

## ARTÍCULO DE REVISIÓN/ARTIGO DE REVISÃO

# *Saccharomyces boulardii*: uma ciência emergente para tratamento da diarreia aguda

## *Saccharomyces boulardii*: an emerging science for treatment of acute diarrhea

Alexandre Leite de Souza<sup>1</sup>  
André Villela Lomar<sup>2</sup>  
Sérgio Cimerman<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Médico e Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Pós-Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Médico do Hospital Israelita Albert Einstein e Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3\*</sup> Professor de Infectologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil.

Rev Panam Infectol 2009;11(4):41-46.

### Resumo

Os benefícios atribuídos aos probióticos são descritos há décadas. Hoje, os probióticos representam um campo de pesquisa em expansão e diversas publicações enfatizam o significativo potencial deste campo emergente. Diversos estudos controlados e metanálises sugerem que os probióticos, tais como o *Saccharomyces boulardii*, são efetivos na prevenção e tratamento da gastroenterite. De fato, estudos controlados demonstraram a eficácia do *S. boulardii* para prevenção ou tratamento de diversas enfermidades intestinais, incluindo diarreia associada a antibióticos, diarreia por *Clostridium difficile*, diarreia aguda em adultos e crianças, assim como a diarreia do viajante. Atualmente, o *S. boulardii* é uma ciência emergente para tratamento e prevenção de diarreia aguda.

**Palavras-chave:** Probióticos, *Saccharomyces boulardii*, gastroenterite, diarreia.

### Abstract

Health benefits attributed to probiotics have been described for decades. Today, probiotics represent an expanding research area and many publications emphasize the potential significance of this emerging field. Several randomized controlled trials and meta-analyses suggested that probiotics, such as *Saccharomyces boulardii*, are effective in prevention and treatment of gastroenteritis. In fact, controlled clinical trials have demonstrated the efficacy of *S. boulardii* for preventing or treating several intestinal disorders including antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile* diarrhea, acute diarrhea in children and adults, and traveler's diarrhea. Currently, *S. boulardii* is an emerging science for treatment and prophylaxis of acute diarrhea.

**Key words:** Probiotics, *Saccharomyces boulardii*, gastroenteritis, diarrhea.

### Introdução

A doença diarreica aguda representa um crítico desafio para o universo da saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento tais como o Brasil, onde existem consideráveis espaços geográficos carentes de saneamento básico e acesso a água potável (favelas).<sup>(1)</sup> Globalmente, há aproximadamente 1

Recibido en 23/10/2009.

Aceptado para publicación en 15/11/2009.

bilhão de seres humanos sem acesso a água potável e 2,6 bilhões de pessoas vivem em ambientes desprovidos de saneamento básico adequado.<sup>(2-4)</sup> Como reflexo deste alarmante cenário, há 4 bilhões de casos diarreicos anualmente, contabilizando 4% da mortalidade mundial e 5% dos afastamentos de trabalho, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>(5)</sup> Na década de 70, por exemplo, houve em todo o mundo 5 milhões de óbitos infantis anuais atribuídos à gastroenterite.<sup>(2-4)</sup>

Fisiopatologicamente, a diarreia aguda é caracterizada por prejuízo da absorção intestinal, tanto de macronutrientes quanto de micronutrientes, induzindo relevantes prejuízos no desenvolvimento físico e cognitivo do ser humano.<sup>(5,6)</sup> Desta forma, o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento dos casos de diarreia aguda constitui um crucial desafio de saúde pública.<sup>(1-5)</sup> Contudo, múltiplos fatores epidemiológicos, clínicos, fisiopatogênicos e terapêuticos da doença diarreica aguda revelam-se negligenciados ou inexplorados pela comunidade médica, a exemplo do potencial emprego dos probióticos como ferramenta terapêutica e profilática. Atualmente, há substanciais evidências que encorajam o emprego dos probióticos como uma factível e segura estratégia terapêutica, assim como profilática para abordagem do quadro de diarreia aguda.<sup>(5-13)</sup>

