

Efeito da administração oral do *Saccharomyces cerevisiae* na tolerabilidade à terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* e na redução de sintomas indesejáveis

Effect of oral administration of *Saccharomyces cerevisiae* on *Helicobacter pylori* eradication therapy tolerability and on undesirable symptoms reduction

SEVERINO B. SANTOS¹, JOSÉ A. LIMA², CAMILA CAMINHA³, HAYANA RANGEL³, ANDRÉ LIMA³, GUILHERME CHERPAK³

RESUMO

Objetivo: A terapia tríplice por sete dias tem sido a mais utilizada na erradicação do *Helicobacter pylori*. Efeitos gastrointestinais indesejáveis deste tratamento são frequentes. A suplementação de probióticos deverá prevenir ou reduzir tais manifestações. O presente estudo constitui-se na primeira avaliação do *Saccharomyces cerevisiae* e seu papel na tolerabilidade aos efeitos colaterais da terapia de erradicação do *H. pylori*, e teve como objetivo avaliar o efeito da administração oral do *S. cerevisiae* na prevenção ou redução dos sintomas indesejáveis da terapia convencional anti-*Helicobacter pylori*. **Métodos:** Oitenta e oito voluntários assintomáticos, triados positivamente para infecção por *H. pylori*, foram randomizados para tratamento de uma semana com lansoprazol 30mg, duas vezes ao dia, amoxicilina 1g, duas vezes ao dia, claritromicina 500mg, duas vezes ao dia, e o probiótico *S. cerevisiae*, duas vezes ao dia por 14 dias ou o mesmo regime com placebo em substituição ao *S. cerevisiae*. Os pacientes foram orientados a preencherem um questionário durante a semana do tratamento, e as três semanas seguintes para determinar o tipo e a severidade dos efeitos colaterais e fazer um julgamento geral sobre a sua tolerabilidade. **Resultados:** Alterações de paladar, perda de apetite e vômitos foram significativamente reduzidos no grupo com *S. cerevisiae* ($p=0,001$, $p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente). Uma avaliação geral da tolerabilidade ao tratamento mostrou uma diferença significativa em favor do grupo com probiótico. **Conclusão:** A suple-

mentação com o *S. cerevisiae* mostrou um impacto positivo sobre os efeitos colaterais da terapia de erradicação do *H. pylori* e uma melhor tolerabilidade ao tratamento.

Unitermos: *Helicobacter pylori*, Probiótico, *Saccharomyces cerevisiae*.

SUMMARY

Background: The one week triple therapy is considered gold standard for *Helicobacter pylori* eradication. Undesirable gastrointestinal effects during the treatment are frequent. The additional administration of probiotics should prevent or reduce those effects. This essay is the first description of the role of *Saccharomyces cerevisiae*'s administration on reducing side effects of the *H. pylori* eradication therapy. **Objectives:** To evaluate the effects of oral administration of *Saccharomyces cerevisiae* on reducing or preventing undesirable symptoms during the conventional anti-*H. pylori* therapy. **Patients and Methods:** Eighty eight asymptomatic volunteers infected by *H. pylori* were randomized and treated with lansoprazole 30mg twice a day, amoxicillin 1000mg twice a day, claritromycin 500mg twice a day for one week and *Saccharomyces cerevisiae* twice a day for two weeks or the same regimen with placebo instead of *S. cerevisiae*. Patients fulfilled a questionnaire regarding the kind and severity of the symptoms during the week of the treatment and the following three weeks and also made a general judgment of the tolerability of the treatment. **Results:** Taste disorders, loss of appetite

