

Probióticos - Revisão da Literatura

Probiotics - Literature Review

JANAÍNA CÂNDIDA RODRIGUES NOGUEIRA¹
MARIA DA CONCEIÇÃO RODRIGUES GONÇALVES²

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sobre uso de Probióticos em artigos originais no Pubmed. *Resultados:* Foram selecionados artigos que abordavam as características gerais dos probióticos, bem como seu uso na imunomodulação. Os probióticos estão indicados na prevenção de diarreias, causadas por antibióticos e rotavírus, mas também em doenças atópicas, auto-imunes e câncer. O efeito terapêutico, na literatura, foi observado com doses variáveis de 10⁶ a 10⁹ UFC e embora seu mecanismo de ação não esteja totalmente estabelecido, o probiótico deve estar viável quando consumido, permanecer vivo após contato com suco gástrico e bile, aderir-se à mucosa intestinal e competir com microrganismos patogênicos, promovendo ação satisfatória na modulação de inflamação e imunidade. *Conclusão:* As bactérias ácidas lácticas promovem melhoria no funcionamento do organismo, devendo-se realizar maiores estudos, para que sua utilização seja mais ampla em Medicina.

DESCRIPTORIOS

Probióticos. Rinite Alérgica Perene. Rinite Alérgica Sazonal. Lactobacillus. Bifidobacterium.

SUMMARY

Objective: To perform a literature review on probiotics use from articles published in Pubmed. *Results:* Were selected articles that addressed general characteristics of probiotics and their use in immunomodulation. Probiotics have been indicated for the prevention of diarrhea caused by rotavirus and antibiotics, and also atopic diseases, autoimmune diseases and cancer. Therapeutic effect, in literature, was observed at doses varying from 10⁶ to 10⁹ CFU, and although its mechanism of action has not been fully established, to be beneficial probiotics must be viable when consumed, remain alive after contact with gastric and bile juice, adhere to the intestinal mucosa and compete with pathogenic microorganisms, promoting a satisfactory action in the modulation of inflammation and immunity. *Conclusion:* Lactic acid bacteria promote improvement in the body's function. Further studies must be carried out so that probiotics use may be broadened in medicine.

DESCRIPTORS

Probiotics. Rhinitis Allergic Perennial. Rhinitis Allergic Seasonal. Lactobacillus. Bifidobacterium.

1 Médica Otorrinolaringologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley – Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

2 Doutora em Farmacologia, Professora do Departamento de Nutrição/CCS/UFPB e Professora e Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição/CCS/UFPB.

O termo probiótico, de origem grega, significa “para vida”. Foi inicialmente definido como compostos ou extratos de tecidos capazes de estimular o crescimento microbiano (LILLY, STILLWELL, 1965 APUD CHEN, WALKER, 2005). Parker, 1974, definiu probiótico como relativo a organismos e substâncias que contribuíam para o equilíbrio microbiano intestinal, no entanto, ‘substância’ poderia incluir suplementos tais como antibióticos, cuja função é oposta, e devido a este fato, esta definição foi abandonada (CHEN, WALKER, 2005).

Na década de 90, foi apresentada uma definição mais específica e utilizada atualmente, onde probióticos são “microorganismos viáveis, o que inclui bactérias lácticas e leveduras na forma de células liofilizadas ou de produto fermentado, que exibem um efeito benéfico sobre a saúde do hospedeiro, após ingestão, devido à melhoria das propriedades da microflora nativa” (HAVENAAR, HUIS IN’TVELD, 1992 APUD GOMES, MALCATA, 1999).

Atualmente, a definição aceita para probióticos é de que são suplementos de microorganismos vivos, que contribuem para melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal, segundo a organização mundial de saúde e organização de alimentos e agricultura das NAÇÕES UNIDAS, (2002) APUD MORAIS, JACOB, (2006).