Etimologicamente, a palavra probiótico deriva do grego e significa “em favor da vida”.<sup>(12)</sup> Historicamente, Elie Metchnikoff (cientista russo e vencedor do Prêmio Nobel) lançou as bases conceituais dos probióticos no início do século XX, ao postular que as bactérias ácido-lácticas (BAL) poderiam oferecer benefícios à nossa saúde e prolongar a longevidade humana.<sup>(11,14)</sup> Em 1965, Lilly e Stillwell introduziram na literatura científica o vocábulo “probiótico”.<sup>(15)</sup> Já a associação do termo probiótico a organismos vivos data de 1989, definindo-o como um composto de microrganismos vivos que atuam positivamente sobre a fisiologia humana ao maximizar o equilíbrio da microbiota intestinal.<sup>(16)</sup> Em 2002, esse conceito foi ratificado durante um encontro de especialistas organizado pela Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas (FAO) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>(17)</sup> Hoje, os probióticos podem ser entendidos como culturas simples ou mistas de microrganismos vivos, as quais podem ser utilizadas em seres humanos ou animais com o propósito de beneficiar a fisiologia destes hospedeiros via fortalecimento da microflora do tubo digestivo, inibindo o desenvolvimento de patógenos diarreicos e maximizando a imunidade celular e humoral.<sup>(5)</sup>

Atualmente, os probióticos representam um campo

de pesquisa emergente. De fato, uma busca na base de dados do MEDLINE ilustra um drástico aumento em pesquisas envolvendo esta área do conhecimento.<sup>(11,12)</sup> Nos últimos 5 anos, por exemplo, houve 1.000 publicações, comparadas a apenas 85 nos 25 anos anteriores.<sup>(12)</sup> Desta forma, em função das crescentes evidências clínicas sobre o papel benéfico e seguro dos probióticos nos seres humanos, juntamente com o aumento do interesse público por produtos “naturais”, os probióticos representam um mercado com elevado potencial de expansão.<sup>(7,12,18)</sup>

### Probióticos e potenciais aplicações clínicas

Classicamente, os probióticos são empregados para equilibrar a microbiota intestinal que existe no organismo.<sup>(5-9,12,13)</sup> Algumas preparações de probióticos são utilizadas para prevenir a diarreia aguda causada por antibióticos ou para tratamento da disbiose (desequilíbrio entre as populações bacterianas do intestino) secundária a antibióticos.<sup>(5-9,12,13)</sup> Atualmente, há estudos que sugerem um relevante papel dos probióticos em transtornos tanto gastrointestinais quanto extraintestinais, tais como os seguintes: doenças inflamatórias intestinais, gastroenterite evocada pela toxina do *Clostridium difficile*, diarreia do viajante, diarreia ligada a alimentação enteral, diarreia relacionada à Aids, prevenção de cáries dentárias, halitose, infecções vaginais, infecção por *Candida*, infecção por *Helicobacter pylori*, infecção pelo *Vibrio cholerae*, doença de Crohn, disfunções do sistema imunológico, eczema atópico, artrite reumatoide e enfermidades respiratórias de natureza alérgica.<sup>(9,12,19-45)</sup> Além disso, inúmeras metanálises envolvendo ensaios clínicos controlados confirmam que os probióticos são seguros e efetivos.<sup>(5,7,18,19,29)</sup> Notavelmente, dentre os probióticos estudados, *Saccharomyces boulardii* mostrou ser significativamente efetivo no tratamento da diarreia aguda induzida por *Clostridium difficile*, sobretudo nos adultos com quadros mais severos.<sup>(25,31)</sup> Além disso, uma recente metanálise revelou um importante papel protetor do *S. boulardii* na diarreia do viajante.<sup>(20)</sup> Desta forma, o conhecimento empírico dos probióticos se transformou em um emergente campo de pesquisa científica, permitindo empregá-los com segurança e efetividade na saúde humana. É importante enfatizar que o *S. boulardii* ostenta um papel central dentro do grupo de probióticos como uma importante ferramenta terapêutica e profilática na diarreia aguda.<sup>(27-45)</sup>

### Fisiopatologia da diarreia aguda e mecanismos moleculares de ação do *S. boulardii*

A fim de ilustrar adequadamente os principais

mecanismos moleculares e celulares de ação do *S. boulardii*, faremos a seguir uma sucinta descrição dos principais fenômenos fisiopatológicos que ocorrem durante a gastroenterite secundária ao rotavírus (principal agente infeccioso causador de diarreia aguda).

