

# Gastrenterite aguda: por que dose maior de *Saccharomyces boulardii* na fase aguda?\*

## *Acute gastroenteritis: why higher doses of Saccharomyces boulardii at the acute phase?*

Edimilson Migowski<sup>1</sup>, Bruna Santiago Pugliese<sup>2</sup>

\*Recebido do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A administração por via oral de probióticos, objetivando o tratamento ou prevenção de doenças em humanos é descrita há mais de 50 anos. Percebe-se um interesse progressivo em probióticos e um número crescente de pesquisas. O objetivo deste estudo foi discutir as argumentações teóricas para utilizar doses maiores de *Saccharomyces boulardii* na fase aguda de doenças diarreicas.

**CONTEÚDO:** A diarreia aguda tem diferentes etiologias. Na fase inicial da infecção o quadro clínico poderá ser mais crítico, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro, associado à carga e à virulência do agente etiológico. O *S. boulardii* exerce seu efeito terapêutico durante sua permanência em trânsito na luz intestinal, já que não é absorvido e também não coloniza a mucosa. O *S. boulardii* tem ação direta no aumento da produção de IgA no intestino, apresenta uma atividade antitoxina e antimicrobiana e possui um efeito reparador na mucosa intestinal. O *S. boulardii* deverá se manter viável durante a passagem pelo trato intestinal e as unidades formadoras de colônias devem ser suficientemente elevadas para ter impacto terapêutico. Como o *S. boulardii* é um produto biológico e vivo, é necessário que esteja presente em grandes quantidades

para um efeito benéfico mais efetivo.

**CONCLUSÃO:** A administração de dose “de ataque” de *Saccharomyces boulardii* nas primeiras 48 horas de iniciado o quadro diarreico contrabalancearia o efeito do aumento de velocidade de trânsito intestinal, atuaria na resposta inflamatória mais intensa com lesão dos enterócitos e aceleraria a recomposição das dissacaridases.

**Descritores:** Diarreia infantil, *Saccharomyces boulardii*, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The oral administration of probiotics for human diseases treatment and prevention has been described more than 50 years ago. We see a progressive interest in probiotics and a greater number of researches on this theme. The objective of this study was to discuss the theories argumentations, using higher doses of *Saccharomyces boulardii* at the acute phase of diarrhea disease.

**CONTENTS:** There are different etiologies for acute diarrhea. In the initial phase of the infection, the severity can be more critical, depending on the individual immunologic response, associated to the etiologic agent amount and virulence. *S. boulardii* has a therapeutic effect during its transit through the bowel, as it is not absorbed and it does not colonize the mucous. *S. boulardii* has a direct action on increasing IgA production in the bowel, antitoxin and antimicrobial activity and has a restore effect in the bowel “mucosa”. *S. boulardii* has to be viable during its transit through the bowel and the colony-forming units has to be high enough to have a therapeutic impact. As it is a biologic and alive product, it is necessary to be presented in high amount to a greater benefic effect.

**CONCLUSION:** The administration of an attack dose of *Saccharomyces boulardii* in the first 48 hours of the diarrhea would minimize the effect of increased bowel transit speed, it would act on the more intense inflammatory response with intestinal cells and it would make faster the dissacaridases recomposition.

**Keywords:** Diarrhea Infantile, *Saccharomyces boulardii*, Treatment.

1. Professor Adjunto Doutor – Infectologia Pediátrica da UFRJ; Chefe do Serviço de Infectologia Pediátrica da UFRJ; Diretor-Presidente do Instituto Prevenir É Saúde; Membro da Sociedade Européia de Infectologia Pediátrica; Membro do Comitê de Infectologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro; Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações; Membro Titular da Academia Nacional de Farmácia; Membro Titular da Academia Fluminense de Medicina

2. Membro Efetivo do Instituto Prevenir É Saúde; Residente de Pediatria da UFRJ

Apresentado em 04 de março de 2009

Aceito para publicação em 03 de julho de 2009

Endereço para correspondência:  
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira  
Rua Bruno Lobo, 50  
21941-912 Rio de Janeiro, RJ.  
E-mail: edimilson@edimilson.com.br

