só inibir o metabolismo dos patógenos, como reduzir os sintomas clínicos.⁽¹⁰⁵⁾

-Avaliações clínicas

Um estudo recente documentou que os probióticos podem servir de co-terapia muito eficiente para a vaginose bacteriana. Após se verificar que o *L. rhamnosus* GR-1 e o *L. reuteri* RC-14 administrados no leite podiam passar pelo intestino, aceder à vagina, e restaurar uma microbiota normal de lactobacilos em mulheres propensas a infecções,⁽¹⁰⁹⁾ estas estirpes foram administradas através de iogurtes a mulheres africanas com vaginose bacteriana, mostrando um bom resultado terapêutico.⁽¹¹⁰⁾

Dada a importância da transmissão de VIH da mãe para a criança em países em desenvolvimento, e considerando o risco aumentado de transmissão do VIH quando a microbiota vaginal está perturbada, as possíveis contribuições dos probióticos vaginais para reduzir a transmissão de VIH perinatal, devem ser testados urgentemente. Foi adicionalmente sugerido que os probióticos vaginais podem ter interesse na prevenção de partos prematuros.⁽¹¹¹⁾

-Probióticos vaginais e cancro

Pensa-se que os probióticos intestinais podem reduzir o risco de cancro gastrointestinal através da redução de enzimas bacterianas, como a reductase de azoto e glucoronidase, que são enzimas intestinais carcinogénicas. Assim, pode-se esperar também que a inibição da reductase de azoto será também inibitória dos anaeróbios vaginais. Desde que foi sugerido que a vaginose bacteriana pode facilitar a infecção com o vírus do papiloma humano, a principal causa por si só do carcinoma cervical, pensa-se que os probióticos eficientes contra a vaginose bacteriana podem reduzir indirectamente o risco de carcinoma cervical.⁽¹¹²⁾ Foi proposto que a produção de espécies reactivas de oxigénio pelos lactobacilos vaginais é uma forma directa pela qual estas bactérias podem reduzir o risco de cancro vaginal.⁽¹¹³⁾ Também foi sugerido que os probióticos poderão ter um grande potencial na prevenção de neoplasmas ginecológicos.⁽¹¹⁴⁾

3.7. Imunologia clínica

3.7.1. Alergia

Como as bactérias probióticas têm um efeito imunomodulador, também são usadas no tratamento de perturbações atópicas, como eczema, asma e alergias. Tecnicamente, um indivíduo com atopia está mais sensibilizada para um alérgeno específico, ou seja, produz anticorpos imunoglobulinas E (IgE) específicos após exposição a um alérgeno específico. Este nível de sensibilização pode ser medido por testes objectivos. Doenças atópicas, como eczema, rinite alérgica e asma, têm sintomas característicos. A eficiência dos probióticos tem sido examinada em contextos diferentes de doença atópica. As tentativas de utilização de probióticos para tratamento de doenças alérgicas são no âmbito quer da prevenção primária como da prevenção terciária. ⁽⁷⁶⁾

-Tratamento de eczema e dermatite atópica

O sucesso do uso de probióticos para o tratamento de doenças alérgicas é limitado.

Um estudo experimental avaliou o efeito de fórmulas infantis suplementadas com *L. rhamnosus* GG ou com *B. lactis*, comparando com o grupo de controlo, na gravidade do eczema. ⁽¹¹⁵⁾ Os sujeitos eram 27 crianças com história de eczema iniciado durante o período de amamentação. Após exposição a estas fórmulas por 2 meses, os níveis de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis = Classificar Dermatite Atópica, tradução livre), melhoraram nos dois grupos que receberam o suplemento de probióticos. Outro estudo experimental testou a eficácia do *L. rhamnosus* GG no eczema atópico em 230 crianças. ⁽¹¹⁶⁾ Apesar de, neste estudo, não terem sido encontradas diferenças

entre os grupos de tratamento, após 4 semanas, os sintomas foram aliviados nas crianças com eczema atópico associado às IgE.

