

## Aplicação terapêutica de *Saccharomyces boulardii* em diarreias: uma revisão

Tatiane dos Reis Lopes\*  
Miriam Aparecida de Oliveira Pinto\*\*

### RESUMO

*Saccharomyces boulardii* é uma levedura não patogênica, termotolerante e resistente à ação dos sucos gástrico, entérico e pancreático. Esta levedura atua no intestino por três mecanismos: efeito antagonista direto, imunestimulação e efeito trófico na mucosa intestinal. O objetivo deste trabalho de revisão é contribuir para uma atualização dos profissionais de saúde sobre as indicações terapêuticas e as formas de uso da levedura *S. boulardii* como agente probiótico. *S. boulardii* é utilizada sob a forma de medicamentos como agente terapêutico na diarreia, com eficácia comprovada em muitas condições patológicas que cursam com diarreias agudas e crônicas. Além de não alterar a morfologia intestinal nem a microbiota colônica residente como os antibióticos, esta levedura tem resultados equivalentes aos medicamentos padrões utilizados. Devido a esses fatores, é vantajosa a utilização de medicamentos à base deste probiótico.

Palavras-chave: *Saccharomyces*. Probióticos. Diarreia.

### 1 INTRODUÇÃO

O termo probiótico é usado para designar preparações que tenham em sua composição microrganismos vivos capazes de produzir efeitos benéficos no hospedeiro, quando administrados em quantidade adequada (MARTINS et al., 2005b). Os efeitos produzidos compreendem a manutenção da microbiota intestinal saudável, modulação da resposta imune e inibição da carcinogênese (COPPOLA; TURNES, 2004). Devido à sua ação benéfica no hospedeiro, esses microrganismos são utilizados em distúrbios do metabolismo gastrointestinal e na prevenção e tratamento de doenças, podendo ser ingeridos na forma de preparação farmacêutica ou de alimento fermentado ou suplementado (MARTINS et al., 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária define “probiótico” como microrganismos vivos que produzem efeitos benéficos à saúde do indivíduo, por serem capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002).

De acordo com Ferreira (2008), há duas expressões a serem consideradas: microrganismo probiótico e microrganismo de efeito probiótico. O microrganismo probiótico é aquele isolado originalmente do trato

intestinal da espécie que irá consumi-lo, ou seja, se for destinado ao consumo humano, o microrganismo probiótico é isolado do trato intestinal humano, e se for para o consumo animal ele é isolado do trato intestinal da espécie animal. O microrganismo de efeito probiótico é aquele que traz um benefício para o hospedeiro, ao ser ingerido, porém não pertence à microbiota intestinal da espécie consumidora. Segundo essa definição, a levedura *Saccharomyces boulardii* não é considerada probiótica, mas tem efeito probiótico.

Além de *S. boulardii*, outros microrganismos como *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus lactis* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* têm aplicação como probióticos (FERREIRA, 2008). Quando esses microrganismos são registrados como medicamentos, eles também podem ser denominados agentes bioterapêuticos (BILLOO et al. 2006).

Esta levedura, não patogênica e termotolerante, apresenta crescimento ótimo a 37°C (MARTINS et al., 2005c) e é resistente à ação do suco gástrico, das secreções entérica e pancreática e da bile, assim como à ação de antibióticos e quimioterápicos (FLORATIL, 2005). Além dessas características, *S. boulardii* protege contra microrganismos patogênicos e não é

\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Juiz de Fora - MG. tati\_ropes@yahoo.com.br

\*\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Departamento de Alimentos e Toxicologia, Juiz de Fora - MG.

tóxica, razões pelas quais é caracterizada como um microrganismo com efeito probiótico (KARKOW, F.; FAINTUCH; KARKOW, 2007).

*S. boulardii* foi isolada na Indochina, a partir da fruta tropical lichia, usada pelos nativos para tratar a diarreia (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009). Henri Boulard, um pesquisador francês (BUTS, 2009), nos anos de 1950 atribuiu o efeito terapêutico sobre a diarreia à ação desta levedura (MULLER et al., 2007). Na Europa, África e Américas, até o ano de 2005 era a única levedura utilizada como probiótico para humanos (MARTINS et al., 2005a, 2005b).

Desta forma, com o objetivo de atualizar as aplicações terapêuticas de *S. boulardii* em diarreias, elaborou-se a presente revisão.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

As leveduras são microrganismos eucariotas, unicelulares, que se reproduzem geralmente por brotamento, porém podem reproduzir-se também de forma sexuada. A própria célula leveduriforme desempenha as funções vegetativas e reprodutivas (HENRY, 2008).

Esses microrganismos não possuem estruturas para motilidade como flagelos ou cílios e, portanto, são imóveis. Necessitam de fontes de carbono, nitrogênio, água e sais minerais para o seu crescimento, além de condições ambientais favoráveis, como oxigênio, temperatura na faixa de 20° a 30°C e potencial hidrogeniônico (pH) entre 4,5 e 5,5 (HENRY, 2008).

### 2.1 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é composta por uma complexa e dinâmica população de microrganismos, principalmente bactérias, que podem ser adquiridas no nascimento e colonizar o intestino permanentemente (microbiota residente ou endógena) ou transitar temporariamente por esse órgão (microbiota transitória ou exógena) (OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008).

Em adultos humanos, a microbiota do intestino grosso é composta predominantemente por bactérias anaeróbias facultativas e obrigatórias, principalmente dos gêneros *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* e *Fusobacterium* (VANHOUTTE et al., 2006).

As leveduras representam menos que 0,1% da microbiota residente do trato gastrointestinal (TGI) e a principal espécie isolada nesse sistema é *Candida albicans* (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

A microbiota residente do trato digestivo humano, em condições normais, confere resistência à colonização, eliminando possíveis microrganismos patogênicos; imunomodulação; e contribuição nutricional, produzindo substâncias como ácidos graxos de cadeia

curta, vitaminas, aminoácidos, poliaminas, fatores de crescimento e antioxidantes (BROWN; VALIERE, 2004).

Embora a microbiota intestinal represente uma barreira contra a invasão de microrganismos patogênicos, estes podem ter sua entrada facilitada quando a integridade da microbiota é afetada por estresse, terapia antibiótica, mudanças na dieta e alterações fisiológicas no intestino (BILLOO et al., 2006; MARTINS et al., 2006).

### 2.2 Diarreia

A evacuação de três ou mais fezes aquosas em 24 horas ou o aumento no volume ou frequência de fezes normais é definida como diarreia (BOS et al., 2006; SPIES, 2008).

Esta patologia está associada à má nutrição, má absorção e falhas no crescimento, pois modifica as funções normais do TGI, como digestão, absorção e imunomodulação (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008).

A diarreia é considerada aguda quando os sintomas são novos e duram no máximo 14 dias (MINCIS, M.; MINCIS, R.; CALICHMAN, 2008). Ela está relacionada, normalmente, à presença de agentes infecciosos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas e ao uso de medicações com potencial para causar diarreia, como os antibióticos. A diarreia infecciosa aguda é um problema mundial e a principal causa de morbidade e mortalidade infantil (BILLOO et al., 2006; ZANELLO et al., 2009).

A diarreia crônica ou persistente é definida como um episódio que se inicia de forma aguda, no entanto persiste por 14 dias ou mais (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009). Alguns autores classificam a diarreia como persistente quando tem duração de 15 a 29 dias e como crônica se durar mais de 30 dias (MINCIS; MINCIS; CALICHMAN, 2008). Está associada à má nutrição, infecções não-intestinais graves e à morbidade e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento. Relaciona-se, geralmente, a doenças intestinais, como a síndrome do intestino irritável, a doença de Crohn e a colite ulcerativa (MARTINS et al., 2005c).

A diarreia é um sintoma comum da antibioticoterapia, sendo causada particularmente por aqueles que agem em anaeróbios e o risco é maior com aminopenicilinas (principalmente ampicilina ou amoxicilina), combinação de aminopenicilinas e clavulanato, cefalosporinas e clindamicina (BRAVO et al., 2008; KOTOWSKA; ALBRECHT; SZAJEWSKA, 2005). O antibiótico rompe o equilíbrio da microbiota residente do intestino, permitindo o crescimento de microrganismos que induzem a diarreia (BARC et al., 2008; KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

### 2.3 Caracterização geral de *Saccharomyces boulardii*

A levedura *S. boulardii* não pertence à microbiota residente do cólon, mas consegue sobreviver e atuar neste local (MARTINS et al., 2005a) apesar de não se instalar no tubo digestivo de animais ou humanos com a microbiota intestinal residente, pois a microbiota local impede essa colonização (EDWARDS-INGRAM et al., 2007; MÜLLER, 2006). Esta levedura não altera a microbiota residente, sendo eliminada do cólon após descontinuidade na sua ingestão (BARC et al., 2008).

Experimentos realizados em camundongos revelaram que o tempo de permanência da levedura no hospedeiro é muito curto, com eliminação total em 28 horas, mas, quando administrada repetidamente, ela mantém-se no intestino por muitos dias (EDWARDS-INGRAM et al., 2007). Este comportamento também foi observado em voluntários humanos que receberam doses únicas ou diárias repetidas de *S. boulardii*. Nos primeiros houve rápida eliminação da levedura nas fezes, enquanto aqueles que receberam doses repetidas alcançaram uma concentração em estado de equilíbrio após cerca de três dias (EDWARDS-INGRAM et al., 2007; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

A resistência desta levedura a baixos valores de pH permite sua sobrevivência na passagem pelo estômago, o que aumenta a quantidade de células de *S. boulardii* que alcança o intestino e contribui, dessa forma, para a sua atividade probiótica (EDWARDS-INGRAM et al., 2007).