1. Doutor em Gastroenterologia – PHD pela Asahikawa Medical University – Japan/ Professor Adjunto – Doutor de Gastroenterologia da Universidade de Pernambuco-UPE. 2. Médico Gastroenterologista e Endoscopista – Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva de Caruaru-PE. 3. Médicas residentes da Universidade de Pernambuco-UPE. 4. Médicos residentes de Clínica Médica da UNIFESP (São Paulo). **Endereço para correspondência:** Prof. Severino Barbosa dos Santos – Praça de Casa Forte, 381, Sl. 101 – Casa Forte – CEP 52061-420, Recife-PE/e-mail: santosdr@gmail.com. **Recebido em:** 14/09/2011. **Aprovação em:** 14/11/2011.

and vomits were significantly reduced in the *Saccharomyces cerevisiae* group ($p=0,001$, $p=0,02$ e $p=0,03$, respectively). A significant difference in favor of the probiotic group was found in the general judgment of treatment tolerability. **Conclusion:** The additional administration of *S. cerevisiae* showed a positive impact on side effects of *H. pylori* eradication therapy and a better treatment tolerability.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Probiotic, *Saccharomyces cerevisiae*.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Helicobacter pylori* tem sido associada a câncer gástrico, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa gástrica (MALT), gastrites e úlcera péptica, e sua erradicação pode curar o linfoma MALT gástrico e prevenir a recorrência de úlcera péptica^{12,14}. A infecção apresenta alta prevalência em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. A terapia tripla com um inibidor de bomba de prótons e dois antibióticos é considerado o melhor tratamento para a erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)^{12,14}.

No entanto, efeitos colaterais associados ao uso dos antibióticos são frequentes e podem trazer sérios inconvenientes⁶, principalmente gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos, empachamento e dor abdominal⁹, os quais estão associados a mudanças quantitativas e qualitativas na microbiota intestinal, como a redução na flora saprofítica normal¹⁰.

A alta prevalência destes efeitos colaterais em pacientes assintomáticos ou dispépticos poderá causar a interrupção do tratamento, com o risco de falha terapêutica ou o possível desenvolvimento de cepas antibiótico-resistentes.

Os probióticos são micro-organismos vivos ou misturas de micro-organismos que, quando administrados a seres humanos, são capazes de promover equilíbrio no ecossistema bacteriano por ação imunoestimuladora, por competição com as bactérias patogênicas e pelo bloqueio de suas toxinas, particularmente no ambiente gastrointestinal, vaginal e urinário, além do efeito trófico na mucosa intestinal^{7,11}.

O *Saccharomyces cerevisiae* mostrou ter ação benéfica quando associado à antibioticoterapia no controle da diarreia associada ao *Clostridium difficile*⁸. Probióticos mostraram eficácia na prevenção de diarreia associada a antibióticos⁴ no combate à diarreia aguda infantil e na redução da incidência de diarreia dos viajantes¹³. Alguns probióticos também mostraram ter papel no aumento da taxa de erradicação do *H. pylori* quando suplementados à terapia tripla de erradicação^{1,3}. Avaliamos

através de um estudo randomizado, controlado duplo-cego a ação do probiótico *Saccharomyces cerevisiae* sobre os efeitos colaterais da terapia de erradicação do *H. pylori*.

O presente estudo constitui-se como primeiro relato do papel do *Saccharomyces cerevisiae* na tolerabilidade aos efeitos colaterais da terapia tripla de erradicação do *H. pylori*.

MÉTODO

Para avaliar a eficácia do *Saccharomyces cerevisiae* sobre os efeitos colaterais na terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*, conduziu-se um ensaio clínico prospectivo, controlado randomizado triplo cego com a participação de voluntários, assintomáticos (ausência de sintomas dispépticos), previamente triados e que não apresentassem critérios de exclusão.

Estes foram submetidos aos testes de detecção do *Helicobacter pylori* por endoscopia digestiva alta, através do teste da urease e do estudo histopatológico de dois fragmentos de mucosa gástrica de antro e dois do corpo gástrico colhidos por biópsia endoscópica. Somente os voluntários com teste de *H. pylori* positivo e que desejassem ser tratados foram incluídos no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco e teve duração de 17 meses. Foram excluídos do estudo os pacientes que fizeram uso de antibiótico nos trinta dias anteriores à pesquisa ou de anti-secretores, bloqueadores de canais de Ca, laxativos ou anti-colinérgicos nas duas semanas anteriores, além daqueles que sentiam frequentemente náuseas, apresentavam sensação de saciedade precoce, desconforto abdominal agravada com as refeições ou dor epigástrica.