Outro estudo experimental testou a eficácia do *L. rhamnosus* ou *L. reuteri* administrados durante 6 semanas para o tratamento de dermatite atópica e verificou que houve um melhoramento dos sintomas subjectivos. No entanto, os níveis SCORAD, que quantificam objectivamente a gravidade, não mudaram.⁽¹¹⁷⁾

Outros estudos também examinaram o impacto do *L. rhamnosus* GG na gestão do eczema atópico e alergia ao leite de vaca. Um ensaio controlado e randomizado usou 35 crianças com eczema atópico e alergia ao leite de vaca – as quais foram tratadas com fórmula de soro extensivamente hidrolisado suplementada com *L. rhamnosus* GG viáveis e *L. rhamnosus* inactivados pelo calor (placebo). Os resultados preliminares sugerem algum melhoramento baseado nos níveis do SCORAD em crianças suplementadas com *L. rhamnosus* viáveis.⁽¹¹⁸⁾

-Tratamento da rinite alérgica

Um estudo experimental examinou a eficácia de iogurtes com *Streptococcus thermophilus* e *L. bulgaricus* comparando com iogurte com *L. paracasei*, no tratamento da rinite.⁽¹¹⁹⁾ Foram estudadas 80 crianças com menos de 5 anos de idade, às quais foi diagnosticada rinite alérgica há mais de um ano. Os resultados não mostraram diferenças na frequência de sintomas, mas foram encontradas algumas diferenças ao nível de resultados subjectivos, como o “nível de aborrecimento” e qualidade de vida.

Outro estudo foi realizado em 39 adolescentes com história de sintomas respiratórios, ópticos e orais de alergia.⁽¹²⁰⁾ Os pacientes foram sujeitos diariamente a suplementação de *L. rhamnosus* ou placebo e não existiram diferenças nos resultados, entre os 2 grupos.

As evidências actuais sugerem que os probióticos têm uma eficiência limitada na rinite alérgica, embora existam poucos estudos que examinam o efeito dos probióticos nesta doença.

-Tratamento da asma

Há escassos trabalhos sobre a eficiência dos probióticos no tratamento da asma desde que a doença é diagnosticada. Foi realizado um pequeno estudo com 15 pacientes com história de asma, que necessitavam de medicamentos para a asma diariamente. Os indivíduos foram sujeitos, a uma ingestão diária de 250 g de iogurte com *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* e *S. termophilus* ou a uma ingestão do mesmo iogurte sem o *L. acidophilus*, durante um mês. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos, nos resultados dos testes da função pulmonar, assim como nas medidas de qualidade de vida.

(121)

3.7.2. Vacinação

Os probióticos podem influenciar a resposta imune sistémica ou local em humanos.⁽¹¹²⁾ Foram concebidas duas aplicações clínicas: a primeira é o efeito adjuvante dos probióticos durante a vacinação, e a segunda é o uso de probióticos geneticamente modificados para desenvolvimento de novas vacinas orais. Um estudo demonstrou o efeito adjuvante de um leite fermentado

contendo *L. johnsonii* LA1 e bifidobactérias em humanos submetidos a vacinação oral com *Salmonella typhi* Ty21a atenuada. Trinta voluntários foram randomizados para receber leite fermentado ou leite não fermentado. Ambos os grupos receberam *S. typhi* Ty21a oralmente, e os anticorpos específicos contra o *S. typhi* Ty21a foram medidos no sangue. O grupo que tomou o probiótico mostrou um aumento de 4 vezes na concentração de anticorpos, enquanto o grupo controlo teve um aumento de concentração de anticorpos de 2,5.⁽¹¹³⁾ Outro estudo usou um protocolo semelhante em 30 voluntários que receberam *L. rhamnosus* GG, *L. lactis* ou fórmula placebo como adjuvantes e não houve diferenças entre os 3 grupos, na resposta específica de imunoglobulinas A (IgA) contra a *Salmonella*.⁽¹¹⁴⁾ Noutro estudo, uma amostra de crianças recebeu uma vacina oral com rotavírus vivo juntamente com *L. rhamnosus* GG ou placebo por 5 dias.⁽⁷⁶⁾ A conversão de IgA pelo rotavírus foi maior no grupo suplementado com probióticos (93% vs. 74%; $p = 0.05$). Alguns probióticos podem então actuar como adjuvantes da vacinação e melhorar a imunogenicidade das vacinas orais. No entanto, este resultado não deve ser extrapolado para todos os probióticos e para todas as vacinas.