Outra habilidade da levedura, revelada pelo mesmo estudo, é a formação de pseudohifa em resposta à limitação de nitrogênio, a qual pode estar relacionada ao seu potencial probiótico (EDWARDS-INGRAM et al., 2007).

*S. boulardii* mantém-se viável em pH 2,0, diferente da espécie *Saccharomyces cerevisiae* cuja viabilidade decresce significativamente em pH 6,0; 3,0 e 2,0. Nenhuma das duas espécies sobrevive em pH 1,0 (GRAFF et al., 2008).

Um estudo *in vitro* avaliou a viabilidade de células de *S. boulardii* em dois extremos de pH: 1,1 (pH estomacal) e 6,8 (pH do cólon). Foram utilizadas no estudo as concentrações de 2; 20 e 200 gramas por litro (g/L) da levedura. A levedura liofilizada apresentou-se sensível em pH ácido, exceto na mais alta concentração (200 g/L). Nessa concentração, houve um aumento do pH para 3,2 protegendo as células leveduriformes dos danos morfológicos e da morte, observados nas concentrações mais baixas de *S. boulardii* em pH 1,1. Em pH 6,8, a viabilidade da levedura não foi alterada

durante 360 minutos, que foi o tempo máximo avaliado nesse estudo, demonstrando que a viabilidade de *S. boulardii* mantém-se inalterada quando exposta a pH próximo ao neutro (GRAFF et al., 2008).

Conforme estudo taxonômico, *S. boulardii* tem semelhanças genéticas, mas é diferente do ponto de vista fisiológico de *S. cerevisiae*, por isso deve ser referida como *S. cerevisiae* var. *boulardii* (KÜHLE; SKOVGAARD; JESPERSEN, 2005). Um alelo microsatélite único e específico distingue *S. boulardii* de outras estirpes de *S. cerevisiae* (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009; ZANELLO et al., 2009).

Este probiótico apresenta em seu genoma trissomia do cromossomo 9 e a conseqüente cópia alterada do número de genes contribui para sua sobrevivência em meio ácido e para amplificar sua taxa de crescimento. Além disso, *S. boulardii* cresce mais rápido na temperatura de 37° C quando comparada à *S. cerevisiae* (ZANELLO et al., 2009).

Um estudo para análise de genoma, utilizando a técnica de hibridização genômica comparativa, concluiu que *S. boulardii* é um membro da espécie *S. cerevisiae* (EDWARDS-INGRAM et al., 2007), embora seja distinguível dessa espécie por possuir propriedades benéficas específicas (GRAFF et al., 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009) e ser resistente à acidez gástrica, a proteases e aos antibióticos (FIDAN et al., 2008), ou seja, geneticamente *S. boulardii* é praticamente idêntica à *S. cerevisiae*, no entanto metabólica e fisiologicamente são diferentes (MARTINS et al., 2006).

Em suma, *S. boulardii* é uma subespécie da espécie *S. cerevisiae*, porém esta última não tem efeito probiótico em humanos, sendo utilizada na medicina veterinária (MARTINS et al., 2005c; STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008).

*S. boulardii* raramente é incorporada a iogurtes ou usada na fermentação de materiais vegetais crus (KÜHLE; SKOVGAARD; JESPERSEN, 2005). Ela é principalmente administrada na forma de pó liofilizado como agente terapêutico na diarreia (KÜHLE; SKOVGAARD; JESPERSEN, 2005; MULLER et al., 2007). Sua eficácia no controle dessa doença é comprovada por diversos estudos, os quais também demonstram que o tratamento com esta levedura é seguro e bem tolerado sob condições normais de uso (ACEVEDO; ROMERO; ESPEJO, 2004; BUTS; BERNASCONI, 2005; GRAF; GAVAZZI, 2006; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

Contudo, há alguns relatos de fungemia (infecção na corrente sanguínea provocada por um microrganismo fúngico), causada por *S. boulardii* administrada

por via oral, especialmente em pacientes imunocomprometidos e cateterizados (BUTS; BERNASCONI, 2005; GRAF; GAVAZZI, 2006; MARTINS et al., 2005c; VANDENPLAS et al., 2007). A translocação da levedura, do TGI para a circulação sistêmica, não foi relatada na literatura, consistindo o cateter venoso central no principal fator de risco para a ocorrência de fungemia (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Inclusive, foram relatados casos de fungemia em pacientes que não recebiam preparação contendo a levedura, mas dividiam um quarto com pacientes tratados. As células viáveis de *S. boulardii*, após a abertura da embalagem que as contém, podem sobreviver nas mãos dos operadores ou nas superfícies do quarto por duas horas, sendo transmitidas por colonização interpessoal ou por via aérea (GRAF; GAVAZZI, 2006). Apesar disso, não há casos de morte atribuídos à fungemia causada por esta levedura e observa-se recuperação dos pacientes após suspensão do tratamento com a preparação probiótica, remoção do cateter venoso e/ou terapia antifúngica (BUTS; BERNASCONI, 2005; GRAF; GAVAZZI, 2006; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

*S. boulardii* é eliminada do TGI por antifúngicos como a nistatina e o fluconazol. Todavia, quando há um intervalo de quatro a seis horas entre a ingestão da levedura e de fluconazol, este antifúngico não exerce seu efeito (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

#### 2.4 Mecanismo de ação de *Saccharomyces boulardii*

O exato mecanismo pelo qual *S. boulardii* exerce sua ação não está completamente esclarecido (ACEVEDO; ROMERO; ESPEJO, 2004), no entanto acredita-se que esse microrganismo, no intestino, atue por três mecanismos: efeito antagonista direto, imunoestimulação e efeito trófico na mucosa intestinal (BUTS; BERNASCONI, 2005; MÜLLER, 2006; SAAD, 2006).

Ao exercer efeito antagonista direto, *S. boulardii* pode impedir o crescimento de enteropatógenos como *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*, devido à competição pelos nutrientes ou sítios de ligação ou pela produção de substâncias que os inibem. Pode também impedir sua ação patogênica, neutralizando suas toxinas e, ainda, melhorar a resistência à colonização no intestino (MÜLLER, 2006).

Por meio da imunoestimulação, pode incitar a expressão enzimática e mecanismos de defesa intestinais, pelo aumento dos níveis de imunoglobulinas e

de citocinas e da atividade de macrófagos e de células *natural killer* (MÜLLER, 2006; SAAD, 2006).

O efeito trófico na mucosa intestinal é mediado pela produção endoluminal de poliaminas (putrescina, espermidina e espermina), as quais parecem ser liberadas durante a fase catabólica da levedura, durante seu trânsito no interior do lúmen (BUTS, 2009; STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

O aumento de poliaminas em humanos, induzido pela levedura, resulta em maturação e elevação da atividade de dissacaridases (lactase, maltase, sacarase) e outras enzimas da membrana da borda em escova do epitélio do duodeno e jejuno. Também eleva o conteúdo de ácido desoxirribonucleico (DNA) da mucosa, a concentração celular de imunoglobulina A (IgA) secretora no fluido intestinal, a concentração celular do receptor para imunoglobulinas poliméricas nas células das vilosidades e criptas (MÜLLER, 2006; STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009) e o número de carreadores de glicose na membrana dos enterócitos (VANDENPLAS et al., 2007).

Em um estudo para avaliar os efeitos de *S. boulardii* em modelo animal de ressecção intestinal, ratos, após 60 por cento (%) de enterectomia proximal, foram tratados com 1 miligrama (mg) de *S. boulardii* liofilizada por grama (g) do peso corporal, durante oito dias. O grupo que recebeu a levedura apresentou estimulação significativa na atividade das dissacaridases e no transporte de glicose comparado ao grupo controle, ou seja, *S. boulardii* exerceu efeito trófico no íleo remanescente, mediado pela liberação endoluminal de poliaminas das células da levedura (BUTS; BERNASCONI, 2005; ZANELLO et al., 2009).

Segundo dados obtidos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), as quantidades de poliaminas na preparação liofilizada totalizam 679 nanomol (nmol)/100 mg, principalmente espermidina (55%) e espermina (43%), as quais influenciam diretamente a síntese de glicoproteínas e de enzimas da membrana da borda em escova (BUTS; BERNASCONI, 2005).

*S. boulardii* administrada por via oral aumentou a concentração das dissacaridases em humanos voluntários e em ratos (BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993). O aumento dessas enzimas melhora a absorção de carboidratos, relacionada à diarreia (McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

Este probiótico pode ser eficiente no tratamento da deficiência congênita de sacarase-isomaltase, pois secreta a enzima sacarase em níveis de atividade muito

altos no lúmen intestinal (BUTS; BERNASCONI, 2005; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009). Outra enzima secretada pela levedura é uma protease de 54 quilodaltos (kDa), que neutraliza algumas toxinas bacterianas (BILLOO et al., 2006).

