

O estado da arte sobre a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos

RESUMO

Paulo José Lima Juiz

limajuiz@ufpb.edu.br

Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brasil.

Brenda Karem Abreu Ribeiro

ribeiro.brendah@gmail.com

Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brasil.

Rebeca Araújo Passos

rebeca.passos@ufpb.edu.br

Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brasil.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, probióticos são “microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. No presente artigo de revisão, buscou-se descrever a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos. O trabalho mostrou que, fundamentalmente, a atividade imunomoduladora de probióticos está relacionada ao estímulo de expressão de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-10 e TGF- β , bem como a produção de IgA e a ativação de células T reguladoras. Em relação a atividade antimicrobiana, os efeitos benéficos sobre a homeostasia da microbiota normal são os mais descritos, além da produção de enzimas bacteriolíticas, subprodutos de via metabólica (ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio) e bacteriocinas, todos com ação antimicrobiana. Conclui-se que os probióticos são ferramentas importantes de promoção de saúde, especialmente aquela relacionada ao trato digestório.

PALAVRAS-CHAVE: Probiótico; alimento funcional; imunomodulação; atividade antimicrobiana.

INTRODUÇÃO

Probióticos são, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2001). Para garantir efeitos positivos, os probióticos devem ser ingeridos diariamente. Muitos estudos são conduzidos buscando estabelecer a dose capaz de conferir benefícios potenciais aos indivíduos.

Diversas funções já foram atribuídas aos probióticos. Nutricionalmente, eles são vinculados à síntese de vitaminas do complexo B, que auxiliam o organismo a utilizar a glicose, ácidos graxos e aminoácidos com eficiência. Apresentam importante papel na regulação do trânsito intestinal, pois sintetizam enzimas digestivas, principalmente a lactase, que possibilita a tolerância à lactose em seres humanos (SANTOS, 2010).

Estudos acerca dos probióticos estão sendo desenvolvidos continuamente com o intuito de tornar mais compreensível a importância desses microrganismos para o nosso organismo, elucidando seus mecanismos de ação, funções e possíveis benefícios. Nas últimas décadas, os benefícios atribuídos a esses grupos de bactérias na saúde humana têm sido amplamente estudados.

A literatura tem apontado o probiótico como importante ferramenta no controle do crescimento de patógenos e parece existir uma relação direta entre probióticos e funcionamento do sistema imune. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi estudar a atividade antimicrobiana e imunomoduladora dos probióticos e sua atuação sobre a microbiota intestinal, levantando o estado da arte por meio de uma revisão de literatura.

METODOLOGIA

A pesquisa foi feita na Internet utilizando as bases LILACS, PUBMED/MEDLINE, PORTAL CAPES e GOOGLE ACADÊMICO como fonte de dados, bem como livros e revistas. Para direcionar o estudo foram escolhidas as palavras-chaves probióticos, atividade imunomoduladora, atividade antimicrobiana e respectivos termos em inglês. Muitos trabalhos foram apontados durante o estudo; portanto, foram utilizados artigos de autores mais citados, normalmente publicados entre 2000 a 2015, dando preferência àqueles publicados nos últimos dez anos e artigos clássicos publicados anteriormente.

Foram pesquisados cerca de 60 artigos; destes, foram utilizados 39. Destes 39 artigos utilizados, 10 foram relativos à microbiota intestinal, incluindo sua formação e função. Ainda deste total, 13 artigos relacionados a probióticos, sua função, benefícios e mecanismo de ação, sendo 7 relacionados à atividade imunomoduladora e 9 relacionados à atividade antimicrobiana de probióticos.

PROBIÓTICOS E O ESTADO DA ARTE

MICROBIOTA INTESTINAL: UMA ALIADA PARA SAÚDE HUMANA

O estudo do hologenoma humano indica que apenas 10% do DNA genômico presente no corpo provém de células eucarióticas, sendo 90% de origem procariótica, o que mostra a intensa colonização bacteriana, distribuída especialmente na pele, aparelho urogenital e trato digestório. No trato digestório distribuem-se por toda a sua extensão, mas apresentam-se de maneira mais acentuada no cólon. O estômago, por possuir pH baixo e grande fluxo alimentar, não se apresenta como um local favorável para formação de colônias bacterianas (BRITO et al., 2014).