## INTRODUÇÃO

A administração por via oral de probióticos, objetivando o tratamento ou prevenção de doenças em humanos, já tem mais de 50 anos. O uso de levedura como probiótico tem várias décadas em países europeus e nas Américas do Norte, Central e do Sul. Na França, por exemplo, o *Saccharomyces boulardii* é utilizado para o tratamento da diarreia desde 1950 e uma formulação liofilizada, para tratamento da diarreia associada ao uso de antibióticos, vem sendo utilizada desde 1962<sup>1</sup>.

Mesmo assim, até pouco tempo atrás, o uso de probióticos era alvo de desconfiança pela falta de estudos clínicos que comprovassem a sua eficácia<sup>2</sup>. Embora haja centenas de trabalhos fundamentando a utilização de probióticos em diarreia aguda, esses conhecimentos ainda não foram difundidos e muitos médicos clínicos, pediatras, gastroenterologistas, infectologistas e de outras especialidades, ainda não tiveram oportunidades de rever esse assunto.

No passado recente, a falta de estudos clínicos bem desenhados que comprovasse a eficácia do *Saccharomyces boulardii* acabou sendo interpretada, de forma errônea, por muitos, como não havendo eficácia.

Ainda hoje, existe um preconceito para com o uso de probióticos no tratamento e prevenção de doenças intestinais, tudo isso baseado em textos e pareceres com mais de duas décadas. Todos os dias surgem novos conhecimentos em Medicina. Os estudos clínicos duplamente encobertos, prospectivos, controlados por placebo agora disponíveis dão os subsídios suficientes para repensar o assunto “probiótico”.

Antes de entrar propriamente no assunto cabe definir o que é probiótico. Em 2001, a Organização para Alimentação e

Agricultura das Nações Unidas e da Organização Mundial de Saúde definiu os probióticos como “microorganismos vivos que administrados em quantidade adequada beneficiam a saúde do hospedeiro”. Baseado nessa definição, qualquer microorganismo ou partícula, levedura, bactéria, fungo, protozoário ou vírus, poderiam ser utilizados como probiótico<sup>3</sup>. Esse é o caso do *Saccharomyces boulardii*.

Percebe-se de forma clara um interesse progressivo em probióticos e um número crescente de pesquisas conduzidas com rigor técnico e com desenhos que permitem, de forma inequívoca, concluir os efeitos benéficos dos probióticos<sup>1-3</sup>. O objetivo principal deste estudo foi discutir baseado em várias publicações, as argumentações teóricas para utilizar doses maiores de *Saccharomyces boulardii* na fase aguda de doenças diarreicas, até porque, recentemente, uma nova apresentação de *Saccharomyces boulardii* foi licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## RAZÕES TEÓRICAS PARA UTILIZAR *SACCHAROMYCES BOULARDII* NO TRATAMENTO DA DIARRÉIA AGUDA.

A diarreia pode ter diferentes etiologias (Quadro 1)<sup>4</sup>. Na prática médica diária, na maior parte dos casos, não é possível identificar o agente causal. Vale ressaltar que diferentes micro-organismos têm distintos mecanismos de agressão, mas, mesmo assim, estudos bem conduzidos comprovam a ação terapêutica do *Saccharomyces boulardii* nas gastroenterites de diferentes etiologias.

No quadro 1 estão descritos os principais agentes etiológicos e os principais mecanismos de ação do *Saccharomyces boulardii*.

Quadro 1 – Principais agentes etiológicos das diarreias aguda e os principais mecanismos de ação do *Saccharomyces boulardii*.