Foi recentemente proposto o uso de probióticos geneticamente modificados como vectores vivos para a imunização oral. Os resultados obtidos até agora demonstram que os lactobacilos são capazes de levar antigénios aos sistemas imunes sistémicos e da mucosa, seguindo a imunização intranasal, intravaginal ou intrarectal. A importância da colonização ou adesão na administração oral continua a ser uma questão em aberto.⁽¹¹⁵⁾

3.8. Diminuição do colesterol

Estudos experimentais sugeriram que alguns probióticos, incluindo os lactobacilos, *S. termophilus* e *E. faecium*, têm propriedades hipocolesterolémicas moderadas. Contudo, é impossível retirar conclusões seguras, devido à presença de confundidores, como as modificações no conteúdo de gorduras na alimentação, a ausência de um placebo próprio para o estudo (o leite também tem propriedades hipocolesterolémicas) e a insuficiência dos detalhes metodológicos em algumas publicações.⁽¹¹⁶⁾ Muitos estudos também usaram grandes quantidades de leite fermentado, que pode ser dificilmente aceite e ingerido pela população em geral. A desconjugação precoce dos sais biliares no intestino delgado pelos probióticos foi proposta como um potencial mecanismo que pode ajudar a aumentar a excreção fecal de sais biliares e, por conseguinte, do colesterol.^(63, 117) Todavia, alguns autores acreditam que a desconjugação eficiente de sais biliares no intestino delgado tem um maior risco de induzir diarreia secretória.⁽¹²²⁾ Actualmente, não existem evidências de que o consumo de um produto comercializado numa quantidade razoável possa ter alguma propriedade hipocolesterolémica intrínseca relevante.

3.9. Infecções das vias aéreas superiores

Embora existam poucos estudos humanos que investiguem o efeito da ingestão oral de probióticos nas infecções respiratórias, foi sugerido que possa existir um efeito benéfico da ingestão oral de probióticos na duração e gravidade deste tipo de infecções,^(58, 123, 124) como a redução dos sintomas e do número de dias com febre. Existem menos provas sobre o seu efeito na

redução da incidência destas patologias. As diferenças na dose, nas estirpes de probióticos, e nas populações-alvo podem explicar algumas das diferenças nos resultados obtidos. Os mecanismos subjacentes para esta eficácia de longa duração podem ser: por imunomodulação, visto que os probióticos mostraram aumentar o número de linfócitos T em estudos recentes ^(123, 124) e aumentar a fagocitose; a actividade das células natural killer; e a produção de IgA em vários outros estudos.⁽¹²⁵⁻¹²⁸⁾ Além disso, um trabalho de intervenção com administração oral de probióticos demonstrou uma redução nos potenciais patogéneos nasais.⁽¹²⁹⁾

Alguns estudos mostraram a existência de desequilíbrio na microbiota em indivíduos propensos a otite, sinusite e tonsilite, ou seja, que têm relativamente mais potenciais patogéneos e menos bactérias protectoras com capacidade de interferir, como os α -streptococos.^(130, 131) O tratamento com antibióticos por vezes reforça este desequilíbrio. A interferência bacteriana com os α -streptococos pode restaurar o balanço na microbiota das vias aéreas, competindo com potenciais patogéneos por nutrientes e sítios de ligação, e produzindo metabolitos anti-patogénicos e enzimas e, assim, aumentar a resistência da colonização.⁽¹³¹⁾

Os resultados são limitados, mas ao mesmo tempo promissores. Sugere-se que a imunomodulação e a redução da carga patogénica nas vias aéreas através da resistência de colonização pode ter contribuído para os efeitos observados.

4. Conclusão

Os probióticos parecem ser agentes interessantes no campo da nutrição preventiva e curativa.