Inicialmente 88 pacientes que satisfizeram esses critérios participaram do estudo, mas registrou-se ao longo do processo uma perda de 22%: 10 pacientes não retornaram para avaliação e alegaram questões vinculadas ao trabalho para essa ausência, um interrompeu o tratamento após uso de bebida alcoólica, três suspenderam o tratamento alegando efeitos colaterais significativos e cinco não foram encontrados. Portanto, a população de estudo foi composta de 69 pacientes.

Após randomização, a população foi dividida em grupos A e B, com 35 e 34 participantes, respectivamente. Um deles recebeu o placebo e o outro, o *Saccharomyces cerevisiae*. Aplicou-se aos pacientes um questionário composto de 46

questões sobre idade, sexo, procedência, raça, profissão, grau de instrução, resultados dos testes da urease e histopatológico, e do exame endoscópico do esôfago, estômago e duodeno, sintomas relativos a alterações do paladar, perda do apetite, náuseas, vômitos, dor estômago, empachamento, eructações, diarreia, prisão de ventre e manchas na pele na primeira, segunda e terceira semanas após o início do tratamento para erradicação do *H. pylori*.

Houve também autoavaliação dos sintomas pelo paciente, classificados como leve, moderado, severo e sem sintomas, e se estes sintomas interferiam nas suas atividades habituais.

Os grupos foram submetidos ao esquema tríplice de erradicação do *H. pylori* composto por lansoprazol 30mg, 2 vezes ao dia, amoxicilina 1g, 2 vezes ao dia, e claritromicina 500mg, 2 vezes ao dia, por sete dias, associado à administração de 01 flaconete do probiótico *Saccharomyces cerevisiae* (Florax, Hebron Farmacêutica, Brasil), duas vezes por dia, durante 14 dias ou placebo.

Inicialmente, caracterizou-se a composição da amostra por meio de proporções, no caso das variáveis qualitativas, e de média, no caso na variável quantitativa (idade). Para avaliar a homogeneidade entre os grupos, compararam-se a média de idade e as proporções segundo sexo, grau de instrução, procedência, teste da urease e exame endoscópico do esôfago, estômago e duodeno.

Calcularam-se as incidências de sintomas nos grupos A e B, os Riscos Relativos (RR), os respectivos intervalos de confiança (95%) e os valores de p. Para efeito de comparação, considerou-se como referência o Grupo B.

Para as variáveis cuja diferença entre as incidências nos grupos foi estatisticamente significativa, calcularam-se, também, a Redução Absoluta de Risco (RAR), a Redução Relativa de Risco (RRR) e o Number Needed to Treat (NNT). Os testes F e o X² de Mantel-Haenszel, ou quando necessário o exato de Fisher, foram usados, respectivamente, para comparar médias e proporções.

Em todas as situações, a probabilidade máxima de erro para rejeição da hipótese nula foi de 5%. Uma vez que se utilizou a randomização para controle dos fatores de confusão e os grupos após esse procedimento se mostraram homogêneos quando se avaliaram algumas variáveis, não se procedeu a análise estratificada ou multivariada.

A análise não incluiu as variáveis “profissão”, pela impossibilidade de categorização, e “raça” pelo elevado grau de não preenchimento.

RESULTADOS

O grau de preenchimento das variáveis foi de 99,09%. A idade média dos pacientes foi de 37,55 ± 11,34, a mínima foi de 21 anos e máxima de 73 anos. A amostra foi composta de aproximadamente 78% de mulheres, 98% de recifenses, 55% tinham o 2º ou 3º grau completo ou incompleto e 69% foram da raça negra ou parda - Tabela 1.