Agente etiológico	Observação	Mecanismo de ação
Rotavírus	Agente etiológico mais comum nas gastroenterites agudas.	Os rotavírus infectam e destroem os enterócitos maduros localizado no topo das vilosidades. Ocorre aumento da secreção de água e de eletrólitos na luz intestinal. O <i>S. boulardii</i> evita alteração na composição da microflora colônica. Essa alteração de microflora age contra os enteropatógenos, contudo os mecanismos exatos pelos quais os probióticos exercem essas atividades permanecem desconhecidos <sup>4</sup> .
<i>Clostridium difficile</i>	Agente mais frequente nos quadros de diarreia associada ao uso de antibiótico (DAA).	<i>S. boulardii</i> libera protease que degrada as toxinas A e B produzidas pelo <i>C. difficile</i> e inibe a fixação dessas mesmas toxinas nos receptores intestinais <sup>5</sup> .
<i>Escherichia coli</i> sorogrupo 157 e Salmonela	Agentes bacterianos muito comuns nas diarreias agudas.	O <i>S. boulardii</i> tem elevadas concentrações de manose em sua membrana e as bactérias patogênicas se aderem a levedura por meio de adesinas (receptores). As bactérias aderidas são eliminadas pelas fezes <sup>5</sup> .
<i>Vibrio cholerae</i>	Agente bacteriano que causador de epidemias;	O <i>S. boulardii</i> produz uma proteína que inibe a ação da toxina colérica <sup>6</sup> .
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena	Agentes bacterianos muito comuns nas diarreias agudas;	O <i>S. boulardii</i> reduz a degradação das proteínas do hospedeiro se contrapondo ao efeito enteropatógeno desse tipo de <i>E. coli</i> <sup>7</sup> .
<i>Escherichia coli</i> enterohemorragica	Agentes bacterianos muito comuns nas diarreias agudas.	O <i>S. boulardii</i> , impede a fosforilação da miosina, proteína que aumenta a resistência à translocação de bactérias patogênicas <sup>8</sup> .

## MECANISMO DE AÇÃO DO *SACCHAROMYCES BOULARDII*

*Saccharomyces boulardii* exerce seu efeito terapêutico durante sua permanência em trânsito na luz intestinal, já que não é absorvido e também não coloniza a mucosa intestinal de maneira permanente. Os mecanismos de ação do *Saccharomyces boulardii* são:

1. Efeitos antitoxinas: através da degradação direta de toxinas assim como pela inibição da sua fixação nos respectivos receptores dos enterócitos<sup>5</sup>;
2. Atividade antimicrobiana: evidenciada em diversos agentes patogênicos, seja através da inibição de sua fixação no enterócito, seja através de antagonismo direto<sup>6</sup>;
3. Atividade enzimática: diminuição da hipersecreção de água e eletrólitos induzidos pelas toxinas patogênicas, estimulação da atividade das dissacaridasas dos enterócitos e estimulação da produção de aminopeptidases, que exercem papel na proteção contra determinados antígenos<sup>9-11</sup>;
4. Melhoria das defesas imunológicas: *Saccharomyces boulardii* aumenta a produção das IgA secretórias no líquido intestinal<sup>8</sup>;
5. Atividade anti-inflamatória: através da manutenção da integridade da mucosa intestinal mantendo as junções de cadeia fechada íntegras, de efeitos tróficos reparadores diretos no enterócito que aceleram os processos de maturação e renovação dos enterócitos do intestino delgado e da inibição das vias de sinalização MAP quinases e NK-kappa-beta e inibição da via do óxido nítrico<sup>12-14</sup>;
6. Atividade metabólica: através da estimulação da produção de ácidos graxos de cadeia curta<sup>15</sup>.

## RAZÕES TEÓRICAS PARA DOSE DE ATAQUE DE *SACCHAROMYCES BOULARDII* NO TRATAMENTO DA DIARRÉIA AGUDA

Na fase inicial da infecção, na dependência da capacidade de resposta imunológica do hospedeiro, associado à carga do agente etiológico e sua virulência, o quadro clínico poderá ser mais crítico.