Após o tratamento oral com a levedura não há mudança morfológica na superfície das vilosidades e microvilosidades e na profundidade das criptas, como demonstrado por microscopia eletrônica, em células epiteliais intestinais de ratos, e por técnica de microdensificação tridimensional, em células epiteliais intestinais de humanos (BUTS; BERNASCONI, 2005).

*S. boulardii* não interfere na espessura da mucosa do intestino delgado de adultos voluntários saudáveis, porém eleva a atividade enzimática (lactase,  $\alpha$ -glicosidase, fosfatase alcalina) nesses indivíduos (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

## 2.5 Aplicação terapêutica de *Saccharomyces boulardii* em diarreias

Este probiótico é usado para prevenir ou tratar diarreia de muitas etiologias (BUTS, 2009; BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993; ZANELLO et al., 2009). Em ensaios biológicos e clínicos demonstrou-se que esta levedura protege contra diarreia induzida por diversos patógenos entéricos, como o *C. difficile* (McFARLAND, 2005), e reduz a incidência de diarreia associada à antibioticoterapia, a qual depende do antibiótico usado e dos fatores de risco de cada paciente (BARC et al., 2008; BRAVO et al., 2008; KOTOWSKA; ALBRECHT; SZAJEWSKA, 2005; SZAJEWSKA; MRUKOWICZ, 2005).

Estudos *in vitro* e alguns *in vivo* concluíram que *S. boulardii* previne infecções intestinais causadas pela aderência ou invasão de *C. difficile*, *E. coli* e *C. albicans* à camada epitelial do TGI (EDWARDS-INGRAM et al., 2007).

A levedura diminui a concentração de agentes etiológicos da diarreia e suas toxinas, quando há crescimento de microrganismos patogênicos devido à perturbação na microbiota endógena intestinal (McFARLAND; BERNASCONI, 1993). Ela reduz os danos provocados pelas toxinas bacterianas de *V. cholerae*, *E. coli* e *C. difficile* (MÜLLER, 2006; STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008).

É também utilizada para tratar a diarreia provocada por doença de Crohn (DALMASSO et al., 2006a; PENNER; FEDORAK, 2005; VILELA, 2005), além de reduzir a incidência de diarreia dos viajantes (SPIES, 2008).

*S. boulardii* tem sido usada no tratamento da diarreia em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993; ZANELLO et al., 2009), nos casos de diarreia aguda em crianças e adultos (BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993), na prevenção e tratamento de enterocolopatias aguda e crônica, no tratamento de colite pseudomembranosa e para tratar a síndrome do intestino irritável associada à diarreia (BUTS; BERNASCONI, 2005; ZANELLO et al., 2009).

O efeito de *S. boulardii* é mínimo em pacientes saudáveis comparados a pacientes acometidos por diarreia. Essa observação foi feita em um estudo que utilizou 30 voluntários saudáveis, nos quais não foram observadas mudanças profundas na microbiota intestinal, uma vez que nenhum dos pacientes apresentava um desequilíbrio no balanço microbiano intestinal ou sofria de diarreia durante a realização do estudo (VANHOUTTE et al., 2006).

Esta levedura exerce efeito protetor no intestino, aderindo-se às células intestinais, mas não se multiplica (MARTINS et al., 2005a), portanto pode ser ingerida regularmente (MARTINS et al., 2005c).

Além disso, o fluxo do trato digestivo é maior nos casos de diarreia, diminuindo a concentração de *S. boulardii* no intestino. Portanto, é relevante a quantidade de células vivas e a rapidez na sua reativação, para que se alcance a concentração efetiva necessária ao estabelecimento da ação benéfica da levedura (ACEVEDO; ROMERO; ESPEJO, 2004; MARTINS et al., 2005a, 2006).

### 2.5.1 Diarreias agudas

*S. boulardii* é usada na terapia da diarreia aguda em crianças e adultos e produz uma redução significativa na duração e complicações da diarreia (CANANI et al., 2007).

Esta levedura melhorou o curso da diarreia aguda em crianças que receberam a preparação probiótica por via oral. As crianças tratadas com *S. boulardii* apresentaram 50% de redução no número de episódios de diarreia nos meses seguintes, comparadas ao grupo controle. Houve também melhora significativa na frequência e consistência das fezes e redução na duração da doença no grupo tratado (BILLOO et al., 2006).

O efeito da levedura, em longo prazo (dois meses), na redução do número de episódios de diarreia pode ser devido à estimulação da imunidade local (aumento de IgA) e ao aumento da atividade trófica da mucosa (liberação de poliaminas) (BILLOO et al., 2006).

Em um estudo que avaliou cinco diferentes preparações probióticas no tratamento de diarreia aguda em crianças italianas, na faixa etária de três a 36 meses, *S. boulardii* apresentou pequeno efeito clínico, pois as crianças apresentavam diarreia suave a moderada, enquanto que em crianças admitidas no hospital com diarreia severa a levedura mostrou-se benéfica. Nesse estudo, apenas duas preparações reduziram a duração e a severidade da diarreia: *Lactobacillus* GG e uma mistura de quatro espécies (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Lactobacillus acidophilus*). As outras duas preparações avaliadas (*Enterococcus faecium* SF68 e *Bacillus clausii*) apresentaram-se pouco eficazes (CANANI et al., 2007).

Segundo Buts e Bernasconi (2005), um estudo controlado, randomizado e prospectivo revelou que *S. boulardii* (500 mg/dia), administrada a crianças jovens com gastroenterite aguda de intensidade moderada, influenciou significativamente o número, peso, consistência das fezes e tempo de trânsito intestinal, comparada ao grupo placebo.

Outro estudo controlado, feito com 130 crianças, de três meses a três anos de idade, com diarreia infecciosa aguda, evidenciou que a administração de *S. boulardii* (300 mg/dia), durante cinco dias, diminuiu a frequência de evacuações após 48 horas de tratamento. A melhora clínica foi maior no grupo tratado, comparado ao placebo (BUTS; BERNASCONI, 2005; VANDENPLAS et al., 2007).

Um ensaio clínico, envolvendo 100 crianças hospitalizadas, mostrou que a administração de *S. boulardii* por cinco dias diminuiu a duração da diarreia, a frequência de evacuações e normalizou a consistência das fezes (ZANELLO et al., 2009).

No Paquistão e em Mianmar, estudos clínicos controlados e randomizados, envolvendo crianças com diarreia aguda, revelaram que *S. boulardii* reduziu a duração da diarreia e a incidência de episódios diarreicos no grupo tratado com o probiótico, comparado ao grupo placebo (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Em 92 adultos com gastroenterite aguda, um estudo controlado e prospectivo concluiu que *S. boulardii* reduziu significativamente os sintomas e a diarreia depois de 48 horas (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Trabalhos publicados relacionados à diarreia aguda demonstram que a administração de *S. boulardii*, em adição a medicação a esses pacientes, reduz a duração da diarreia em aproximadamente 24 horas. Esse benefício é dose-dependente e é maximizado se a levedura for dada no estágio inicial da doença (VANDENPLAS et al., 2007).

### 2.5.1.1 Diarreia associada a antibiótico (DAA)

*S. boulardii* é efetiva na prevenção de DAA em adultos e crianças em uso de antibióticos, principalmente devido a infecções do trato respiratório (SZAJEWSKA; MRUKOWICZ, 2005; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009). A DAA pode manifestar-se desde diarreias simples até quadros graves de colite pseudomembranosa ou enterocolite (BUTS; BERNASCONI, 2005; KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007).

Em estudos *in vitro* e *in vivo*, *S. boulardii* diminuiu a incidência de DAA pela sua capacidade de inibir bactérias patogênicas e não ser destruída por antibióticos e, em *hamsters*, diminuiu a mortalidade daqueles tratados com clindamicina (BRAVO et al., 2008).

A destruição da microbiota residente intestinal é um problema relacionado ao uso de antibióticos e ocasiona uma elevação anormal na concentração de bactérias, principalmente anaeróbias e especialmente *C. difficile*, levando ao aparecimento dos sintomas diarreicos devido à produção de toxinas. Esse enteropatógeno é causa de aproximadamente um terço dos casos de DAA e está envolvido na maioria dos casos de colite pseudomembranosa (McFARLAND; BERNASCONI, 1993; KOTOWSKA; ALBRECHT; SZAJEWSKA, 2005; SZAJEWSKA; MRUKOWICZ, 2005; ZANELLO et al., 2009).

O uso da levedura *S. boulardii*, em combinação com antibioticoterapia padrão para o tratamento da colite pseudomembranosa recorrente provocada por *C. difficile*, é uma terapia segura e eficaz (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007).

Além de *C. difficile*, outros agentes infecciosos relacionados à DAA são a *Klebsiella oxytoca* (BARC et al., 2008; KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007), *Clostridium perfringens*, *S. aureus*, *Candida* sp., e *Salmonella* sp. (ZANELLO et al., 2009).