Cerca de 93% dos pacientes tiveram teste da urease positivo e aproximadamente 81% dos exames endoscópicos do esôfago, estômago e duodeno apresentaram alguma alteração. Em cerca de 4% dos exames, detectou-se esofagite, em 74% deles, observou-se gastrite e em 17%, verificou-se duodenite. A forma de gastrite mais frequente foi a enantematosa leve (cerca de 42%) - Tabela 2.

Quando se avaliou a composição dos grupos segundo idade, sexo, grau de instrução, procedência, teste da urease e exame endoscópico do esôfago, estômago e duodeno, observou-se que são homogêneos (p>0,05) - Tabela 3.

Na primeira semana, após início do tratamento, verificou-se que as incidências de “alterações do paladar” (p=0,001), “perda de apetite” (p=0,02) e “vômitos” (p=0,03) foram menores no Grupo A, que correspondeu ao grupo do *Saccharomyces cerevisiae* indicando que o “esquema terapêutico” usado nesse grupo constituiu um fator de proteção na prevenção desses três sintomas. Em relação aos outros sintomas, não se observou nem risco, nem proteção do esquema terapêutico do Grupo A (p>0,05). Na segunda e terceira semana, não se observou nos dois grupos diferença estatisticamente significativa entre as incidências dos sintomas avaliados (p>0,05) - Tabela 4.

Tabela 1. Características da população de estudo

Variáveis	n (total = 69)	%
Sexo		
Masculino	15	21,7
Feminino	54	78,3
Procedência (cidade)*		
Recife	57	98,3
Outra	1	1,7
Grau de instrução**		
Analfabeto	4	6,0
Até 1º grau	26	38,8
Até 2º grau	33	49,3
Até 3º grau	4	6,0
Raça***		
Branca	17	31,5
Negra	7	13,0
Parda	30	55,6

* 11 sem informação, ** 2 sem informação e *** 15 sem informação

Tabela 2. Resultados dos testes da urease e do exame endoscópico do esôfago, estômago e duodeno

Exames	n (total = 69)	%
Teste de urease		
Positivo	64	92,8
Negativo	5	7,2
Resultado da EDA (geral)		
Normal	13	18,8
Alterado	56	81,2
Resultado da EDA (esôfago)		
Normal	66	95,7
Esofagite	3	4,3
Resultado da EDA (estômago)		
Normal	14	20,3
Gastrite enanematosa leve	29	42,1
Gastrite enanematosa moderada	14	20,3
Gastrite crônica leve	3	4,3
Gastrite crônica moderada	5	7,2
Gastrite crônica acentuada	2	2,9
Outro	2	2,9
Resultado da EDA (duodeno)		
Normal	57	82,6
Duodenite leve ou discreta	12	17,4

Tabela 3. Avaliação da homogeneidade entre os grupos

Parâmetros	Grupos		Valor de p
	A	B	
Idade (X ±S)	37,2 ± 11,3	37,9 ± 11,6	>0,05
Sexo masculino (%)	28,6	14,7	>0,05
Até 1º grau (%)	36,4	52,9	>0,05
Procedência Recife (%)	95,8	100,0	>0,05
Teste da urease positivo (%)	97,1	88,2	>0,05
EDA com alterações (%)	77,1	85,3	>0,05
Esôfago com alterações (%)	2,9	5,9	>0,05
Estômago com alterações (%)	77,1	82,4	>0,05
Duodeno com alterações (%)	20,0	14,7	>0,05

Tabela 4. Incidência de efeitos colaterais da terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* em grupos com e sem uso associado de *Saccharomyces cerevisiae*