É necessário, em todos os mecanismos de ação, que o *S. boulardii* esteja presente em grandes quantidades para um efeito benéfico mais efetivo<sup>16</sup>. O *S. boulardii* é um produto biológico e vivo. Se for mal conservado e/ou produzido poderá apresentar redução parcial ou total de sua eficácia. E não apenas isso, o *S. boulardii* deverá se manter viável durante a passagem pelo trato intestinal e as unidades formadoras de colônias devem ser suficientemente elevadas para terem impacto terapêutico. Segundo Martins e col., a concentração de colônias viáveis de *S. boulardii* deve ser ajustada levando-se em conta a capacidade de sobrevivência do micro-organismo sem se multiplicar no tubo digestório e o efeito da diluição intestinal, de maneira a atingir no mínimo 10<sup>7</sup> células viáveis/grama do conteúdo intestinal<sup>16</sup>. Em pessoas com gastrenterite infecciosa aguda é frequente a

maior secreção de água e eletrólitos na luz intestinal, portanto, na fase aguda existe uma tendência do probiótico ficar mais diluído e isso é um motivo adicional para se pensar no reajuste da dose nos pródromos do quadro diarréico<sup>16</sup>.

Como já descrito, muitas ações terapêuticas do *S. boulardii* são do tipo “corpo a corpo” isso quer dizer, na fase prodromica da gastrenterite infecciosa por vírus ou bactérias patogênicas, uma maior carga do agente etiológico poderá exigir maior concentração de probióticos. Até que a resposta imune da pessoa infectada seja eficiente para reduzir a multiplicação bacteriana ou replicação viral, complicações poderão ser observadas. Mesmo nos quadros de gastrenterite moderada, a redução do tempo de diarréia é desejável e traduz retorno mais precoce para as atividades do cotidiano, seja trabalho e/ou escola. Para ilustrar o que foi denominado de forma simplificada de “corpo a corpo” é o caso da *Escherichia coli* sorogrupo 157 e da salmonela. O *S. boulardii* tem elevadas concentrações de manose em sua membrana e as bactérias patogênicas se aderem a levedura por meio de adesinas (receptores). As bactérias aderidas são eliminadas pelas fezes. Se houver uma maior carga bacteriana em relação à concentração de *S. boulardii*, o efeito benéfico poderá demorar a ser percebido, ou mesmo poderá não ocorrer<sup>17</sup>.

Um outro exemplo, a gastrenterite por rotavírus pode ser dividida em duas fases: uma diarréia osmótica seguida por um aumento das bactérias produtoras de urease. Por ser a resposta inflamatória da mucosa intestinal mais intensa nos dois primeiros dias da infecção, recentemente foi aprovada a administração do *Saccharomyces Boulardii* na dose de 500 mg ao dia nos primeiros dois dias, seguida da administração de 200 mg/dia nos dias subsequentes, como demonstrado no estudo sobre eficácia e tolerância do *S. Boulardii* na diarréia aguda em adultos<sup>18</sup>. A ingestão de uma preparação liofilizada da levedura de 250 mg duas vezes ao dia garantiu uma concentração de 10<sup>8</sup> de colônias viáveis por miligrama de fezes no terceiro dia<sup>19</sup>. O *Saccharomyces Boulardii* tem uma ação direta no aumento da produção de anticorpos imunoglobulinas IgA no intestino<sup>12</sup>. Também possui efeito reparador na mucosa intestinal, o que pode contribuir para a diminuição da resposta inflamatória<sup>20</sup>.

## GASTRENTERITE AGUDA: UM PROBLEMA REAL DE SAÚDE PÚBLICA

O médico e pesquisador Guandalini<sup>21</sup>, do Setor de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição do Departamento de Pediatria da Universidade de Chicago discutiu, em editorial publicado em maio de 2008, no *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, as possibilidades de tratamento da criança com gastrenterite aguda. Ele enfatiza a necessidade de orientações fundamentadas em Medicina baseada em evidências. O consenso dessa abordagem foi publicado nessa mesma revista científica e ficou completo. Não poderia ter sido diferente, ao unir duas grandes sociedades Europeias (Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição e a Sociedade Europeia de

Infectologia Pediátrica) o resultado foi excelente<sup>22</sup>.