Este estudo teve o objetivo de revisar a literatura sobre probióticos, mais especificamente bactérias ácidas lácticas do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, procurando esclarecer dúvidas acerca de posologia, mecanismo de ação e utilização na prática clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa refere-se a um estudo de revisão bibliográfica sobre o tema probióticos. A fonte de informações utilizada foi o banco de dados Pubmed, no período de 1999 a 2009. Sendo selecionados, preferencialmente, ensaios clínicos, meta-análise e revisões nos idiomas português, inglês e espanhol, como também, artigos relacionados ao tema. Os descritores utilizados, nas respectivas línguas foram: “probióticos, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*”.

Neste estudo foram encontrados, no banco de dados Pubmed, no período de 1999 a 2009, 4627 trabalhos, indexados ao Medline, a partir do descritor probiótico.

Quando se pesquisou o descritor *Bifidobacterium*, 1963 trabalhos foram encontrados, elevando-se para 7012, quando o descritor utilizado foi *Lactobacillus*. Estes achados sugerem grande interesse nos probióticos, sobretudo nos *Lactobacillus*,

provavelmente devido a sua ampla utilização, como suplemento alimentar e, pelo crescente interesse no seu uso, para promoção da saúde.

Foram utilizados dezenove artigos nesta revisão, escolhidos de acordo com os esclarecimentos em relação ao mecanismo de ação, posologia e utilização clínica em imunomodulação.

Revisão da Literatura

Segundo REID *et al*, 2003, probióticos são organismos vivos que, quando ingeridos em concentrações adequadas, afetam benéficamente a saúde do consumidor. Existem critérios utilizados e aceitos na literatura, para classificar o organismo como probiótico: (SZAJEWSKA *et al.*, 2006)

1. Ter origem humana
2. Não ser patogênico
3. Ser resistente ao processamento
4. Ser estável e permanecer viável, após exposição aos sucos digestivos
5. Aderir-se à célula epitelial
6. Ser capaz de persistir no trato gastrointestinal
7. Ser capaz de influenciar atividade metabólica local.

Os probióticos principais são *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paraca sei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterium freudenreichii*. São considerados também *Escherichia*, *Enterococcus* e *Bacillus* e o fungo *Saccaromyces boulardii*. No entanto, apesar de serem benéficos ao organismo e de serem frequentemente adicionados à alimentação infantil, os *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* não são considerados probióticos (MORAIS, JACOB, 2006).

Os probióticos são úteis na prevenção de diarreias, causadas por antibióticos e rotavírus, e por isto, sempre foram preconizados para tratamento de diarreia, sobretudo, quando causada pelo uso de antibióticos, porém atualmente também têm sido utilizados em doenças atópicas, auto-ímmunes e câncer, sobretudo, devido aos inúmeros trabalhos científicos, que demonstram atividade benéfica destes microrganismos para seu hospedeiro (REID *et al.*, 2003).

Estudos preconizam sua utilização na dose de 5 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC) por dia (5x 10⁹ UFC/dia), por pelo menos 5 dias. Porém efeito

terapêutico, na literatura, foi observado com doses variáveis de 10^6 a 10^9 UFC (COEURET, GUEGUEN, VERNOUX, 2004).

Seu mecanismo de ação, no entanto, não está totalmente estabelecido. Para que o probiótico promova seu benefício deve estar viável quando consumido, permanecer vivo após contato com suco gástrico e bile, aderir-se à mucosa intestinal e competir com microrganismos patogênicos, promovendo sua ação satisfatória na modulação de inflamação e imunidade (MORAIS, JACOB, 2006).

Os microrganismos que funcionam como probióticos não se multiplicam rapidamente e por isto não permanecem colonizadores perenes (MARCO, PAVAN, KLEEREBEZEM, 2004). Dentre os diversos gêneros que integram este grupo, destacam-se o *Bifidobacterium* e o *Lactobacillus*, e, em particular, a espécie *Lactobacillus acidophilus*.