Universalmente, o rotavírus se dissemina de uma pessoa para outra por via fecal-oral. Após ser ingerido, o vírus deflagra uma constelação de fenômenos fisiopatológicos dentro do intestino delgado humano. Os enterócitos maduros (células do intestino delgado) são severamente invadidos pelos patógenos virais, tanto por um mecanismo direto quanto por um processo denominado de endocitose.<sup>(46)</sup> O vírus então inicia seu processo de replicação no interior dos enterócitos até provocar a ruptura destas células e subsequente liberação de novos vírus para dentro do hospedeiro humano. Estes vírus recém-formados podem infectar porções distais do intestino delgado ou migrar pelas alças intestinais até serem eliminados junto com as fezes. Notavelmente, durante um processo infeccioso existem aproximadamente entre  $10^{10}$  e  $10^{11}$  partículas virais por grama de fezes.<sup>(46)</sup> Histologicamente, estudos experimentais revelaram que o rotavírus também induz críticas alterações morfológicas nas células do epitélio intestinal, caracterizadas por uma mudança do formato colunar para cuboide, resultando em um significativo encurtamento das vilosidades do epitélio intestinal.<sup>(47)</sup> Além disso, há vacuolização das células epiteliais e hipertrofia das criptas. Desta forma, há um dramático prejuízo da função de absorção do epitélio intestinal, causando um quadro de secreção profusa de água e eletrólitos, assim como uma severa diarreia osmótica secundária à absorção incompleta dos nutrientes.

Nesse contexto, o *S. boulardii* exerce sua função terapêutica ao transitar através da luz do tubo digestivo, pois não é absorvido e não coloniza permanentemente a mucosa intestinal humana. Os mecanismos moleculares de ação do *S. boulardii* são os seguintes:<sup>(26,32-36)</sup>

- Ação antitoxina: o *S. boulardii* secreta uma protease de 54 KDa que neutraliza a atividade patológica das toxinas A e B secretadas pelo *C. difficile*, assim como bloqueia a fixação dessas toxinas aos receptores de membrana (glicoproteínas) dos enterócitos.<sup>(38)</sup>

- Efeito antimicrobiano: exerce tal ação sobre múltiplos agentes patogênicos, tanto por antagonismo direto quanto por bloqueio da fixação do patógeno aos receptores do enterócito.<sup>(31,37,40)</sup>

- Efeito enzimático: durante a fase aguda da diarreia, diversas toxinas patogênicas podem deflagrar uma perda profusa de água e eletrólitos para dentro da luz intestinal. O *S. boulardii* exerce uma força antagô-

nica sobre esse processo fisiopatológico, reduzindo o tempo de diarreia. Além disso, esta levedura promove a atividade de importantes enzimas digestivas, tais como as seguintes: sucrase-isomaltase, lactase, fosfatase alcalina, maltase-glicoamilase e aminopeptidases.<sup>(35)</sup> Estas enzimas também podem atuar na modulação da resposta inflamatória e desempenham um papel protetor contra antígenos patogênicos.<sup>(32-36)</sup>

- Modula e otimiza a resposta imunológica: *S. boulardii* promove incremento da síntese de IgA secretória no líquido intestinal.<sup>(34,41)</sup> Além disso, estimula a síntese de anticorpos IgA e IgM que apresentam ação contra a toxina A do *C. difficile*.<sup>(35)</sup>

- Importante ação anti-inflamatória: promove a manutenção dos enterócitos na mucosa intestinal ao sustentar a integridade das junções de cadeia fechada. O *S. boulardii* também tem ação trófica sobre os enterócitos, estimulando o processo de maturação e renovação dessas células intestinais. Além disso, este probiótico tem um efeito inibitório sobre as vias moleculares de sinalização MAP quinases, FN-κB (Fator Nuclear- κB) e do óxido nítrico.<sup>(32-36,41,42)</sup>

- Ação metabólica: promove a síntese de ácidos graxos de cadeia curta.<sup>(43)</sup>