Nesse mesmo estudo vários fármacos foram avaliados, mas nesse texto restringirei ao uso de prebióticos e de probióticos. Os critérios utilizados e o grau de recomendação de cada evidência dos fármacos estão nos quadros 2 e 3.

### Prebióticos

Não confunda prebiótico, com probiótico. O primeiro é definido como componentes não digeríveis que beneficiam o hospedeiro pelo estímulo seletivo para o crescimento, ou aumento, da atividade de bactérias residentes no cólon. Esse estímulo melhora a saúde do hospedeiro<sup>23</sup>. Como já descrito, probióticos são micro-organismos vivos que administrados em quantidades adequadas beneficiam a saúde do hospedeiro<sup>3</sup>.

Alguns poucos prebióticos vem sendo testados para o tratamento de gastroenterite aguda, sendo assim, o consenso não recomendou o uso de tais produtos, sugerindo que estudos sejam conduzidos para fundamentar esse tipo de indicação.

### Grau de evidência do parecer

II, B.

### Probióticos

Finalmente os probióticos, certamente a grande novidade desse consenso.

O uso de probióticos pode ser um tratamento adjuvante efetivo no tratamento da diarreia. Contudo, em decorrência de não haver evidência para muitas preparações, o consenso recomendou para o tratamento da gastroenterite aguda somente o *Lactobacillus GG* ou *Sacharomyces boulardii* por terem evidência de eficácia e segurança em estudos aleatórios controlados por placebo<sup>22</sup>.

### Grau de evidência do parecer

*Lactobacillus GG* – I, A

*Sacharomyces boulardii* - II, B

A razão para utilização de probióticos para tratar, ou evitar doenças diarreicas, está baseado no fato de assumir que ocorra mudança na composição da microflora colônica. Essa alteração de microflora age contra os enteropatógenos. Observem no quadro 4 algumas informações importantíssimas.

### DIFERENTES FORMULAÇÕES PODERIAM APRESENTAR DIFERENTES RESULTADOS EM TERMOS DE EFICÁCIA?

Após a exposição do racional cabe uma pergunta: todas as formulações licenciadas teriam a mesma eficácia? Não seria possível improvisar e adaptar as formulações já existentes? As

Quadro 2 - Consistência da evidência.

Consistência	Tipo de estudos utilizados
I	Forte evidência baseada em uma, ou mais, revisão sistemática da literatura tomando por base estudos clínicos, bem desenhados, controlados e aleatórios.
II	Forte evidência baseada em uma, ou mais, revisão sistemática da literatura tomando por base estudos clínicos, corretamente desenhados (porém de qualidade inferior ao observado no item I), controlados e aleatórios.
III	Evidência baseada em estudos bem desenhados, mas que não foram aleatorizados e nem duplamente encoberto.
IV	Evidência baseada em estudos bem desenhados, estudos não experimental, conduzidos por um grupo ou centro de pesquisa.
Va	Opiniões de autoridades respeitadas.
Vb	Evidência clínica, estudos descritivos, ou relatos de comitês de especialidades.

Quadro 3 – Graus e tipos de recomendação de cada evidência.

Graus	Tipos de recomendações
A	Toma por base o nível I de evidência, altamente recomendado;
B	Toma por base o nível II de evidência, recomendado;
C	Toma por base o nível III de evidência, podem ser considerados apropriados.
D	Toma por base os níveis IV e V de evidência, indicação pode vir a ser adotada.

Quadro 4 - Comentários relevantes sobre o uso de probióticos para o tratamento de gastroenterite aguda.