O trato gastrointestinal é estéril, logo após o nascimento, e a aquisição da flora bacteriana inicia-se precocemente, sendo que, ao final das primeiras 24 horas de vida, pode-se encontrar número significativo de bactérias anaeróbias facultativas, micrococcos, estreptococos e coliformes (BALDEÓN, NARANJO, GRANJA, 2008).

Ao nascimento, o tipo de parto, a qualidade da dieta (se leite materno ou leite de vaca) e se o paciente tem alta ou permanece em ambiente hospitalar, influencia na colonização intestinal bacteriana (HOPKINS, SHARP, MACFARLANE, 2002).

No parto normal, o recém-nascido tem seu cólon colonizado pelas bactérias do canal de parto e pelas bactérias intestinais da mãe. No parto cesária, esta colonização é realizada por bactérias do ambiente. Estudos demonstraram que, em cerca de 25,0 % das crianças nascidas de parto normal, a fonte para o estabelecimento da flora foi a mãe (FURRIE, 2005).

A microbiota tende a instalar-se por volta dos 18 aos 24 meses e a manter-se estável durante toda a vida, sendo, pois, considerada saudável, quando há predomínio de *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* (FOOKS, GIBSON, 2002).

Crianças alimentadas exclusivamente de leite materno têm predomínio maior de 90% de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, porém, nos alimentados com leite artificial, estas bactérias perfazem 40 a 60% da microbiota associadas a outros tipos de bactérias como dos gêneros clostrídio, estafilococos e bacterióides (FURRIE, 2005).

O leite materno propicia o surgimento, a partir do segundo dia de vida, das bifidobactérias, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*, que passam a predominar, no final da primeira

semana, alcançando concentrações de 10^9 a 10^{11} bactérias por grama de fezes. *Bacteróides*, *Escherichia coli*, *Veillonellae sp* e *clostridium sp* são raros. As crianças que recebem leite de vaca têm menor número de bifidobactérias na sua flora intestinal e o predomínio de *Escherichia coli*, *Bacteróides* e *Clostridium* é frequente, isto ocorre também, após o desmame, nos lactentes que inicialmente receberam leite materno (KALLIOMÄKI *et al*, 2001).

No intestino promovem inúmeras funções com benefício ao organismo humano tais como:

1. Proteção contra proliferação de microrganismos patogênicos
2. Efeito imunomodulador
3. Restauração da permeabilidade intestinal
4. Produção de nutrientes, a partir dos alimentos, oriundos da dieta, que serão utilizados pelo organismo, como por exemplo, vitaminas.

Lactobacilos e bifidobactérias produzem compostos orgânicos, decorrentes da atividade fermentativa, como ácido láctico, peróxido de hidrogênio e ácido acético que aumentam a acidez intestinal, e substâncias denominadas bacteriocinas, proteínas metabolicamente ativas, que auxiliam na destruição de microorganismos indesejáveis inibindo proliferação bacteriana e o dano ao epitélio intestinal (MORAIS, JACOB, 2006).

Alguns *Lactobacillus* têm a capacidade de estimular secreção de mucina pelas células intestinais e, desta forma, espessar a barreira intestinal local contribuindo, para uma diminuição de processos alérgicos e cancerígenos, que podem ocorrer pelo contato de macromoléculas no sangue, protegendo também contra infecção (MACK, *et al*, 2003).

Tanto *Lactobacillus* como *Bifidobactérias* são capazes de promover lise de proteínas com potencial alergênico no trato gastrointestinal. Esse processo pode contribuir para a redução da alergenicidade das proteínas, minimizando o risco de alergia alimentar (MORAIS, JACOB, 2006).

Distúrbios na microbiota alteram a permeabilidade intestinal, diminuindo a seletividade intestinal às macromoléculas, fenômeno conhecido como *leaky gut*. Os probióticos podem reforçar as junções intercelulares no trato gastrointestinal, deixando o intestino menos vazado “*less leaky*” (BAUMGART, DIGNASS, 2002).