Em pacientes com infecção recorrente por *C. difficile*, quanto maior a densidade de *S. boulardii* encontrada nas fezes, maior a atividade terapêutica deste probiótico. Os indivíduos com concentração fecal mais alta da levedura ( $1 \times 10^6$  células por grama) não sofreram recaída, enquanto aqueles que a apresentaram continham menor concentração fecal ( $2,5 \times 10^4$  células por grama) (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Estudos controlados e randomizados em pacientes com doença associada a *C. difficile* recorrente avaliaram o uso de *S. boulardii* e antibióticos. Os pacientes receberam vancomicina ou metronidazol em várias doses, juntamente com a

levedura ( $2 \times 10^{10}$  UFC/dia) ou somente o placebo, durante 28 dias. Aqueles que receberam a levedura tiveram taxa de recorrência significativamente mais baixa (35%), comparados ao grupo placebo (65%) (BOS et al., 2006; McFARLAND, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

O efeito protetor de *S. boulardii* na mucosa intestinal deve-se a uma protease de 54 kDa secretada por esta levedura, que inibe a ação das toxinas de *C. difficile*. Esse fato é comprovado por um estudo feito em humanos, no qual se verificou a inibição dos efeitos das toxinas A e B de *C. difficile* na mucosa do cólon pela ação de uma protease extraída da levedura (COPPOLA; TURNES, 2004).

Outros mecanismos, como a estimulação da atividade das dissacaridasas e da resposta imune na mucosa intestinal e a produção de fatores que inibem o crescimento de *C. difficile*, contribuem para o efeito protetor da levedura na infecção por esse patógeno (MARTINS et al., 2005c).

*S. boulardii* reduz a secreção hidroeletrolítica e a permeabilidade da mucosa ao manitol induzidas pela toxina A de *C. difficile*, conforme estudo conduzido em íleo de ratos (BUTS; BERNASCONI, 2005). Além disso, a levedura não tem efeito direto no número de *C. difficile*, todavia diminui o título de citotoxina nas fezes de animais tratados com este probiótico (DALMASSO et al., 2006b).

A eficácia de *S. boulardii* contra a enterotoxigenicidade de *C. difficile* é observada quando a levedura é administrada preventiva e continuamente e é proporcional à dose oral administrada (BRAVO et al., 2008; BUTS; BERNASCONI, 2005; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Estudos clínicos randomizados envolvendo pacientes hospitalizados e ambulatoriais demonstraram que *S. boulardii* administrada em doses de 1 g/dia e 200 mg/dia, respectivamente, durante a antibioticoterapia, reduziu a ocorrência de DAA (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Em um estudo realizado com 170 pacientes, no qual se administrou o antibiótico vancomicina (2 g/dia por 10 dias) juntamente com *S. boulardii* (1 g/dia por 28 dias) ou a vancomicina mais o placebo, houve um decréscimo significativo na recorrência da diarreia nos pacientes tratados com a levedura (16,7%), comparados ao grupo que recebeu o placebo (50%) (ZANELLO et al., 2009).

Um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, foi realizado com 269 crianças, de seis meses a 14 anos de idade, em uso de antibióticos para tratar otite média e/ou infecção do trato respiratório. Concluiu-

se que *S. boulardii* na dose de 250 mg duas vezes ao dia, por via oral durante a antibioticoterapia, previne a DAA (KOTOWSKA; ALBRECHT; SZAJEWSKA, 2005; SZAJEWSKA; MRUKOWICZ, 2005; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009; ZANELLO et al., 2009).

*S. boulardii* não modifica a microbiota colônica endógena. Após a administração conjunta de *S. boulardii* e antibiótico, a levedura influencia o retorno ao nível normal dos grupos bacterianos dominantes e ajuda a restaurar o balanço microbiano intestinal. Esses efeitos contribuem para sua atividade probiótica e efeito benéfico na prevenção da DAA (BARC et al., 2008).

### 2.5.1.2 Diarreia por sorovariedades de *Escherichia coli*

*S. boulardii* é efetiva, também, na diarreia provocada por *E. coli* enteropatogênica (EPEC), que representa a maior causa dessa doença nos países em desenvolvimento (WU et al., 2008).

Sua patogênese envolve a adesão às células epiteliais intestinais, a indução de sinais de transdução nas células hospedeiras, culminando com as lesões que levam à degeneração das microvilosidades e, consequentemente, leva a um aumento na permeabilidade intestinal. Essa bactéria também é capaz de induzir sua internalização por células epiteliais não fagocíticas (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Um experimento realizado *in vitro* com células T84 de cólon humano, as quais sofrem modificação quando infectadas por EPEC, revelou que *S. boulardii* mantém a função da barreira e a viabilidade das células T84 infectadas (BUTS; BERNASCONI, 2005; MARTINS et al., 2005c). Esta levedura não modifica o número de bactérias associadas à célula, mas reduz o número de bactérias intracelulares e diminui a fosforilação de várias proteínas, induzida por EPEC (BUTS; BERNASCONI, 2005; MARTINS et al., 2005c; WU et al., 2008).

*E. coli* enterohemorrágica (EHEC) é um patógeno de origem alimentar que causa gastroenterite aguda e colite hemorrágica, podendo levar a complicações como a síndrome hemolítica urêmica (DALMASSO et al., 2006b; KÜHLE; SKOVGAARD; JESPERSEN, 2005).

As infecções por esse patógeno ocorrem, geralmente, em países industrializados (Estados Unidos, Canadá e Japão) e estão associadas a contaminações alimentares (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Um estudo *in vitro* demonstrou que células T84 infectadas por EHEC aumentaram a secreção de IL-8, uma citocina pró-inflamatória capaz de recru-

tar células polimorfonucleares para o sítio infectado (DALMASSO et al., 2006b).

EHEC induz a morte da célula do hospedeiro por apoptose ou necrose. Em células infectadas por EHEC, que foram pré-incubadas com *S. boulardii* não houve ativação de pró-caspases, dessa forma esta levedura bloqueia a apoptose induzida por EHEC (DALMASSO et al., 2006b).

Na presença de *S. boulardii*, também houve diminuição na síntese e secreção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), citocina que participa da apoptose induzida por EHEC nas células infectadas, indicando que a levedura interfere na via que regula a expressão de TNF- $\alpha$ . No sobrenadante das células incubadas somente com EHEC, altos níveis dessa citocina foram mensurados (DALMASSO et al., 2006b; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

*S. boulardii* diminui a ativação de proteinoquinas ativadas por mitógenos (MAP quinases) e do fator nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) induzida por EHEC em células T84 humanas, pois produz um fator anti-inflamatório solúvel em água, de baixo peso molecular (menor que 1 kDa) e estável, que inibe os sinais pró-inflamatórios nas células-alvo ao bloquear a ativação da transcrição do fator NF- $\kappa$ B, fator de transcrição que tem papel central nas respostas inflamatórias humanas. O efeito benéfico de *S. boulardii* nas doenças entéricas é mediado, em parte, pela atenuação da resposta pró-inflamatória na mucosa do hospedeiro (DALMASSO et al., 2006b; FIDAN et al., 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

A infecção de células intestinais por EHEC provoca inflamação e perturbação da função da barreira e também pode alterar a permeabilidade intestinal devido à indução da queda da resistência elétrica transmonocamada.

*S. boulardii* previne a diminuição da resistência elétrica transmonocamada em células intestinais infectadas por EHEC e também diminui ou inibe a secreção de IL-8 em células pré-incubadas com a levedura e então infectadas por EHEC (FIDAN et al., 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

A diarreia dos viajantes ocorre em aproximadamente metade dos indivíduos que viajam para países de alto risco e pode manifestar-se desde a forma suave até a severa (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; SPIES, 2008).

*E. coli* enterotoxigênica e *E. coli* enteroagregativa são os patógenos mais comumente envolvidos na diarreia dos viajantes (50% dos casos), embora vários agentes infecciosos, tais quais *Campylobacter jejuni*, *Shi-*

*gella*, *Salmonella* e *E. coli* enteroinvasiva, possam causá-la em 10 a 25% dos casos (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; MINCIS; MINCIS; CALICHMAN, 2008; SPIES, 2008). Juntos, os patógenos *E. coli* enterotoxigênica, *Shigella* e *Salmonella* representam 80% dos casos de diarreia dos viajantes (ZANELLO et al., 2009).

Normalmente, ocorre em indivíduos residentes em países desenvolvidos que viajam para regiões em desenvolvimento ou não desenvolvidas, zonas subtropicais ou tropicais ou com baixas condições de higiene (BUTS; BERNASCONI, 2005; MINCIS; MINCIS; CALICHMAN, 2008).

Em um estudo placebo-controlado e duplo-cego envolvendo 1016 pessoas, verificou-se que *S. boulardii* protegeu moderadamente esses indivíduos contra a diarreia dos viajantes. Nesse estudo, as células da levedura foram administradas cinco dias antes e durante toda a viagem. Os pacientes foram divididos em três grupos: um recebeu placebo, outro *S. boulardii* 250 mg/dia e o último recebeu *S. boulardii* 1000 mg/dia. Essa proteção foi significativa e mostrou ser dose-dependente, uma vez que a incidência de diarreia no grupo placebo foi 39,1%, no segundo grupo 34,4% e no grupo que recebeu maior dose da levedura foi de 28,7% (BUTS; BERNASCONI, 2005; KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; ZANELLO et al., 2009).

A dose do probiótico para prevenção da diarreia dos viajantes deve ser iniciada alguns dias antes da viagem para alcançar concentração adequada e permitir uma subsequente proteção durante a viagem (SPIES, 2008).