Existem fortes evidências para os efeitos positivos de alguns probióticos em algumas situações clínicas específicas, como é o caso da intolerância à lactose, da diarreia associada a antibióticos, e de diarreias durante a terapia tripla para a erradicação de *H. pylori*. Na pancreatite, a presença de bactérias ainda não identificadas tem um efeito regulador significativamente positivo. Nas doenças atópicas, os resultados são mais positivos para pacientes com doença mais grave que são tratados em idades menores. O uso de probióticos para o tratamento de doenças atópicas foi melhor sucedido no tratamento da dermatite atópica, comparando com a rinite alérgica e asma. Os probióticos também actuam positivamente nas infecções das vias aéreas.

No entanto, também foi demonstrada a não eficácia destes produtos funcionais em algumas situações, como a diarreia associada a intolerância à lactose e na diarreia infecciosa grave. Na diarreia do viajante, nenhum dos probióticos estudados pode ser recomendado sem reservas. Também não se verificou nenhum efeito dos probióticos na frequência da diarreia associada a alimentação entérica. Já na DC, a evidência para a eficácia dos probióticos para a prevenção da recorrência é presentemente baixa. Os probióticos também não são eficientes na erradicação de infecções estabelecidas de *H. pylori* em humanos, quando usados sozinhos. Também não existem evidências de que o consumo de um produto comercializado numa quantidade razoável de probióticos possa ter alguma propriedade hipocolesterolémica intrínseca relevante.

Existem ainda efeitos deste tipo de produtos que não foram cientificamente provados ou têm um nível de evidência baixo. É o caso da diarreia associada a quimioterapia e radioterapia, das infecções por vírus e bactérias e da diarreia desidratante grave. No caso dos cálculos renais, não existe nenhum estudo que documente que a administração de probióticos reduza a sua incidência. Já na DII pós-infecção, há evidência de que os probióticos possam ser adequados. Vários ensaios clínicos em humanos também mostraram que alguns probióticos podem reduzir os níveis fecais de enzimas, mutagêneos e sais biliares secundários que podem estar envolvidos na carcinogênese do cólon. Além disso, alguns estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de laticínios fermentados pode ter algum efeito protector contra grandes adenomas do cólon. Estes resultados fornecem bons indícios e sugerem a necessidade de futuras intervenções e estudos. Quanto ao papel dos probióticos nas patologias orais, são necessários mais estudos que contemplem a avaliação da sua acção na ocorrência de cáries dentárias e infecções orais, de forma a assegurar os seus benefícios.

Conclui-se que é preciso investigar mais sobre este assunto. Não pode ser feita a extrapolação dos resultados positivos ou negativos de um probiótico para outro, ou de uma situação clínica para outra. O desenvolvimento do uso de probióticos na prática clínica irá agora depender da disponibilidade das preparações probióticas e de estudos que testem os produtos, fórmulas, e doses em condições clínicas reais, para ser possível determinar a natureza, extensão, reprodutibilidade e os mecanismos de acção.

Ao considerar que a flora endógena desempenha um papel fundamental em muitas doenças, podendo inclusive ser a causa destas doenças, podem esperar-se grandes desenvolvimentos nesta área de investigação.

Referências Bibliográficas

1. Kollath W. [Nutrition and the tooth system; general review with special reference to vitamins.]. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1953; 8(11):Suppl 7-16
2. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37(2):105-18
3. Marteau PR. Probiotics in clinical conditions. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 22(3):255-73
4. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002; 82(1-4):279-89
5. Howell TH. Metchnikoff and prolongation of life. *Age Ageing.* 1988; 17(6):420-1
6. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, et al. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2 Suppl):476S-83S
7. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2 Suppl):399S-405S
8. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2 Suppl):386S-92S
9. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998; 39(3):237-8
10. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5):1052S-57S
11. Goldin BR. Health benefits of probiotics. *Br J Nutr.* 1998; 80(4):S203-7
12. Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, Aeschlimann JM, Schiffrin EJ. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J Dairy Sci.* 1999; 82(5):863-9
13. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66(3):405-11
14. de Vrese M, Marteau PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J Nutr.* 2007; 137(3 Suppl 2):803S-11S
15. Chandra RK. Effect of *Lactobacillus* on the incidence and severity of acute rotavirus diarrhea in infants. A prospective placebo-controlled double blind study. *Nutr Res.* 2002; 22:65-9
16. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(5):411-6
17. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(5):417-9
18. 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(3):361-5
19. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Saeed Shekhani M, et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(28):4557-60
20. Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31(9):887-91

21. Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, Zieseniss E, Stange C, Schlieger F, et al. [Probiotic drug therapy with *E. coli* strain Nissle 1917 (EcN): results of a prospective study of the records of 3,807 patients]. *Z Gastroenterol*. 2006; 44(8):651-6
22. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30(1):54-60
23. Louhiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakkola JJ. Day-care centers and diarrhea: a public health perspective. *J Pediatr*. 1997; 131(3):476-9
24. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*. 1999; 134(1):15-20
25. 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(3):179-84
26. 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(9):568-71
27. 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(1):5-9
28. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl):430S-36S
29. Pereg D, Kimhi O, Tirosh A, Orr N, Kayouf R, Lishner M. The effect of fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *Am J Infect Control*. 2005; 33(2):122-5
30. 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(6):374-82
31. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002; 109(4):678-84
32. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(2):247-53
33. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, et al. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(4):527-31
34. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36(1):112-5
35. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs*. 2005; 7(2):111-22
36. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD003048
37. Ahuja MC, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc*. 2002; 100(5):334-5

38. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(2):163-9
39. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, 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(11):2744-9
40. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(8):1461-7
41. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324(7350):1361
42. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85 Suppl 2:S739-42
43. 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(5):583-90
44. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76(9):883-9
45. Duman DG, Bor S, Ozutemiz O, Sahin T, Oguz D, Istan F, 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(12):1357-61
46. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21(2):224-6
47. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ.* 2005; 173(2):167-70
48. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion.* 2005; 72(1):51-6
49. Katz JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(3):249-55
50. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(4):812-22
51. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006; 149(3):367-72
52. Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moysé D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 1997; 23(5):517-23
53. Heimburger DC, Sockwell DG, Geels WJ. Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal of putative causes. *Nutrition.* 1994; 10(5):392-6
54. Delia P, Sansotta G, Donato V, Messina G, Frosina P, Pergolizzi S, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(8):2150-2

55. 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(4):391-6
56. Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, Garleb KA. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus. *Food Chem Toxicol*. 1998; 36(12):1085-94
57. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics--compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl):421S-29S
58. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001; 322(7298):1327
59. Zhong Y, Priebe MG, Vonk RJ, Huang CY, Antoine JM, He T, et al. The role of colonic microbiota in lactose intolerance. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(1):78-83
60. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, D'Amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract*. 2005; 54(7):613-20
61. Cummings JH, Macfarlane GT, Macfarlane S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2003; 4(1):9-20
62. Wehkamp J, Stange EF. A new look at Crohn's disease: breakdown of the mucosal antibacterial defense. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1072:321-31
63. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004; 126(6):1620-33
64. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(5):725-40
65. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(4):385-96
66. Seksik P, Dray X, Sokol H, Marteau P. Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(8):906-12
67. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*. *Ann Nutr Metab*. 1996; 40(3):137-45
68. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(7):1462-4
69. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut*. 2002; 51(5):659-64
70. Macfarlane S, Steed H, Macfarlane GT. Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009; 46(1):25-54
71. Iwaya A, Iiai T, Okamoto H, Ajioka Y, Yamamoto T, Asahara T, et al. Change in the bacterial flora of pouchitis. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53(67):55-9
72. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(6):876-84
73. Hirayama K, Rafter J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes Infect*. 2000; 2(6):681-6
74. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl):451S-55S