Na microbiota intestinal o triptofano é quebrado e transformado em 5HTP que é precursor da serotonina, além disto, a flora microbiana produz vitaminas como vitamina K e vitamina B12, além de digerir fibras insolúveis, oriundas da dieta, liberando nutrientes que são utilizados por elas e pelo organismo hospedeiro.

Por isto, as culturas probióticas são suplementos microbianos que aumentam de maneira significativa o valor nutritivo e terapêutico dos alimentos, bem como, podem contribuir, para melhorar o sabor do produto final e promover uma acidificação reduzida, durante a armazenagem pós-processamento (GOMES, MALCATA, 1999).

Das bactérias ácidas láctica, as mais estudadas e utilizadas como probióticos são dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

a) Gênero *Bifidobacterium*

As bifidobactérias foram isoladas pela primeira vez, no final do século XIX por Tissier. São microorganismos gram-positivos, não formadores de esporos, desprovidos de flagelos, catalase negativos e anaeróbios. Pode apresentar formas variadas que incluem bacilos curtos e curvados e bacilos bifurcados (WATANABE *et al.*, 2003).

O gênero *Bifidobacterium* inclui 30 espécies, 10 das quais são de origem humana (cáries dentárias, fezes e vagina), 17 de origem animal, 2 de águas residuais e 1 de leite fermentado; esta última tem a particularidade de apresentar uma boa tolerância ao oxigênio, ao contrário da maior parte das outras do mesmo gênero. Estão inseridas na ordem das actinomicetas, sendo organismos heterofermentativos, que produzem ácidos acético e láctico na proporção molar de 3:2 a partir de 2 moles de hexose, sem produção de CO₂, exceto durante a degradação do gluconato. A enzima chave desta via metabólica fermentativa é a frutose-6-fosfato fosfocetolase, a qual pode por isso ser usada como marcador taxonômico na identificação do gênero, mas que não permite a diferenciação entre as espécies. As bifidobactérias, de origem humana, são capazes de utilizar além do gluconato, a galactose, a lactose e a frutose como fontes de energia (GOMES, MALCATA, 1999).

Em estudo avaliando 290 estirpes de 29 espécies de bifidobactérias de origem animal ou humana, observou-se a possibilidade de algumas espécies serem capazes de fermentar hidratos de carbono complexos (CROCIANI *et al.*, 1994 APUD GOMES, MALCATA, 1999).

As bifidobactérias são bactérias de extrema importância no trato gastrointestinal do ser humano e de outros mamíferos. Estão amplamente distribuídos, sendo a razão em que eles se encontram dependente da idade e da dieta alimentar (MORAIS, JACOB, 2006).

Registram-se igualmente alterações nos perfis das espécies constituintes ao longo da vida, sendo típicos nos neonatos, o *B. infantis* e o *B. breve* e nos adultos, o *B. adolescentis*, o *B. longum* perdura por toda a vida sendo mais preferido para compor os

alimentos funcionais. *Bifidobacteria* predomina no intestino grosso, principalmente ao nível de colon proximal, enquanto *Lactobacillus* são mais prevalentes na porção distal e no intestino Delgado (PERDIGÓN *et al.*, 2003).

b) Gênero *Lactobacillus*

Em 1900, MORO isolou pela primeira vez estas bactérias, a partir de fezes de neonatos alimentados com leite materno, nomeando-as de *Bacillus acidophilus* designação genérica dos lactobacilos intestinais. Estes microorganismos são gram-positivos, incapazes de formar esporos, desprovidos de flagelos, apresentam forma bacilar ou cocobacilar e são aerotolerantes ou anaeróbios. O gênero compreende 56 espécies oficialmente reconhecidas, no momento, sendo as mais utilizadas, para fins de aditivo dietético, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. casei* (MORO, 1900 APUD GOMES, MALCATA, 1999).