Tópicos	Comentários
<i>Lactobacillus GG</i>	No Brasil, somente são comercializadas apresentações sob a forma de alimentos e por isso não atingem as concentrações necessárias para efeito terapêutico na diarreia, conforme analisado em estudos duplamente encobertos aleatórios.
Efeito terapêutico	Dependerá da cepa utilizada, é dose-dependente, melhora muito significativa nas gastroenterites de etiologias virais, cujo principal agente etiológico é o rotavírus. O resultado é melhor quando o probiótico é administrado precocemente.

respostas a essas perguntas podem ser encontradas em estudo conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais<sup>16</sup> cujo objetivo foi comparar o número de células viáveis, a viabilidade dessas células ao longo de seis meses e a cinética de reativação em seis produtos contendo *S. boulardii* licenciados no Brasil. Os produtos foram adquiridos em farmácias e analisados sem serem previamente identificados pelos técnicos. A conclusão mostrou diferenças significativas, principalmente, no que tange capacidade de conservação e reativação da levedura, características fundamentais para a atuação de um probiótico no trato gastrointestinal.

## CONCLUSÃO

A administração de dose “de ataque” de *Saccharomyces boulardii* nas primeiras 48 horas de iniciado o quadro diarréico tem uma fundamentação teórica bem sólida. Em resumo:

1. Contrabalançaria o efeito do aumento de velocidade de trânsito intestinal, aumentando a quantidade de *Saccharomyces boulardii* presentes na luz intestinal assim como seu tempo de permanência permitindo assim que seus efeitos terapêuticos sejam levados a efeito com maior eficácia;
2. Atuaria na resposta inflamatória mais intensa com lesão dos enterócitos, típica das primeiras 48 horas de infecção;
3. Aceleração da recomposição das dissacaridasases, intensamente afetada na fase superaguda da diarréia.

Considerando que os primeiros dois dias da diarréia são os mais importantes e observando-se a prática diária dos médicos que lidam com esta doença no dia-a-dia, as novas apresentações propostas visam auxiliar o tratamento da diarréia aguda de forma mais racional, atendendo a real necessidade do paciente, qual seja, uma posologia mais alta de *Saccharomyces boulardii*, na fase prodrômica.

## REFERÊNCIAS

1. Fekety R. Antibiotic-Associated Colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R - Mandell, Douglas and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 1995;978-987.
2. Nicoli JR, Penna FJ, Vieira LQ. Probióticos para Criança. In: Lopez FA, Júnior DC. Tratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, Barueri, SP: Manole, 2007;971-976.
3. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005;21: 583-590.
4. Kapikian AZ, Chanock RM - Rotavirus. In: Fields Virology. Philadelphia, PA, 3<sup>rd</sup> Ed, Lippincott-Raven;1996:1659
5. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun*, 1999;67:302-307
6. Czerucka D, Rampal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP-and CA2+ -dependent C1- secretion in T84 cells. *Dig Dis Sci*, 1999;44:2359-2368.
7. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, et al. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun*, 2000;68:5998-6004.
8. Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun*, 2003;71:766-773.
9. Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP, et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res*, 1986;20:192-196.
10. Zaouche A, Loukil C, De Lagausie P, et al. Effects of oral *Saccharomyces boulardii* on bacterial overgrowth, translocation and intestinal adaptation after small-bowel resection in rats. *Scand J Gastroenterol*, 2000;35:160-165.
11. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, et al. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Sci*, 1990;35: 251-256.
12. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res*, 1994;36:522-527.
13. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NK-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;343:69-76.
14. Girard P, Pansart Y, Lorette I, et al. Dose-response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Dig Dis Sci*, 2003; 48:770-774.
15. Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S, et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol Health Dis*, 2002;14:220-227.
16. Martins FS, Neves MJ, Rosa CA, et al. Comparação de seis produtos probióticos contendo *Saccharomyces boulardii*. *Rev Bras Med*, 2005;62:151-155.
17. Gedek BR. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses*, 1999; 42:261-264.
18. Höchter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhoea. *Munch Med Wochenschr* 1990; 132: 188- 92.
19. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*, 1998;96:981-988.
20. Vandenplas Y. Bacteria and yeasts in the treatment of acute and chronic infectious diarrhea. *Clin Microbiol Infect*, 1999;5:389-395.
21. Guandalini S. Acute diarrhea in children in europe: do we know how to treat it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;46:(Suppl2):S77-S80.
22. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;46:(Suppl2): S81-S122.
23. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995;125:1401-1412.