Esta microbiota é conhecida como microbiota normal e sua homeostase é essencial para a saúde humana. Estudos recentes indicam que, antes mesmo de o bebê nascer, bactérias provenientes da cavidade oral da gestante são disseminadas pela via hematogênica e colonizam a região placentária, criando o que é chamado de microbioma placentário. Este microbioma seria responsável por auxiliar no desenvolvimento do sistema imune da criança, especialmente induzindo uma resposta tolerógena a peptídeos antigênicos de bactérias intestinais (ANTIQUÉ, 2014).

Ainda em relação ao efeito imunomodulador da microbiota intestinal, é sabido que peptídeos antigênicos tolerógenos provenientes desta microbiota, são capazes de induzir uma resposta do tipo Th2, ainda no útero, com formação de anticorpos bloqueadores, os quais sequestram antígenos paternos, desta forma evitando a rejeição e aborto imunológico. Por outro lado, a microbiota normal também estimula a expressão de citocinas IL-10 e TGF- β , cujo papel anti-inflamatório e indutor de IgA, respectivamente, estão relacionados a proteção da mucosa contra invasores, bem como criação de um ambiente capaz de controlar respostas inflamatórias exacerbadas e lesivas a mucosa intestinal (GUERREIRO, 2010).

Teoricamente, até o nascimento, o trato digestório encontra-se estéril, sendo o primeiro contato com a microbiota exógena oriunda do canal vaginal, no momento do parto, quando há colonização paulatinamente por microrganismos (BARBOSA et al., 2010).

Acredita-se que os probióticos são capazes de induzir uma homeostase na microbiota intestinal, promovendo a saúde do trato digestório (KARKOW; FAINTUCH, 2007). Deste modo, o consumo desses alimentos funcionais apresenta-se como uma medida para estimular a homeostasia da microbiota intestinal e inibir a proliferação de microrganismos patogênicos, bem como para estimular um efeito imunomodulador capaz de proteger os indivíduos contra infecções e respostas inflamatórias agressivas (SANTOS, 2010).

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS PROBIÓTICOS

“Probiótico” é uma palavra que deriva do latim e grego e significa “pró-vida” ou “para a vida”. A nomenclatura foi originalmente proposta por Lilley e

Stillwell, em 1965, como antônimo da palavra “antibiótico”, no sentido em que pretendia designar os agentes microbianos que promovem o desenvolvimento de outros microrganismos (SANTOS, 2010).

Os probióticos foram inicialmente definidos como suplementos alimentares à base de microrganismos vivos, que promovem o balanço da microbiota intestinal (FULLER, 1989; ISOLAURI et al., 2005; KARKOW; FAINTUCH, 2007).

Considerando alimento funcional aqueles produtos que, além de fornecer a nutrição básica, promovem a saúde, podemos enquadrar os probióticos nesta categoria (NICOLI, 2001; VARAVALHO et al., 2008).

Atualmente, o conceito mais aceito e difundido internacionalmente define probióticos como sendo “microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro” e está relacionado a uma preparação ou a um produto onde estejam presentes cepas de microrganismos viáveis em quantidades suficientes para alterar a microbiota do hospedeiro, por implantação ou colonização, e produzir efeitos benéficos. (FAO/OMS, 2002).

Para ser aplicada como probiótico, a bactéria precisa ter identificação internacionalmente conhecida (espécie e subespécie da cepa); resistir à acidez gástrica e à ação dos sais biliares; possuir efeitos benéficos ao hospedeiro demonstrados *in vivo* e *in vitro* por meio de uma dose conhecida; ter capacidade de adesão ao muco ou epitélio intestinal; apresentar segurança comprovada (baixo risco de infecção sistêmica e de produção de toxinas deletérias, não oferecer estímulo excessivo à resposta imunológica e não possibilitar a transferência de genes entre microrganismos) e possuir a garantia da manutenção da viabilidade até o momento do consumo na forma de cápsula, pó ou quando adicionada a produtos alimentícios (BOLZAN et al., 2010; PINEIRO; STANTON, 2007; ZUCCOTTI et al., 2008).

Os gêneros de bactérias mais comumente utilizados como suplemento probiótico para alimentos são as bactérias produtoras de ácido láctico, a exemplo dos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que têm sido isoladas de todas as porções do trato digestório do humano saudável (SANTOS, 2010).