Conforme estes autores, o *L. acidophilus*, o mais comum, é um bacilo gram-positivo com pontas arredondadas, que se encontra na forma de células livres, aos pares ou em cadeias curtas com tamanho típico de 0.6-0.9 µm de largura e 1.5-6.0 µm de comprimento. Esta espécie tem a particularidade de ser pouco tolerante à salinidade do meio, e ser microaerofílico, com o crescimento em meio sólido favorecido por anaerobiose ou pressão reduzida de oxigênio.

Os Lactobacilos e as bifidobactérias produzem substâncias de baixo peso molecular, com atividade antimicrobiana, denominadas bacteriocinas. O *Lactobacillus rhamnosus* GG produz também um biosurfactante, que auxilia na sua sobrevivência. (FOOKS, GIBSON, 2002).

Além da produção de substâncias e manutenção de pH mais ácido, estes microorganismos competem por nutrientes, fator primordial no controle de patógenos. Esta competição é maior no cólon distal, mas também ocorre no cólon proximal e intestino delgado (CHEN, WALKER, 2005).

Os probióticos, especialmente os *Lactobacillus*, aderem-se a receptores específicos na membrana intestinal, não sendo eliminados pelos movimentos peristálticos, competido desta forma com microorganismos patogênicos como *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* e *Escherichia coli*, que como não se aderem, não promovem alterações no hospedeiro (MARCO, PAVAN, KLEEREBEZEM, 2004).

Segundo NAHAISI, 1986 apud GOMES; MALCATA, 1999, estas bactérias degradam amígdalina, celobiose, frutose, galactose, glicose, maltose, manose, sucrose e esculina. Como microorganismo heterofermentativo, produz quase exclusivamente ácido láctico

a partir da degradação da glicose pela via de Embden-Meyerhof-Parnas (à taxa de 1.8 mol por mol de glicose), embora também possa produzir algum acetaldeído; este último também pode ser proveniente do metabolismo de compostos azotados (p.ex. treonina), uma vez que *L. acidophilus* exibe uma elevada atividade de treonina aldolase.

De acordo com estes autores, as condições ótimas para a sua multiplicação eficaz são temperaturas de 35-40°C e valores de pH de 5.5-6.0, podendo suportar pH de até 0,3% (v/v). Como nutrientes utilizam carboidratos, proteínas e respectivos produtos de degradação, vitaminas do complexo B, derivados dos ácidos nucleicos e minerais (p.ex. magnésio, manganês e ferro).

As bifidobactérias vivem bem em meio ácido e produzem quantidades apreciáveis de tampão acetato que, nas fezes dos recém-nascidos alimentados com leite materno, diante de um pH entre 4,6 e 5,8 e de baixa capacidade de tamponamento, tem grande poder bacteriostático sobre a *Escherichia coli* e *Shigella* (WATANABE *et al.*, 2003).

Segundo FINEGOLD *et al.* 1983 apud GOMES, MALCATA, 1999, estas bactérias dominam a microflora dos recém nascidos, sendo a sua proliferação estimulada pelos componentes glicoprotéicos da k-caseína. A proporção numérica diminui, com o avanço da idade, tornando-se o terceiro mais abundante, ou seja, correspondendo a 25% do total de bactérias, a seguir dos gêneros *Bacteroides* e *Eubacterium*.

Estudos comprovaram a frequência baixa de colonização por *Escherichia coli* enteropatogênica e *Shigella* nas crianças que receberam leite materno e a quase inexistência de diarreia, mesmo estando sujeitas à exposição contínua aos agentes enteropatogênicos (BALDEÓN, NARANJO, GRANJA, 2008).

A microbiota gastrointestinal é um ecossistema complexo que apresenta inúmeras funções, como estimulação da maturidade intestinal, manutenção da barreira mucosa, aumento da absorção de nutrientes, proteção contra infecção e estimulação do sistema imunológico (MACPHERSON, HARRIS, 2004). Os microrganismos habitantes do trato gastrointestinal podem ser observados no quadro 1.