### 2.5.1.3 Diarreia por *Salmonella sp.* e *Shigella sp.*

Os gêneros *Salmonella* e *Shigella* pertencem à família *Enterobacteriaceae* e, assim como *E. coli*, são bacilos Gram-negativos isolados do TGI e associados com diarreia (HENRY, 2008).

Em um estudo em modelo animal, camundongos gnotobióticos foram inoculados com uma suspensão de *S. flexneri* ou *S. Typhimurium* e posteriormente tratados com uma dose única de 10 mg de *S. boulardii*. Nos camundongos inoculados com *S. flexneri*, a levedura produziu efeito protetor contra a mortalidade e naqueles inoculados com *S. Typhimurium*, *S. boulardii* diminuiu a severidade das lesões intestinais induzidas por esse enteropatógeno (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Esta levedura não reduz o crescimento dessas bactérias no intestino, mas protege o organismo

infectado das lesões intestinais provocadas por esses bacilos (DALMASSO et al., 2006b; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

#### 2.5.1.4 Diarreia por *Vibrio cholerae*

*V. cholerae* é um bacilo Gram-negativo pequeno, curvo ou reto e anaeróbio facultativo (HENRY, 2008). A toxina produzida por esse patógeno ativa a adenilato ciclase do enterócito e estimula a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) resultando em hipersecreção de eletrólitos e água, ou seja, diarreia severa (BUTS; BERNASCONI, 2005; HENRY, 2008).

O sobrenadante da cultura média de *S. boulardii* diminui a atividade do AMPc, induzida pela toxina do cólera, em células epiteliais intestinais de ratos, em uma dose-dependente. Esse efeito desaparece quando o sobrenadante é desnaturado pelo aquecimento, hidrolisado por tripsina, ou tratado com ácido tricloroacético, indicando que a levedura secreta uma proteína, a qual está presente no sobrenadante da cultura. Essa proteína foi identificada como uma proteína de 120 kDa, em gel de poliacrilamida (BUTS; BERNASCONI, 2005). Ela inibe ou neutraliza a enterotoxicidade da toxina de *V. cholerae*, por ligação ao receptor no qual a toxina liga-se ou por sua adesão específica à toxina, reduzindo a formação de AMPc pelas células intestinais (DALMASSO et al., 2006a; MÜLLER, 2006).

Células epiteliais do intestino de ratos foram pré-incubadas com *S. boulardii* por 48 horas e depois expostas a 1 micrograma por milímetro ( $\mu\text{g}/\text{mm}$ ) de toxina colérica. Houve redução de 50% do AMPc nas células tratadas com *S. boulardii* comparadas às que foram incubadas apenas com a toxina do cólera (McFARLAND; BERNASCONI, 1993). Quando *S. boulardii* é ingerida anteriormente à toxina colérica, a levedura diminui as mudanças metabólicas na mucosa intestinal induzidas por essa bactéria (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Um estudo anatomopatológico, realizado no intestino delgado de ratos, revelou que aqueles pré-tratados com *S. boulardii* não apresentaram danos morfológicos, comparados aos ratos que receberam *V. cholerae* somente. Isso demonstra que a levedura previne os danos causados por esse patógeno (DALMASSO et al., 2006b).

#### 2.5.1.5 Diarreia por *Helicobacter pylori*

*H. pylori* é um bacilo Gram-negativo espiralado ou curvo e microaerofílico. É uma bactéria gástrica, cuja infecção pode resultar em sintomas de gastrite aguda,

está envolvida na patogênese da gastrite crônica e úlcera péptica em adultos e crianças e constitui fator de risco para malignidade gástrica em adultos (HENRY, 2008; VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

*S. boulardii* reduziu o risco de diarreia quando coadministrada a pacientes recebendo terapia para erradicação tripla de *H. pylori*. Em adultos, a suplementação com esta levedura diminuiu a dispepsia no pós-tratamento da infecção por esse bacilo (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Um estudo controlado, randomizado e aberto avaliou a taxa de erradicação de *H. pylori* em crianças, utilizando *S. boulardii* mais inulina (simbiótico), *Lactobacillus acidophilus* LB (probiótico) ou a terapia tripla com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina (antibiótico). *H. pylori* foi erradicado em 66% das crianças no grupo antibiótico, 12% no grupo simbiótico e 6,5% no grupo probiótico (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

*S. boulardii* altera a estrutura de *H. pylori*, todavia não influencia a erradicação dessa bactéria (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

#### 2.5.1.6 Diarreia por *Entamoeba histolytica*

*E. histolytica* é um protozoário que pode habitar o TGI humano e é o agente etiológico da amebíase. Esse parasita pode causar a disenteria amebiana, caracterizada por diarreia sanguinolenta com dores abdominais, ou a colite amebiana com sintomas como diarreia não sanguinolenta, constipação, cólicas abdominais e perda de peso (HENRY, 2008).

Com a finalidade de verificar a eficácia de *S. boulardii* na diarreia causada por *E. histolytica*, ratos jovens foram infectados com trofozoítos de *E. histolytica* ( $5 \times 10^5$ ) e tratados com *S. boulardii* ( $1,8 \times 10^9$  UFC/dia) ou salina por quatro dias. Ao final desse período, os ratos tratados com a levedura apresentaram menos lesões que os do grupo controle (McFARLAND; BERNASCONI, 1993; MÜLLER, 2006).

Em um estudo duplo-cego, *S. boulardii* foi administrada em um grupo de pacientes com disenteria amebiana aguda concomitantemente com metronidazol e iodoquinol. Nesses pacientes, observou-se redução significativa da duração da diarreia, da febre, da dor abdominal e da eliminação de cistos, comparados àqueles que receberam apenas o tratamento convencional (OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008).

Um estudo *in vitro* mostrou que *S. boulardii* reduziu a ligação de trofozoítos de *E. histolytica* a eritrócitos (MÜLLER, 2006; OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008), sendo esse o principal

mecanismo antagonista da levedura na infecção por *Entamoeba* sp. (OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008).

#### 2.5.1.7 Diarreia por *Giardia lamblia*

*G. lamblia* é um protozoário intestinal causador de doença epidêmica e endêmica em todo o mundo. A infecção por esse parasita pode ser assintomática ou causar desde diarreia branda com pouca dor abdominal até síndrome de má-absorção com diarreia e esteatorreia (HENRY, 2008).

Um estudo duplo-cego envolvendo crianças que apresentavam diarreia devido à infecção por *G. lamblia*, dividiu-as em dois grupos: um que recebeu *S. boulardii* (250 mg, duas vezes ao dia) e outro que recebeu placebo, ambos por 30 dias. *S. boulardii* em combinação com um tratamento específico (tinidazol) promoveu uma redução da diarreia e uma rápida recuperação da mucosa jejunal comparada ao grupo placebo, no qual, após o período do estudo, a atrofia manteve-se ou piorou (OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008).

Em outro estudo duplo-cego, pacientes com giardíase foram divididos em dois grupos: um recebeu metronidazol e *S. boulardii* e o outro somente metronidazol (droga de escolha para o tratamento dessa parasitose). Somente nos indivíduos do grupo placebo foram encontrados cistos de *G. lamblia*, confirmando que a associação *S. boulardii* mais metronidazol é mais efetiva no tratamento da giardíase (OLIVEIRA-SEQUEIRA; RIBEIRO; GOMES, 2008).

#### 2.5.1.8 Diarreia em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A perda de nutrientes, desequilíbrio eletrolítico e desidratação são perigosos para indivíduos infectados por HIV, por isso a diarreia é uma complicação clínica importante nesses pacientes (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007).

A causa da diarreia nesse grupo de pacientes está relacionada à própria infecção pelo retrovírus, ao efeito da terapia antirretroviral ou à presença de algum agente causador da diarreia, sendo *Salmonella*, *Campylobacter*, algumas espécies de *Shigella*, *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium* sp., *G. lamblia*, *E. histolytica*, *Strongyloides stercoralis* e *Isospora belli* os agentes etiológicos de diarreia mais comuns nesses pacientes (MINCIS; MINCIS; CALICHMAN, 2008).

Em um estudo aberto, pesquisadores franceses testaram *S. boulardii* em dezessete pacientes com diarreia relacionada ao vírus HIV. Observou-se a redução do volume diário de fezes diarreicas após o tratamento com 3 g diários de *S. boulardii*, durante 15 dias (BUTS; BERNASCONI, 2005).

Um estudo placebo-controlado, duplo-cego e randomizado foi realizado em 35 pacientes com diarreia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Após uma semana de tratamento, a diarreia foi controlada em 61% dos indivíduos que receberam *S. boulardii* (3 g/dia) contra 12% no grupo placebo. Além disso, no grupo tratado houve melhora no número, peso e volume das fezes, na dor abdominal, no peso corporal e na qualidade de vida dos pacientes (BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993; ZANELLO et al., 2009).

#### 2.5.1.9 Diarreia na alimentação nasogástrica

A alimentação nasogástrica pode resultar em diarreia severa devido ao prejuízo no metabolismo de carboidratos, por causa da microbiota fecal alterada, ou devido a mudanças no balanço osmótico, por causa do ajuste de dose alimentar usada em cada paciente (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

*S. boulardii* reduz a diarreia causada por alimentação com sonda nasogástrica (BUTS; BERNASCONI, 2005; McFARLAND; BERNASCONI, 1993), como documentado em três estudos placebo-controlados, prospectivos e randomizados (BUTS; BERNASCONI, 2005).