75. Boutron MC, Faivre J, Marteau P, Couillault C, Senesse P, Quipourt V. Calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and colorectal carcinogenesis: a French case--control study. *Br J Cancer*. 1996; 74(1):145-51
76. Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, Caglar E, Corthier G, Rayes N, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev*. 2007; 65(11):469-89
77. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis*. 2005; 11(3):131-7
78. Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand*. 2006; 64(5):314-8
79. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*. 2001; 35(6):412-20
80. Al-Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol*. 2006; 77(2):289-94
81. Falkow S. Is persistent bacterial infection good for your health? *Cell*. 2006; 124(4):699-702
82. Matysiak-Budnik T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2006; 42(6):708-16
83. Bleich A, Mahler M. Environment as a critical factor for the pathogenesis and outcome of gastrointestinal disease: experimental and human inflammatory bowel disease and helicobacter-induced gastritis. *Pathobiology*. 2005; 72(6):293-307
84. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(8):1077-86
85. Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22(4):360-6
86. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(5):454-75
87. Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, Wang ST, Yang YJ, Yang HB, et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(4):864-9
88. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2005; 5(2-3):132-44
89. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001; 2(4):496-501
90. Gloor B, Todd KE, Lane JS, Rigberg DA, Reber HA. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res*. 1998; 80(1):110-4
91. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002; 89(9):1103-7
92. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg*. 2004; 4:12

93. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995; 21(5):1328-36
94. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(1):24-32
95. Mittal RD, Kumar R, Mittal B, Prasad R, Bhandari M. Stone composition, metabolic profile and the presence of the gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes* as risk factors for renal stone formation. *Med Princ Pract*. 2003; 12(4):208-13
96. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, Clark A, Peck AB. Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of *Oxalobacter formigenes*. *J Urol*. 2001; 166(4):1487-91
97. Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. *Oxalobacter formigenes* and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEMS Microbiol Lett*. 2004; 230(1):1-7
98. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun*. 1998; 66(5):1985-9
99. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1998; 178(2):446-50
100. Reid G, Seidenfeld A. Drug resistance amongst uropathogens isolated from women in a suburban population: laboratory findings over 7 years. *Can J Urol*. 1997; 4(4):432-37
101. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006; 66(9):1253-61
102. Kaewsrichan J, Peeyananjarassri K, Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 48(1):75-83
103. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod*. 2001; 16(9):1809-13
104. Vallor AC, Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis*. 2001; 184(11):1431-6
105. Famularo G, Perluigi M, Coccia R, Mastroiacovo P, De Simone C. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. *Med Hypotheses*. 2001; 56(4):421-30
106. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect*. 1999; 1(4):285-92
107. Antonio MA, Hillier SL. DNA fingerprinting of *Lactobacillus crispatus* strain CTV-05 by repetitive element sequence-based PCR analysis in a pilot study of vaginal colonization. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(5):1881-7
108. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001; 183(3):485-91
109. Bruce AW, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Can J Microbiol*. 1988; 34(3):339-43

110. Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, Reid G. Lactobacillus vaginal microbiota of women attending a reproductive health care service in Benin city, Nigeria. *Sex Transm Dis.* 2006; 33(1):59-62
111. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39(5):447-8
112. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis.* 2005; 191(7):1129-39
113. Bauer G. Lactobacilli-mediated control of vaginal cancer through specific reactive oxygen species interaction. *Med Hypotheses.* 2001; 57(2):252-7
114. Klimek R. [Induction and stimulation of immunologic defenses with Gynatren (Solco Trichovas) as an example of cause-related prevention and treatment of neoplasms]. *Ginekol Pol.* 1987; 58(8):552-5
115. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30(11):1604-10
116. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005; 60(4):494-500
117. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2):389-95
118. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36(2):223-7
119. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15(2):152-8
120. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy.* 2002; 57(3):243-6
121. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of Lactobacillus acidophilus on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79(3):229-33
122. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36(7):899-906
123. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24(4):481-91
124. Winkler P, de Vrese M, Laue C, Schrezenmeir J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43(7):318-26
125. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019). *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(3):263-7
126. Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis

- HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(11):849-55
127. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(2):517-20
128. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(2):515S-20S
129. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res.* 1992; 32(2):141-4
130. Agren K, Lundberg C, Nord CE. Effect of amoxicillin/clavulanic acid on the aerobic and anaerobic tonsillar microflora in the treatment of recurrent tonsillitis. *Scand J Infect Dis.* 1990; 22(6):691-7
131. Brook I, Gober AE. Bacterial interference in the nasopharynx following antimicrobial therapy of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(4):489-92