Sintomas	Incidência (%)		RR (IC95%)	Valor de p
	Grupo A (n= 35)	Grupo B* (n=34)		
Primeira semana				
Alterações do paladar	17,1	55,9	0,31(0,14-0,67)	=0,001
Perda de apetite	11,4	35,3	0,32(0,12-0,91)	=0,02
Náuseas	25,7	41,2	0,62(0,31-1,25)	>0,05
Vômitos	8,6	29,4	0,29(0,09-0,97)	=0,03
Dor de estômago	17,1	35,3	0,49(0,21-1,15)	>0,05
Empachamento	11,4	23,5	0,49(0,16-1,46)	>0,05
Arrotos	8,6	26,5	0,32(0,10-1,10)	=0,05
Diarreia	14,3	32,4	0,44(0,17-1,14)	>0,05
Prisão de ventre	8,6	2,9	2,91(0,32-26,66)	>0,05
Manchas na pele	-	-	-	-
Segunda semana				
Alterações do paladar	11,4	29,4	0,39(0,13-1,12)	>0,05
Perda de apetite	5,7	17,6	0,32(0,07-1,49)	>0,05
Náuseas	5,7	17,6	0,32(0,07-1,49)	>0,05
Vômitos	-	11,8	-	-
Dor de estômago	8,6	11,8	0,73(0,18-3,02)	>0,05
Empachamento	2,9	2,9	0,97(0,06-14,92)	>0,05
Arrotos	5,7	5,9	0,97(0,14-6,51)	>0,05
Diarreia	8,6	11,8	0,73(0,18-3,02)	>0,05
Prisão de ventre	2,9	-	-	-
Manchas na pele	-	-	-	-
Terceira semana				
Alterações do paladar	-	8,8	-	-
Perda de apetite	5,7	5,9	0,97(0,14-6,51)	>0,05
Náuseas	-	2,9	-	-
Vômitos	-	2,9	-	-
Dor de estômago	2,9	-	-	-
Empachamento	2,9	-	-	-
Arrotos	-	2,9	-	-
Diarreia	2,9	-	-	-
Prisão de ventre	-	-	-	-
Manchas na pele	-	-	-	-

* Grupo de Referência / RR=Risco Relativo

O esquema terapêutico usado no grupo do probiótico *S.cerevisiae* se mostrou como fator de proteção para prevenção de “alterações do paladar”, “perda de apetite” e “vômitos”, e para o conjunto de sintomas considerados moderados ou severos pelos pacientes, além de melhorar a interferência negativa dos sintomas nas atividades habituais.

A maior redução absoluta de risco (RAR) foi observada no sintoma “alterações do paladar” (38,8%) e as maiores Reduções Relativas de Risco (RRR) foram verificadas na “interferência negativa dos sintomas em relação às atividades habituais” (81%) e no sintoma “vômitos” (71%) - Tabela 5.

DISCUSSÃO

Este estudo descreve os efeitos da administração oral do probiótico (*Saccharomyces cerevisiae*) nos sintomas gastrointestinais associados a antibióticos na terapia padrão de erradicação do *H. pylori*. A suplementação do probiótico mostrou uma melhora significativa na tolerabilidade ao tratamento.

No tratamento de doenças gastrointestinais associadas ao *H. pylori*, vários regimes de antibióticos são usados na prática clínica atual¹⁴. O regime que usa terapia tríplice por uma semana, em que dois antibióticos e um inibidor da secreção ácida são administrados duas vezes ao dia, é o preferido devido à melhor eficácia combinada das drogas antimicrobianas.

A frequência e duração da administração das drogas e a ocorrência de efeitos colaterais, que podem influenciar a adesão dos pacientes aos medicamentos, devem estar em mente no momento da escolha de determinado produto.

Só através da realização de estudos controlados e randomizados pode-se saber como o perfil dos efeitos colaterais e tolerabilidade realmente diferem entre os regimes de tratamentos, e são poucos os estudos disponíveis neste formato.

Outro fato necessário deve ser a busca da padronização dos registros dos efeitos colaterais entre investigadores. O sistema de escores para avaliação dos efeitos indesejáveis utilizado é bastante acurado, pois foi planejado a partir de questionários adotados previamente. Acreditamos que o método mais adequado seja avaliar os efeitos colaterais por um questionário preenchido pelo paciente, o que permitirá comparações de dados entre estudos no futuro.