No primeiro estudo, a administração de *S. boulardii* 500 miligramas por litro (mg/L) de solução nutritiva a pacientes hospitalizados, em unidade de tratamento intensivo (UTI), reduziu a incidência de dias com diarreia (BUTS; BERNASCONI, 2005).

No segundo, pacientes hospitalizados em uma unidade de queimados receberam *S. boulardii* 2 g/dia. Redução na incidência de dias com diarreia, melhora na tolerância digestiva à dieta enteral e aumento significativo na ingestão calórica foram observados nesses pacientes (BUTS; BERNASCONI, 2005).

No terceiro estudo, multicêntrico, realizado com 128 pacientes, os autores observaram redução no número de dias com diarreia nos pacientes tratados com *S. boulardii* 2 g/dia, confirmando a eficácia da levedura na prevenção da diarreia em pacientes com alimentação enteral hospitalizados em UTI (BUTS; BERNASCONI, 2005; ZANELLO et al., 2009).

#### 2.5.2 Diarreias crônicas ou persistentes

*S. boulardii* é efetiva no tratamento da diarreia persistente em crianças, conforme resultados demonstrados por diversos estudos (MARTINS et al., 2005c).

Em um estudo para averiguar a eficiência de *S. boulardii* na diarreia persistente em crianças, cujos episódios duravam pelo menos duas semanas, verificou-se que esse microrganismo reduziu o número de evacuações por dia, encurtou a duração da doença e provocou uma melhora no quadro clínico das crianças tratadas com a

levedura, comparadas àquelas que receberam placebo (MARTINS et al., 2005c).

Um estudo controlado, randomizado e duplo-cego, foi realizado na Argentina com 89 crianças, de seis meses a dois anos de idade, com diarreia persistente. As 30 crianças que receberam *S. boulardii* liofilizada ( $10^{10}$  –  $10^{12}$  UFC/g, duas vezes ao dia), durante cinco dias, apresentaram redução significativa no número de evacuações por dia, na duração da diarreia e na frequência de vômitos, comparadas às que receberam placebo (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

Para verificar a eficácia de *S. boulardii* no controle da diarreia crônica, 40 crianças de seis meses a três anos de idade, com diarreia de três ou quatro semanas de duração, foram estudadas em Cuba. Metade das crianças recebeu a levedura (500 mg/dia) e o restante recebeu o placebo, por um mês. No final do estudo, *S. boulardii* diminuiu a frequência dos movimentos intestinais de três para um movimento intestinal diário, comparada ao grupo placebo (VANDENPLAS; BRUNSER; SZAJEWSKA, 2009).

### 2.5.2.1 Diarreia na síndrome do intestino irritável (SII)

A SII tem evolução crônica e é caracterizada por dor e distensão abdominais e mudança no hábito intestinal. A microbiota intestinal desempenha um papel na patogênese dessa síndrome (ZANELLO et al., 2009).

*S. boulardii* é eficaz no tratamento da SII, de acordo com um estudo placebo-controlado, duplo-cego e prospectivo, realizado com 34 pacientes acometidos pela SII e apresentando episódios de diarreia. Após um mês de tratamento, houve redução significativa no número de evacuações diárias e melhora na consistência das fezes (BUTS; BERNASCONI, 2005; ZANELLO et al., 2009).

### 2.5.2.2 Diarreia nas doenças inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais incluem a doença de Crohn, a colite ulcerativa (ZANELLO et al., 2009) e a *pouchite*, que é uma complicação do reservatório ileal, decorrente de cirurgia por colite ulcerativa (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; PENNER; FEDORAK, 2005).

*S. boulardii* pode ser um instrumento terapêutico útil no tratamento da inflamação da mucosa em pacientes com doença inflamatória intestinal, devido ao efeito preventivo direto da levedura contra a inflamação na mucosa (DALMASSO et al., 2006a).

Esta levedura age na inflamação por uma alteração específica do comportamento migratório de linfócitos T, que se acumulam no linfonodo mesentérico. Ela limita a infiltração de linfócitos T *helper* 1 no cólon inflamado e a amplificação da inflamação, induzida por citocinas pró-inflamatórias (DALMASSO et al., 2006a).

Em um estudo utilizando modelo animal de doença inflamatória intestinal, camundongos foram alimentados com *S. boulardii*. A levedura inibiu a perda de peso e a inflamação da mucosa colônica nesses animais (DALMASSO et al., 2006a).

O mesmo estudo mostrou que o efeito anti-inflamatório de *S. boulardii* está relacionado à diminuição do nível de ativação de NF- $\kappa$ B no cólon (DALMASSO et al., 2006a).

A doença de Crohn manifesta-se como uma inflamação em qualquer sítio do trato digestivo, caracteriza-se por evolução crônica e/ou recorrente, e uma de suas causas é a diminuição da integridade da mucosa intestinal (KARKOW; FAINTUCH; KARKOW, 2007; VILELA, 2005).

Os principais sintomas nessa doença são diarreia, dor abdominal e perda de peso. *S. boulardii* diminui a atividade da doença, a frequência dos movimentos intestinais e a recaída nos pacientes acometidos por essa patologia (BROWN; VALIERE, 2004).

Um estudo clínico, randomizado e prospectivo comparou dois grupos, um de pacientes que receberam mesalazina (3 g/dia) e outro de pacientes que receberam o fármaco (2 g/dia) mais *S. boulardii* (1 g/dia), por seis meses. Após o término do estudo, a recaída foi menor no grupo que recebeu a levedura, comparado ao grupo que recebeu mesalazina somente (PENNER; FEDORAK, 2005; ZANELLO et al., 2009).

De acordo com Karkow e outros (2007) foi constatada uma redução na quantidade de evacuações, nos movimentos intestinais e na atividade da doença em pacientes que receberam a levedura mais o tratamento convencional. Este estudo piloto, duplo-cego e controlado envolveu 20 pacientes com doença de Crohn, que foram randomizados em dois grupos: um recebendo o probiótico e o outro placebo e ambos recebendo o tratamento convencional, durante sete semanas.

Um ensaio controlado e randomizado, realizado em pacientes com doença de Crohn em fase de remissão, revelou que *S. boulardii* reduziu as taxas de excreção de lactulose e a relação de excreção entre lactulose e manitol, melhorando a permeabilidade intestinal nos pacientes que receberam a levedura, comparados ao grupo placebo. Os pacientes com a doença em fase de remissão apresentam alterações na integridade da mucosa intestinal, verificada através de teste de permeabilidade (VILELA, 2005).

A colite ulcerativa é outro tipo de doença inflamatória intestinal, na qual a inflamação está limitada ao cólon. Caracteriza-se por curso crônico, com fases de remissão de duração variável, interrompidas por episódios agudos (ZANELLO et al., 2009).

*S. boulardii* foi testada em modelos animais de colite associada a *C. difficile*, como camundongos gnotobióticos, os quais normalmente morrem após infecção por essa bactéria. A taxa de sobrevivência

foi de 16% após dose única de *S. boulardii* e de 56% após doses contínuas da levedura (McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

Em um estudo não controlado, houve remissão em 68% dos vinte e cinco pacientes com colite ulcerativa, que foram tratados com a levedura (750 mg por dia) mais mesalazina por quatro semanas (PENNER; FEDORAK, 2005; ZANELLO et al., 2009).

Estudos clínicos, envolvendo pacientes que apresentavam colite e diarreia devido à infecção por *C. difficile*, concluíram que a administração de *S. boulardii* concomitantemente com o antibiótico padrão (vancomicina) promove uma redução significativa na ocorrência de recaídas nesses pacientes, comparados ao grupo placebo (BUTS; BERNASCONI, 2005).

### 2.6 Utilização de *Saccharomyces boulardii* como medicamento

No Brasil, e em todo o mundo, produtos à base de *S. boulardii* são comercializados para uso na prevenção ou tratamento de várias desordens intestinais (MARTINS et al., 2005a).

As empresas brasileiras que comercializam a levedura, com os seus respectivos nomes comerciais, são: Merck S. A. (Floratil®), Neo Química (Flomicin®), Herald's do Brasil Ltda (Florazin®), Cifarma (Florent®), EMS Legrand (Repo-flor®) e Sigma Farma (Lactipan®) (SORIAK, 2006-2007). Outros laboratórios no exterior comercializam-na sob os nomes Ultra-levure® e Perenterol® (McFARLAND; BERNASCONI, 1993).

Os medicamentos disponíveis no mercado contendo *S. boulardii* são indicados para uso adulto e pediátrico, por via oral, e encontram-se em diferentes formas farmacêuticas, tais como cápsulas (FLORATIL, 2005; SORIAK, 2006-2007) e pó oral (SORIAK, 2006-2007).

A bula do medicamento de referência Floratil (2005) recomenda a posologia de 400 mg/dia do fármaco nas alterações agudas da microbiota intestinal e 200 mg/dia nas crônicas.

O medicamento deve ser administrado, preferencialmente, em jejum ou 30 minutos antes das refeições. Em pacientes sob tratamento com antibióticos ou quimioterápicos, *S. boulardii* deve ser administrada um pouco antes desses agentes. Na maioria das condições patológicas, dois a três dias de tratamento com esta preparação probiótica são suficientes (FLORATIL, 2005).