### ***Saccharomyces boulardii*: uma ciência emergente para tratamento da diarreia aguda**

Historicamente, no início do século XX o pesquisador francês Henri Boulardi foi pioneiro ao observar a presença de leveduras de *S. boulardii* na casca de frutas silvestres em uma área da Indochina, as quais eram empregadas empiricamente para tratamento dos casos de cólera nessa região.<sup>(32)</sup> Posteriormente, isso permitiu que este probiótico de natureza fúngica fosse empiricamente empregado através de preparações liofilizadas para o tratamento de diarreia em diversas partes do mundo. Atualmente, a levedura do *S. boulardii* é comercializada em 70 países, incluindo países americanos, europeus e africanos, para prevenção e tratamento de várias patologias intestinais.<sup>(44)</sup> Em 1982 houve a primeira publicação envolvendo as propriedades benéficas e potenciais mecanismos de ação do *S. boulardii* na fisiologia do hospedeiro.<sup>(45)</sup> Subsequentemente, observou-se uma contínua expansão do número de estudos ligados ao papel benéfico deste probiótico tanto na diarreia de caráter infeccioso quanto na diarreia associada aos antibióticos.<sup>(27-44)</sup> Recentemente, diversos estudos duplos-cegos têm demonstrado a eficácia do *S. boulardii* como probiótico em múltiplas enfermidades intestinais, tanto em adultos quanto em crianças.<sup>(32)</sup> De fato, o número de publicações envolvendo o *S. boulardii* aumentou drasticamente desde a década de 90, alcançando aproximadamente 15 publicações

anuais na base de dados do MEDLINE nos últimos anos.<sup>(32)</sup> Além disso, várias metanálises confirmaram o papel benéfico deste probiótico, especialmente na diarreia associada ao *Clostridium difficile*, diarreia associada a antibióticos e diversas diarreias de natureza infecciosa.<sup>(5,19-21,27,29,30,31)</sup> Desta forma, uma nova fronteira científica emergiu no ano de 1982, transformando o conhecimento empírico sobre o *S. boulardii* em conhecimento científico.<sup>(45)</sup> Todavia, embora o *S. boulardii* seja um probiótico reconhecido no presente como uma relevante ferramenta terapêutica e profilática dentro do universo científico, ainda é relativamente pouco empregado na prática clínica diária.<sup>(18,27)</sup>

### ***Saccharomyces boulardii*: a importância da dose de ataque na fase aguda da diarreia**

Fisiopatologicamente, a fase inicial da diarreia aguda é caracterizada por um severo processo de necrose das células intestinais, as quais são tipicamente responsáveis pela absorção de macro e micronutrientes. Consequentemente, ocorre uma secreção profusa de água e eletrólitos para dentro da luz intestinal, juntamente com um significativo prejuízo da atividade das enzimas dissacaridasas.<sup>(5,6,46,47)</sup> Desta forma, há um quadro de diarreia osmótica e perda dos enterócitos nas primeiras 48 horas. Posteriormente, há uma segunda fase caracterizada pelo aumento das bactérias produtoras de urease. Contudo, as primeiras 48 horas são as mais dramáticas em função do crítico quadro de diarreia, vômitos, febre, dor abdominal e profunda prostração do paciente.<sup>(46,47)</sup> É importante enfatizar que nas primeiras 24 horas da diarreia há aceleração do peristaltismo intestinal, consequentemente há elevado número de evacuações diárias. Além disso, a aceleração do peristaltismo intestinal provoca redução do tempo de absorção de líquidos e eletrólitos na mucosa intestinal, incluindo prejuízo da absorção dos próprios medicamentos empregados. Este quadro agudo pode causar profundas alterações no equilíbrio ácido-base (acidose metabólica), hídrico e eletrolítico (hiponatremia ou hipernatremia, hipocalemia) do paciente, incluindo insuficiência renal aguda e choque hipovolêmico, especialmente em extremos de idades. De fato, o quadro de desidratação com seu inerente desequilíbrio metabólico pode evoluir dramaticamente, ameaçando a vida do paciente. Assim, em função do conhecimento fisiopatológico das fases da diarreia aguda, deveríamos inicialmente empregar maiores doses dos probióticos e, posteriormente, reduzirmos gradativamente a posologia. Martins e colaboradores encorajam esta estratégia terapêutica ao afirmarem que a concentração de colônias viáveis