O questionário tem vários elementos. A parte mais importante é a avaliação geral pelo paciente da tolerabilidade baseada na escala proposta e, finalmente, a lista para os efeitos colaterais individuais. Os pacientes descrevem seus sintomas e julgam cada efeito indesejável quanto à severidade em leve, moderado ou severo.

Aos pacientes que reclamam de sintomas dispépticos, qualquer desconforto adicional deverá ser evitado. Além disso, pacientes frequentemente evitam começar ou completar qualquer antibioticoterapia quando já experimentaram algumas queixas gastrointestinais associadas. Uma tentativa simples e segura de evitar este problema poderia ser pela administração de probióticos.

Os probióticos são definidos como micro-organismos viáveis que exibem um efeito benéfico na saúde do hospedeiro quando eles são ingeridos^{7,11}. Muitos estudos têm documentado a eficácia da administração profilática de probióticos tomados com antibióticos na prevenção ou redução dos efeitos colaterais gastrointestinais relacionados ao antibiótico^{4,8,13}.

Tabela 5. Incidência de efeitos colaterais, RR, RAR, RRR e NNT da terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* em grupos com e sem uso associado de *Saccharomyces cerevisiae*

Variáveis	Incidência (%)		RR (IC95%)	Valor de p	RAR (%)	RRR (%)	NNT
	Grupo A (n=35)	Grupo B (n=34)					
Alterações do paladar	17,1	55,9	0,31 (0,14-0,67)	=0,001	38,8	69,0	26
Perda de apetite	11,4	35,3	0,32 (0,12-0,91)	=0,02	23,9	68,0	42
Vômitos	8,6	29,4	0,29 (0,09-0,97)	=0,03	20,8	71,0	48
Sintomas moderados ou severos*	17,1	47,1	0,36 (0,16-0,82)	=0,001	30,0	64,0	33
Interferência negativa dos sintomas**	5,7	29,4	0,19 (0,05-0,82)	=0,01	23,7	81,0	42

RR=Risco relativo; RAR=Redução absoluta de risco; RRR=Redução relativa de risco e NNT= number needed to treat
* Autoavaliação pelo paciente - ** Em relação às atividades habituais

O *Saccharomyces cerevisiae* mostrou ter ação benéfica quando associado à antibioticoterapia no controle da diarreia associada ao *Clostridium difficile*⁸. Tem sido também descritos benefícios atribuídos a probióticos na diarreia aguda infantil e do viajante¹³, na doença inflamatória intestinal e na síndrome do intestino irritável.

Nós observamos uma incidência relevante de efeitos colaterais gastrointestinais durante a semana da erradicação do *H. pylori*. Interessantemente, dentre outros efeitos colaterais apresentados, a incidência de alterações do paladar, perda do apetite e vômitos durante a semana do tratamento da erradicação foram significativamente mais baixas em severidade no grupo que recebeu o *Saccharomyces cerevisiae*.

Estudos recentes têm demonstrado alterações qualitativas e quantitativas na flora intestinal relacionadas ao tratamento com terapia tríplice de erradicação do *H. pylori* por sete dias⁵, combinando um inibidor da bomba de prótons, claritromicina ou amoxicilina e metronidazol; os distúrbios foram, até mesmo, mais severos com uso de claritromicina.

Um mecanismo de desequilíbrio microbiológico poderá estar envolvido no desenvolvimento de efeitos colaterais gastrointestinais associados a antibióticos, como estes reportados em nosso estudo. A suplementação com *Saccharomyces cerevisiae* pode parcialmente restaurar a fisiologia microecológica no intestino. Finalmente, a tolerabilidade ao tratamento, usando a escala de autoavaliação para julgamento da interferência negativa dos sintomas nas atividades habituais, mostrou significativa diferença entre os grupos de estudo, com melhor tolerância ao tratamento documentada no grupo que utilizou o *Saccharomyces cerevisiae*.