A ingestão diária é importante a fim de manter níveis adequados do microrganismo no sistema digestivo, permitindo o desenvolvimento do efeito desejado (MÜLLER, 2006). Após interrupção do uso, *S. boulardii* é eliminada do organismo, nas fezes, dentro de dois a cinco dias, quando administrada repetidamente (ZANELLO et al., 2009).

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

*S. boulardii* é um agente bioterapêutico antidiarreico com eficácia comprovada em muitas condições patológicas que cursam com diarreias agudas e/ou diarreias crônicas.

No Brasil, são comercializadas seis marcas de medicamentos com o princípio ativo *S. boulardii*-17 na forma liofilizada: Floratil®, Flomicin®, Florazin®, Florent®, Repo-flor® e Lactipan®. O controle de qualidade desses medicamentos é fundamental para garantir a eficácia e segurança dos resultados da terapia, pois assegura que o princípio ativo esteja viável e na concentração adequada para exercer seu efeito terapêutico.

Os antibióticos e os quimioterápicos, utilizados no tratamento das infecções por enteropatógenos diarreio-gênicos, podem produzir efeitos adversos. Esses efeitos incluem desde desconfortos abdominais, diarreias, vômitos e náuseas até lesão tóxica direta na mucosa intestinal e pancreatite tóxica. A diminuição de bactérias da microbiota residente intestinal, consequência do uso desses medicamentos, ocasiona um desequilíbrio bacteriano, que favorece o crescimento de bactérias patogênicas e, por conseguinte, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de outras infecções.

*S. boulardii*, além de não alterar a morfologia intestinal nem a microbiota colônica residente como os antibióticos, apresenta resultados equivalentes aos medicamentos padrões utilizados no tratamento da diarreia.

Em adição, *S. boulardii* pode ser administrada concomitantemente a antibióticos, por resistir à sua ação, e ainda impede a proliferação de patógenos entéricos, restaurando o equilíbrio da microbiota residente intestinal. Devido a esses fatores, é vantajosa a utilização de medicamentos à base deste probiótico.

Para maximizar os benefícios da terapia com medicamentos que contêm *S. boulardii* e minimizar os riscos potenciais, estes devem ser utilizados com cautela em pacientes com cateter venoso central e com baixa contagem de células brancas, devido ao risco de fungemia. São necessários mais estudos que avaliem a segurança deste probiótico, nesse grupo de pacientes de risco, para comprovar que o seu benefício no controle da diarreia é maior que o seu risco de fungemia.



## Therapeutic application of *Saccharomyces boulardii* in diarrheas: a review

### ABSTRACT

*Saccharomyces boulardii* is a nonpathogenic yeast which is thermotolerant and resistant to gastric, pancreatic and enteric secretions. This yeast works in the bowel by three ways: direct antagonist effect, immunostimulation and trophic effect upon the intestinal mucosa. The objective of this revision is to contribute to an upgrade of health professionals about the therapeutic indications and ways of using the yeast *S. boulardii* as a probiotic. *S. boulardii* is employed in the form of medicines as therapeutic agent on the treatment of diarrhea with proven efficiency in pathological conditions that develop with acute and chronic diarrhea. Neither interfering in intestinal morphology nor in the colonic microbiota like antibiotics, this yeast has shown efficacy equivalent to standard medicines employed. Due to these factors it is very profitable the use of this probiotic-based medicines.

Keywords: *Saccharomyces*. Probiotics. Diarrhea.

### REFERÊNCIAS

ACEVEDO G., C.; ROMERO O., J.; ESPEJO T., R. Actividad de distintas presentaciones comerciales de *Saccharomyces boulardii*. **Revista Chilena de Nutrición**, Santiago, v. 31, n. 1, p. 33-38, abr. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000100004&script=sci_arttext)>. Acesso em: 10 mar. 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. D.O.U de 17/7/2002. Aprova o regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e ou de saúde. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1567&word=probi%C3%B3tico>>. Acesso em: 2 jun. 2009.

BARC, M.-C et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: influence of *Saccharomyces boulardii*. **Anaerobe**, Exeter, v. 14, p. 229-233, 2008. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W9T-4SBHX96-1&\\_user=686369&\\_coverDate=10%2F31%2F2008&\\_alid=861497446&\\_rdoc=23&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=6691&\\_sort=d&\\_st=4&\\_docanchor=&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=d63f65178e1080b763636887f88168a0](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W9T-4SBHX96-1&_user=686369&_coverDate=10%2F31%2F2008&_alid=861497446&_rdoc=23&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6691&_sort=d&_st=4&_docanchor=&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=d63f65178e1080b763636887f88168a0)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

BILLOO, A. G. et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 12, no. 28, p. 4557-4560, July, 2006. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/4557.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

BOS, J. C. et al. SWAB guidelines for antimicrobial therapy of acute infectious diarrhoea. **The Netherlands Journal of Medicine**, Amsterdam, v. 64, no. 11, p. 395-402, Dec. 2006. Disponível em: <<http://www.njmonline.nl/njm/getpdf.php?t=a&id=10000127>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e ou de saúde. Brasília, DF, jan. 2002. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1567&word=probi%C3%B3tico>>. Acesso em: 2 jun. 2009.

BRAVO, M. V. et al. Efecto del probiótico *Saccharomyces boulardii* en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en adultos ambulatorios en tratamiento con amoxicilina. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 136, n. 8, p. 981-988, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v136n8/art04.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2009.

BROWN, A. C.; VALIERE, A. Probiotics and medical nutrition therapy. **Nutrition in Clinical Care**, Malden, v. 7, no. 2, p. 56-68, 2004. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1482314>>. Acesso em: 10 mar. 2007.

BUTS, J.-P. Twenty-Five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. **Digestive Diseases and Sciences**, Palo Alto, v. 54, no. 1, p. 15-18, Jan. 2009. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/u77v340h8hk2w22g/fulltext.pdf>>. Acesso em: 7 fev. 2009.

BUTS, J.-P.; BERNASCONI, P. *Saccharomyces boulardii*: basic science and clinical applications in gastroenterology. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 34, p. 515-532, 2005. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B75J6-4GTWPD6-F&\\_user=686369&\\_coverDate=09%2F30%2F2005&\\_alid=861497446&\\_rdoc=252&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=13142&\\_st=4&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=36437d2cfeea51e68929eb3311e91700](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75J6-4GTWPD6-F&_user=686369&_coverDate=09%2F30%2F2005&_alid=861497446&_rdoc=252&_fmt=high&_orig=search&_cdi=13142&_st=4&_docanchor=&view=c&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=36437d2cfeea51e68929eb3311e91700)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

CANANI, R. B. et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. **British Medical Journal**, London, v. 335, no. 7615, p. 1-6, Aug. 2007. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1949444>>. Acesso em: 17 dez. 2007.



COPPOLA, M. M.; TURNES, C. G. Probióticos e resposta imune. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 4, p. 1297-1303, jul.-ago. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n4/a56v34n4.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2007.

DALMASSO, G. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 131, p. 1812-1825, 2006a. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WFX-4MMPK7C-T&\\_user=686369&\\_coverDate=12%2F31%2F2006&\\_alid=861497446&\\_rdoc=171&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=6806&\\_st=4&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=e2c97922fbc1381b74d7a6cc509fa106](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WFX-4MMPK7C-T&_user=686369&_coverDate=12%2F31%2F2006&_alid=861497446&_rdoc=171&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6806&_st=4&_docanchor=&view=c&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=e2c97922fbc1381b74d7a6cc509fa106)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

DALMASSO, G. et al. *Saccharomyces boulardii* prevents TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in EHEC-infected T84 cells. **Research in Microbiology**, Paris, v. 157, p. 456-465, 2006b. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6VN3-4J1JFH5-3&\\_user=686369&\\_coverDate=06%2F30%2F2006&\\_alid=861497446&\\_rdoc=198&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=6167&\\_st=4&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=6ee2f67f6ad0bf65e4604d192614994c](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VN3-4J1JFH5-3&_user=686369&_coverDate=06%2F30%2F2006&_alid=861497446&_rdoc=198&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6167&_st=4&_docanchor=&view=c&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=6ee2f67f6ad0bf65e4604d192614994c)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

EDWARDS-INGRAM, L. et al. Genotypic and physiological characterization of *Saccharomyces boulardii*, the probiotic strain of *Saccharomyces cerevisiae*. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, D.C., v. 73, no. 8, p. 2458-2467, Apr. 2007. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1855594&blobtype=pdf>>. Acesso em: 17 dez. 2007.

FERREIRA, C. L. L. F. Microrganismos probióticos e de ação próbiótica. **Leite & Derivados**, São Paulo, v. 17, n. 103, p. 17-21, jan.-fev. 2008.

FIDAN, I. et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on cytokine secretion from intraepithelial lymphocytes infected by *Escherichia coli* and *Candida albicans*. **Mycoses**, Köln, v. 52, no. 1, p. 29-34, 2008. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120735651/PDFSTART>>. Acesso em: 7 fev. 2009.

FLORATIL: *saccharomyces boulardii* – 17 liofilizado. Responsável técnico Alberto Ajncyer. Rio de Janeiro: Merck, 2005.