de *S. boulardii* deve ser calculada em função da natureza e comportamento destes microrganismos, isto é, tais leveduras não se multiplicam ou colonizam permanentemente a mucosa intestinal humana.<sup>(44)</sup> Além disso, o *S. boulardii* sofre um processo de diluição dentro da luz intestinal, pois durante a diarreia aguda é típica uma elevada secreção de água e eletrólitos para dentro da luz intestinal. Contudo, sabemos que para produzir sua ação terapêutica, o *S. boulardii* deve alcançar a concentração mínima de  $10^7$  células viáveis/grama dentro do conteúdo intestinal.<sup>(44)</sup> Desta forma, a apresentação proposta (750 mg/1º dia; 400 mg/2º dia e 200 mg/3º dia) consiste de uma dose inicial 'de ataque', a qual deve ser empregada nos primeiros dias, seguida por uma dose de manutenção até a resolução do quadro. Em resumo, a administração da dose 'de ataque' de *S. boulardii* dentro das 48 horas iniciais da diarreia aguda reflete o seguinte conhecimento racional:

1. Contrabalançar o efeito de aceleração do trânsito intestinal através da maximização da quantidade de organismos terapêuticos (*S. boulardii*) dentro da luz intestinal, assim como seu tempo de permanência. Desta forma, haveria condições propícias para o probiótico exercer sua função terapêutica;

2. Otimizar o efeito modulador do *S. boulardii* sobre a resposta inflamatória aguda e severa das 48 horas iniciais, assim como seu papel protetor sobre os enterócitos;

3. Acelerar a restauração de enzimas fundamentais para a fisiologia humana, tais como as dissacaridasas, as quais são profundamente afetadas na fase aguda da diarreia.

Recentemente, uma importante revisão envolvendo dez estudos clínicos controlados e randomizados concluiu que os probióticos desempenham um papel significativo no tratamento e prevenção da diarreia associada a antibióticos.<sup>(19)</sup> É importante ressaltar que a análise dos subgrupos envolvidos nesta revisão gerou evidências que associam a dose empregada de probióticos aos resultados heterogêneos encontrados, isto é, há uma relação direta entre maiores doses de probióticos (entre  $10^{10}$  e  $10^{11}$  unidades formadoras de colônia) e melhores resultados clínicos.<sup>(19)</sup> Além disso, um interessante estudo experimental envolvendo cobaias infectadas por *C. difficile* mostrou uma relação direta entre a mortalidade dos animais e a dose empregada.<sup>(48)</sup> Quando a dose de *S. boulardii* foi aumentada de  $3 \times 10^8$  para  $3.3 \times 10^{10}$  células/mL na água ingerida, a taxa de sobrevivência aumentou de 0% para 85%.<sup>(48)</sup> Desta forma, a dose de ataque de *S. boulardii* na diarreia aguda é norteada pelo atual conhecimento fisiopatológico da doença, assim como pelos resul-

tados observados em diversos estudos, tanto clínicos quanto experimentais.

### Conclusão

Globalmente, a doença diarreica aguda ostenta significativas taxas de morbidade e mortalidade, configurando um crítico desafio para o universo da saúde pública. Atualmente, existe um amplo e profundo conhecimento sobre os eventos fisiopatológicos envolvidos nas fases da diarreia aguda, permitindo explorar estratégias terapêuticas altamente seguras e eficazes, tais como o probiótico *S. boulardii*. Os numerosos estudos realizados até o presente momento multiplicaram os potenciais alvos terapêuticos deste probiótico de natureza fúngica, encorajando seu emprego especialmente na diarreia associada a antibióticos, diarreia do viajante, diarreia por *Clostridium difficile*, assim como na gastroenterite aguda em adultos e crianças. É fundamental sublinhar o valor da “dose de ataque” na fase inicial da diarreia aguda, devido às características fisiopatológicas deste evento, as quais foram exploradas neste artigo de revisão. Hoje, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já habilitou a posologia “de ataque” do probiótico *S. boulardii* para diarreia aguda, confirmando novamente sua segurança e eficácia clínica.

### Apoio financeiro

Este trabalho foi patrocinado pela Merck S.A.