No entanto, o seguimento dos efeitos colaterais, que incluiu a repetição da administração dos questionários, documentou uma progressiva redução, em ambos os grupos, de todos os sintomas estudados nos questionários. O efeito relatado, atribuído ao *Saccharomyces cerevisiae*, poderá ser de grande ajuda, por exemplo, nos pacientes em quem a terapia de erradicação falhou. Se um agente que consegue minimizar os efeitos colaterais é acrescentado, a aceitação ou adesão de um paciente a uma nova tentativa de tratamento será maior.

Em conclusão, este estudo mostrou que a adição do probiótico *Saccharomyces cerevisiae*, durante e depois de um esquema convencional de tratamento para erradicação do *H. pylori*, poderá influenciar positivamente os sintomas relacionados ao tratamento e melhorar a tolerabilidade ao tratamento.

CONCLUSÃO

O esquema terapêutico que incluiu a administração do probiótico *Saccharomyces cerevisiae*, quando comparado ao utilizado pelo grupo com placebo, mostrou-se eficaz para prevenir alterações do paladar, perda de apetite e vômitos durante a semana da terapia de erradicação do *H. pylori* e resultou em melhor tolerabilidade ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Armuzzi, A.; Cremonini, F.; Bartolozzi, F.; Canducci, F.; Candelli, M.; Ojetti, V.; Cammarota, G.; Anti, M.; De Lorenzo, A.; Pola, P.; Gasbarrini, G.; Gasbarrini, A. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotics-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.15, p.163-169, 2001.
2. Coelho, L.G.V.; Zaterka, Schlioma; Second Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. *Arq. Gastroenterol.* v.42, n. 22008 p. 128-132, 2005.
3. Cremonini, F.; Di Caro, S.; et al. Effect of Different Probiotic Preparations on Anti-Helicobacter pylori Therapy-Related Side Effects: A Parallel Group, Triple Blind, Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Gastroenterology*, v.97, n.11, p.2744-2749, 2002.
4. Cremonini, F.; Di Caro, S.; et al. Meta-analysis: the effects of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.16, p.1461-1467, 2002.
5. De Boer, W. A.; Tytgat, G. N. J. Regular review: treatment of Helicobacter pylori infection. *British Medical Journal*, v.320, n.7226, p.31-34, 2000.
6. De Boer, W. A.; Tytgat, G. N. J. The best therapy for Helicobacter pylori infection: should efficacy or side-effects on profile determine our choice? *Scand. J. Gastroenterol.*, v.30, p.401-407, 1995.
7. Elmer, G. W. Probiotics: "Living drugs". *Am. J. Health Syst. Pharm.*, v.58, n.12, p.1101-1109, jun. 2001.
8. Kovacs, D. J.; Berk, T. Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Colitis Treated With Saccharomyces cerevisiae (Baker's Yeast) in Combination With Antibiotic Therapy: A Case Report. *J. Am. Board Fam. Pract.*, v.13, n.2, p.138-140, 2000.
9. Marteau, P.; Rambaud, J. C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol.*, v.12, p.207-220, 1993.
10. Nord, C. E.; Heimidal, A.; Kager, L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.*, v.49, p.64-72, 1986.
11. Penna, F. J.; Calçado, A. C.; et al. Bases experimentais e clínicas para o emprego dos probióticos. *Jornal de Pediatria*, v.76, n.2, p.209-217, jul. 2000.
12. Penston, J. G.; Mccoll, K. E. L. Eradication of Helicobacter pylori: an objective assessment of current therapies. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v.43, p.223-243, 1997.
13. Saavedra, J. Probiotics and Infectious Diarrhea. *The American Journal of Gastroenterology*, v.95, n.1, p.16-18, 2000.
14. European Helicobacter pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. *The Maastricht Consensus Report*, v.41, p.08-13, 1997.