GRAF, G.; GAVAZZI, G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. **Journal of Infection**, Sheffield, v. 54, no. 3, p. 310-311, Mar. 2006. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WJT-4JHMRP8-2&\\_user=686369&\\_coverDate=03%2F31%2F2007&\\_alid=861497446&\\_rdoc=157&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=6887&\\_st=4&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=19e5afffaaab5a32258fe1cb1ce00e8](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WJT-4JHMRP8-2&_user=686369&_coverDate=03%2F31%2F2007&_alid=861497446&_rdoc=157&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6887&_st=4&_docanchor=&view=c&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=19e5afffaaab5a32258fe1cb1ce00e8)>. Acesso em: 03 fev. 2009.

GRAFF, S. et al. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. **The Journal of General and Applied Microbiology**, Tokyo, v. 54, p. 221-227, 2008. Disponível em: <[http://www.jstage.jst.go.jp/article/jgam/54/4/221/\\_pdf](http://www.jstage.jst.go.jp/article/jgam/54/4/221/_pdf)>. Acesso em: 7 fev. 2009.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. Tradução Ida Cristina Gubert. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 1266-1268, 1272, 1390, 1394-1397.

KARKOW, F. J. A.; FAINTUCH, J.; KARKOW, A. G. M. Probióticos: perspectivas médicas. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 38-48, jan.-mar. 2007. Disponível em: <<http://www.amrigs.org.br/revista/51-01/aesp01.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

KOTOWSKA, M.; ALBRECHT, P.; SZAJEWSKA, H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Hoboken, v. 21, p. 583-590, 2005. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118696498/PDFSTART>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

KÜHLE, A. van der Aa; SKOVGAARD, K.; JESPERSEN, L. In vitro screening of probiotic properties of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* and food-borne *Saccharomyces cerevisiae* strains. **International Journal of Food Microbiology**, Turin, v. 101, p. 29-39, 2005. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T7K-4F3NY0V-3&\\_user=686369&\\_coverDate=05%2F01%2F2005&\\_alid=861497446&\\_rdoc=264&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=5061&\\_st=4&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=57183c48678294d5e04536babda405a5](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7K-4F3NY0V-3&_user=686369&_coverDate=05%2F01%2F2005&_alid=861497446&_rdoc=264&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5061&_st=4&_docanchor=&view=c&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=57183c48678294d5e04536babda405a5)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

MARTINS, F. S. et al. Comparação de seis produtos probióticos contendo *Saccharomyces boulardii*. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 151-155, abr. 2005a. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2956](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2956)>. Acesso em: 10 mar. 2007.

MARTINS, F. S. et al. Estudo do potencial probiótico de linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* através de testes *in vitro*. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Campina Grande, v. 5, n. 2, 2005b. Disponível em: <<http://www.uepb.edu.br/eduep/rbct/sumarios/pdf/potencialprobiotico.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2007.

MARTINS, F. S. et al. Utilização de leveduras como probióticos. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Campina Grande, v. 5, n. 2, 2005c. Disponível em: <<http://www.uepb.edu.br/eduep/rbct/sumarios/pdf/leveduras.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2007.

MARTINS, F. S. et al. Efeito do método de conservação na viabilidade, reativação, colonização intestinal e efeito imunomodulador de dois produtos probióticos a base de leveduras. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 63, n. 1/2, p. 36-41, jan.-fev. 2006. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3237](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3237)>. Acesso em: 10 mar. 2007.

McFARLAND, L. V. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works?. **Journal of Medical Microbiology**, Washington, D.C., v. 54, p. 101-111, 2005. Disponível em: <<http://jmm.sgmjournals.org/cgi/content/full/54/2/101?ijkey=7ad484663b537b123e15cdf797e430e3efd3bca>>. Acesso em: 17 dez. 2007.

McFARLAND, L. V.; BERNASCONI, P. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Stockholm, v. 6, p. 157-171, 1993. Disponível em: <[http://www.dtecta.co.uk/casestudies/McFarland\\_Berlusconi\\_1993\\_S\\_boulardii\\_DTECTA.pdf](http://www.dtecta.co.uk/casestudies/McFarland_Berlusconi_1993_S_boulardii_DTECTA.pdf)>. Acesso em: 17 dez. 2007.

MINCIS, M.; MINCIS, R.; CALICHMAN, S. Diarréias agudas:atualização diagnóstica e terapêutica. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 10, n. 55, p. 146-150, jan.-fev. 2008. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2055/pdf/mat%2022.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

MÜLLER, J. L. **Cultivo de *Saccharomyces boulardii* em biorreator tipo air-lift e em frascos agitados mecanicamente**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006. Disponível em: <[http://www6.univali.br/tede/tede\\_arquivos/3/TDE-2007-03-08T061017Z-180/Publico/Jose%20Luis%20Muller.pdf](http://www6.univali.br/tede/tede_arquivos/3/TDE-2007-03-08T061017Z-180/Publico/Jose%20Luis%20Muller.pdf)>. Acesso em: 17 dez. 2007.

MULLER, J. L. et al. Comparação do crescimento de *Saccharomyces boulardii* em fermentador por batelada tipo *air lift* e *shaker*. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, SP, v. 27, n. 4, p. 688-693, out.-dez. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cta/v27n4/03.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

OLIVEIRA-SEQUEIRA, T. C. G.; RIBEIRO, C. M.; GOMES, M. I. F. V. Potencial bioterapêutico dos probióticos nas parasitoses intestinais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 9, p. 2670-2679, dez. 2008. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/cr/v38n9/a01cr152.pdf](http://www.scielo.br/pdf/cr/v38n9/a01cr152.pdf)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

PENNER, R. M.; FEDORAK, R. N. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. **The Medscape Journal of Medicine**, New York, v. 7, no. 3, July, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1681665>>. Acesso em: 17 dez. 2007.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, jan.-mar. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322006000100002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000100002&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 17 dez. 2007.

SORIAK (Ed.). P.R. Vade-Mécum – Vade-mécum de medicamentos. 12. ed. São Paulo, 2006-2007. 1 CD-ROM.

SPIES, L. A. Traveler's diarrhea: an update on prevention and treatment. **Journal of Midwifery & Women's Health**, Silver Spring, v. 53, p. 251-254, 2008. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W6R-4SD7V3N-H&\\_user=686369&\\_coverDate=06%2F30%2F2008&\\_alid=861497446&\\_rdoc=51&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=6605&\\_sort=d&\\_st=4&\\_docanchor=&\\_ct=612&\\_acct=C000037520&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=686369&md5=b66c16d27330b33b93174661caa43492](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W6R-4SD7V3N-H&_user=686369&_coverDate=06%2F30%2F2008&_alid=861497446&_rdoc=51&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6605&_sort=d&_st=4&_docanchor=&_ct=612&_acct=C000037520&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686369&md5=b66c16d27330b33b93174661caa43492)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

STEFE, C. A.; ALVES, M. A. R.; RIBEIRO, R. L. Probióticos, prebióticos e simbióticos – artigo de revisão. **Saúde e Ambiente em Revista**, Duque de Caxias, v. 3, n. 1, p. 16-33, jan.-jun. 2008. Disponível em: <<http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/sare/article/viewFile/216/206>>. Acesso em: 19 mar. 2009.

SZAJEWSKA, H.; MRUKOWICZ, J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Hoboken, v. 22, p. 365-372, 2005. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118696731/PDFSTART>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

VANDENPLAS, Y. et al. Probiotics in infectious diarrhoea: are they indicated? A review focusing on *Saccharomyces boulardii*. **South African Journal of Child Health**, Cape Town, v. 1, no. 3, p. 116-119, Oct. 2007. Disponível em: <<http://www.sajch.org.za/index.php/SAJCH/article/viewFile/19/27>>. Acesso em: 03 fev. 2009.

VANDENPLAS, Y.; BRUNSER, O.; SZAJEWSKA, H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. **European Journal of Pediatrics**, Heidelberg, v. 168, no. 3, p. 253-265, Mar. 2009. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/f2193759467t0374/fulltext.pdf>>. Acesso em: 7 fev. 2009.

VANHOUTTE, T. et al. Molecular monitoring of the fecal microbiota of healthy human subjects during administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii*. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, D.C., v. 72, no. 9, p. 5990-5997, Sept. 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1563651&blobtype=pdf>>. Acesso em: 17 dez. 2007.

VILELA, E. G. **A influência do *Saccharomyces boulardii* na permeabilidade intestinal de pacientes com doença de Crohn em fase de remissão.** 2005. Tese (Gastroenterologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005. Disponível em: <[http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-7FWHZW/1/eduardo\\_garcia\\_vilela.pdf](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-7FWHZW/1/eduardo_garcia_vilela.pdf)>. Acesso em: 3 fev. 2009.

WU, X. et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 294, p. 295-306, Jan. 2008. Disponível em: <<http://ajpgi.physiology.org/cgi/reprint/294/1/G295>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

ZANELLO, G. et al. *Saccharomyces boulardii* effects on gastrointestinal diseases. **Current Issues in Molecular Biology**, Norwich, v. 11, p. 47-58, 2009. Disponível em: <<http://www.horizonpress.com/cimb/v/v11/47.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2009.

Enviado em 12/1/2010

Aprovado em 8/4/2010