### Referências

- Souza TB, Morais MB, Tahan S, Melli LC, Rodrigues MS, Scaletsky IC. High prevalence of antimicrobial drug-resistant diarrheagenic *Escherichia coli* in asymptomatic children living in an urban slum. *J Infect.* 2009;59(4):247-51.
- World Health Organization. The World Health Report 2007 – a Safer Future: Global Public Health Security in the 21st Century. Geneva:WHO; 2007.
- Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:197-204.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K et al. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147-52.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):374-82.
- Marteau PR. Probiotics in clinical conditions. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22(3):255-73.
- Snydman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S104-11.
- Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32(11):1567-76.
- Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S96-100.
- Tamayo C. Clinical research on probiotics: the interface between science and regulation. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S101-3.
- Hibberd PL, Davidson L. Probiotic foods and drugs: impact of US regulatory status on design of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S137-40.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(4):658-72.
- Snelling AM. Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(5):420-6.
- Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009;27:202-9.
- Lilly DM, Stillwell RH. Growth promoting factors produced by probiotics. *Science* 1965;147:747-8.
- Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002;88:S39-S49.
- Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food, London, Ontario, Canada. 2002. Available at: <http://www.fermented-foods.net>
- Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(1):18-23.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
- Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996;275(11):870-6.
- Hatakka K, Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases - clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2008;14(14):1351-67.
- Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis - a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003;32(4):211-5.
- Singh M, Ranjan Das R. Probiotics for allergic respiratory diseases - Putting it into perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2009. [Epub ahead of print]
- Dendukuri N, Costa V, McGregor M et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* disease: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:167-170.
- Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S87-91.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271(24):1913-8.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31(4):1012-7.
- Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(3):257-64.
- Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar

- children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78(2):214-6.
31. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics-*Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):767-78.
  32. Buts JP. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig Dis Sci* 2009;54(1):15-8.
  33. Buts JP, Stilmant C, Bernasconi P, Neirinck C, De Keyser N. Characterization of alpha,alpha-trehalase released in the intestinal lumen by the probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(12):1489-96.
  34. Buts JP, De Keyser N. Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51(8):1485-92.
  35. Buts JP, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii* basic science and clinical applications in gastroenterology. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(3):515-32.
  36. Buts JP, De Keyser N, Stilmant C, Sokal E, Marandi S. *Saccharomyces boulardii* enhances N-terminal peptide hydrolysis in suckling rat small intestine by endoluminal release of a zinc-binding metalloprotease. *Pediatr Res* 2002;51(4):528-34.
  37. Krasowska A, Murzyn A, Dyjankiewicz A, Lukaszewicz M, Dziadkowiec D. The antagonistic effect of *Saccharomyces boulardii* on *Candida albicans* filamentation, adhesion and biofilm formation. *FEMS Yeast Res* 2009 Aug 5. [Epub ahead of print]
  38. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun*. 1999;67(1):302-7.
  39. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(8):826-33.
  40. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002;4(7):733-9.
  41. Dahan S, Dalmaso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli* - induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71(2):766-73.
  42. Girard P, Pansart Y, Lorette I, Gillardin JM. Dose-response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):770-4.
  43. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moysé D, Hinojosa GC, Pompei A, Rampal P. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2005;11(39):6165-9.
  44. Martins FS, Neves MJ, Rosa CA, et al. Comparação de seis produtos probióticos contendo *Saccharomyces boulardii*. *RBM* 2005;62:151-155.
  45. Ducluzeau R, Bensaada M. Comparative effect of a single or continuous administration of "*Saccharomyces boulardii*" on the establishment of various strains of "candida" in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Ann Microbiol (Paris)* 1982;133(3):491-501.
  46. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004;4(2):91-9.
  47. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;2:1901-13.
  48. Elmer GW, Corthier G. Modulation of *Clostridium difficile* induced mortality as a function of the dose and the viability of the *Saccharomyces boulardii* used as a preventative agent in gnotobiotic mice. *Can J Microbiol* 1991;37(4):315-7.

Correspondência:

**Dr. Sérgio Cimerman**

R. José Maria Lisboa, 1.163 - 7º andar,

Cerqueira César - CEP 01423-001

São Paulo - SP - Brasil.

e-mail: scimerman@uol.com.br