A composição desta flora depende dos hábitos dietéticos do indivíduo. Fatores externos, como uso de antibióticos, podem alterar esta microflora trazendo vários distúrbios como diarreia, síndromes má-absorptivas, constipação e infecções (BALDEÓN, NARANJO, GRANJA, 2008).

No indivíduo com sua microbiota já estabelecida, a influência dos probióticos limita-se, em geral, ao período em que são empregados. Desta forma, para que

a microbiota da pessoa seja transformada é necessário o uso de probióticos durante períodos indefinidos (GOMES, MALCATA, 1999).

Existem fatores que podem alterar a composição normal desta microbiota intestinal como uso de antibióticos, anticoncepcionais, antiinflamatórios, entre outros, ocasionando estados patológicos como diarreia.

Elie Metchnikoff, no início do século XX, observou os efeitos adversos de metabólitos tóxicos oriundos do trato gastrintestinal e postulou que o uso de leite fermentado com bactérias ácidas lácticas poderia diminuir esta toxicidade (FURRIE, 2005). Este efeito ocorreria através do controle do número e do tipo de bactérias no intestino sendo, a partir destas observações, incentivado o uso de alimentos e medicamentos contendo estas bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterias* (OMAY, REYNOLDS, MACFARLANE, 2005).

A microbiota intestinal é um ecossistema complexo e varia de acordo com a dieta de cada indivíduo. Avaliar a composição desta flora é muito difícil, pois o cultivo *in vitro* muitas vezes fica impossibilitado.

A sua utilização como aditivo em diversos produtos lácteos tem sofrido enormes progressos durante a última década, na sequência de um conjunto diversificado de trabalhos científicos nas áreas de taxonomia, ecologia e terapêutica das referidas espécies em países tão variados como o Japão, Dinamarca, Alemanha, Polónia, Rússia e EUA (GOMES, MALCATA, 1999).

São usados como suplemento nutricional produzidos muitas vezes pela indústria alimentícia e comercializado nos supermercados. Embora muito utilizado mundialmente, as pesquisas científicas realizadas com este tipo de suplemento são escassas, sobretudo em relação ao uso de probióticos na fase de alimentação complementar no lactente (BALDEÓN, NARANJO, GRANJA, 2008)

Estes autores estudando a composição das fezes de lactentes, que recebiam dieta familiar e fórmula láctea comercializada no Equador associada com probióticos, *Bifidobacterium Lactis BL* e *Streptococcus* na dose de 10⁸ UFC ou sem probióticos, por 180 a 190 dias, observaram que houve boa aceitabilidade à fórmula, sem casos de intolerância, bem como, não houve diferença significativa nos valores antropométricos nos grupos. Em relação à incidência de infecções respiratórias e intestinais não houve diferença entre os grupos, porém devido à amostra pequena não se pode determinar significância estatística. Comparando a composição em bactérias nas fezes das crianças dos 3 grupos estudados, no primeiro e no sexto mês após introdução da dieta, observaram que o tipo de dieta influenciou no tipo de microbiota na criança. A redução destas bactérias,

no contexto de uma infecção ou após antibioticoterapia, pode interferir na disponibilidade de nutrientes e prejudicar os efeitos benéficos da estimulação da resposta imune gastrointestinal. Neste sentido, probióticos, revelaram-se úteis na prevenção de doenças infecciosas e diarreia, bem como, através da estimulação da produção de citocinas imunomoduladoras, podem modular ou limitar a extensão de um processo inflamatório intestinal (MARCOS, NOVA, MONTEIRO, 2003).

As bactérias ácidas lácticas são importantes durante toda a vida do indivíduo, pois a sua manutenção é fundamental, para um intestino funcionando, prevenindo desta forma inúmeras doenças.

Tanto ao nascimento quanto durante o crescimento, deve-se procurar beneficiar esta flora, através da alimentação satisfatória, evitando o uso indiscriminado de antibióticos e antiparasitários e controlando também o estresse, pois o mesmo pode alterar a microflora intestinal.

Desta forma deve-se pensar no uso de suple-

mentos tanto com baixas quantidades de microrganismos como os vendidos em supermercados para uma possível manutenção, bem como, doses mais elevadas com objetivo terapêutico prescrito por médico familiarizado com esta prática.

CONCLUSÃO

Os probióticos são microrganismos que promovem melhoria à saúde de quem os utiliza, bem como, promovem prevenção de inúmeras doenças, inclusive o câncer. Atualmente é utilizado como suplemento alimentar, porém seu(s) mecanismo(s) de ação permanece ainda pouco conhecido. É importante que mais estudos sejam realizados permitindo uma ampla divulgação deste método terapêutico, com mudanças em algumas condutas médicas, objetivando a melhoria da qualidade de vida e a prevenção de doenças crônicas e distúrbios imunológicos.

REFERÊNCIAS

- BALDEÓN ME, NARANJO G, GRANJAD. Effect of infant formula with probiotics on intestinal microbiota. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*. 58(1):5-11, 2008.
- BAUMGART DC, DIGNASS AU. Intestinal barrier function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 5(6):685-694, 2002.
- CHEN CC, WALKER WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr*. 52(1):77-113, 2005.
- COEURET V, GUEGUEN M, VERNOUX JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotics products. *Int J Food Microbiol*. 97(2):147-156, 2004.
- FOOKS LJ, GIBSON GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*. 88(S1):39-49, 2002.
- FURRIE E. Probiotics and allergy. *Proc Nutr Soc*. 64(4):465-469, 2005.
- GOMES AMP, MALCATA FX. Agentes probióticos em alimentos: aspectos fisiológicos e terapêuticos, e aplicações tecnológicas. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Biotecnologia*. 64:12-22, 1999.
- HOPKINS, M.J.; SHARP, R.; MACFARLANE, G.T. Variation in human intestinal microbiota with age. *Digestive and Liver Disease*. 34(2):12-18, 2002.
- KALLIOMÄKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H, KERO P, KOSKINEN P, ISOLAURI E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants whom atopy was and was not developing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 107(1):129-134, 2001.
- MACK DR, AHRNE S, HYDE L, WEI S, HOLLINGSWORTH MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 52(6):827-33, 2003.
- MACPHERSON AJ, HARRIS NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 4(6):478-485, 2004.
- MARCOS A, NOVA E, MONTEIRO A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *European Journal of Clinical Nutrition*. 57(1):S66-69, 2003.
- MARCO ML, PAVAN S, KLEEREBEZEM M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Curr Opin Biotechnol*. 17: 204-210, 2004.
- MORAIS MB DE, JACOB CMA. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr*. 82 (5): S189-S197, 2006.
- OMAY GA, REYNOLDS N, MACFARLANE GT. Effect of pH on an in vitro model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol*. 71(8):4777-4783, 2005.
- PERDIGÓN G, LOCASCIO M, MEDICI M, PESCE DE RUIZ HOLGADO A, OLIVER G. Interaction of Bifidobacteria with the gut and their influence in the immune function. *Biocell*. 27(1):1-9, 2003.
- REID G, JASS J, SEBULSKY MT, MCCORMICK JK. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews*. 16(4): 658-672, 2003.
- SZAJEWSKA H, SETTY M, MRUKOWICZ J, GUANDALINI S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 42(5):454-75, 2006.
- WATANABE S, NARISAWA Y, ARASE S, OKAMATSU H, IKENAGA T, TAJIRI Y, KUMEMURA M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 11(3): 587-91, 2003.

CORRESPONDÊNCIA

Janaína Cândida Rodrigues Nogueira
Av. Bento da Gama 192 - Torre
58040-090 João Pessoa - Paraíba - BRasil

E-mail
jana.otorrino@gmail.com