Dentre aquelas bactérias contidas no gênero *Bifidobacterium*, bactérias aeróbicas estritas ou anaeróbicas, Gram-positivas e existentes no cólon, destacam-se as *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. longum* e *B. thermophilum*. Por sua vez, as bactérias lácticas classificadas sob o gênero *Lactobacillus*, anaeróbicas facultativas e Gram-positivas, sendo normalmente predominantes no intestino delgado, destacam-se as *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. casei* – *subsp. paracasei* e *subsp. tolerans*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius* (SANTOS, 2010).

Os mecanismos de ação dos probióticos não foram ainda completamente esclarecidos, embora variados processos tenham sido sugeridos, especialmente a atividade imunomoduladora e antimicrobiana.

A ATIVIDADE IMUNOMODULADORA DE PROBIÓTICOS

A literatura enfatiza que probióticos são dotados da capacidade de modular a resposta imune e esta propriedade é capaz de conferir proteção contra infecções e prevenir processos inflamatórios que seriam potencialmente lesivos à mucosa intestinal. Assim sendo, diversas pesquisas científicas estão sendo direcionadas para a busca de bactérias probióticas capazes de manter a homeostase da microbiota intestinal saudável (FRANCINO, 2014).

Sabe-se que a proteção das mucosas é mediada pela imunoglobulina A (IgA), produzida quando células apresentadoras de antígenos presentes na submucosa, apresentam peptídeos antigênicos de microrganismos invasores aos linfócitos TCD4. Esta apresentação é feita pela via do Complexo Principal de Histocompatibilidade da classe II (CPH de classe II), o qual interage com os receptores de células T e ativam a resposta imune. O estímulo gerado é capaz de ativar células T produtoras de TGF- β e células B, a qual se diferencia em plasmócitos produtores de IgA. Não somente os microrganismos invasores estimulam a resposta mediada pela IgA, atualmente sabe-se que a ingestão de probióticos tem como consequência a produção de IgA capaz de neutralizar a adesão de patógenos a mucosa intestinal (GUERREIRO, 2010).

Relata-se que probióticos são capazes de amplificar a resposta imunológica pois induzem a produção e liberação de citocinas e quimiocinas, a exemplo, alguns *Lactobacillus* são capazes de ativar células apresentadoras de antígenos pela sinalização via TLR-2 (*Toll like receptor 2*), que é descrita como fator regulatório de processos inflamatórios (GUERREIRO, 2010).

Estudos recentes demonstram que cepas de bactérias probióticas administradas de forma concomitante ao aleitamento materno, influenciam favoravelmente o amadurecimento do sistema imune nos lactentes, principalmente na formação dos plexos imune entérico e sistêmico, uma vez que estimulam a expansão clonal de linfócitos e previnem a apoptose (FRANCINO, 2014).

Lactobacillus ou *Bifidobacterium*, dois gêneros de bactérias probióticas, mostraram capacidade em estimular células mononucleares de sangue periférico, de modo que estas aumentam a síntese e a liberação de citocinas por um mecanismo relacionado diretamente ao controle da expressão dos fatores de transcrição nuclear NF- κ B e STAT. Contudo, estes efeitos são variados e dependem individualmente do probiótico utilizado e das características orgânicas do hospedeiro que o consome (FRANCINO, 2014).

Im et al. (2009) mostraram que a administração de *Bacillus polyfermenticus* em ratos foi capaz de prevenir colite, reduziu a mortalidade na população em estudo e inibiu a expressão de moléculas inflamatórias. Embora os mecanismos não tenham sido completamente elucidados, segundo Miquel et al. (2013), o potencial anti-inflamatório desta bactéria probiótica está relacionado a inibição de NF- κ B e inibição de IL-8 (uma potente quimiocina), além de aumentar a expressão de IL-10, reconhecidamente uma citocina anti-inflamatória.

A atopia é consequência de uma resposta imune exagerada e desequilibrada a alérgenos, que são em sua grande maioria, inócuos. O aumento da

permeabilidade intestinal pode facilitar o trânsito destes alérgenos pela mucosa e induzir a alergia. Tal fato ocorre por exemplo em casos de disbiose intestinal, de modo que como já descrito anteriormente, poderá ser controlada pelo uso de probióticos. Segundo Wang et al. (2004) apud De Almada (2015), o consumo de *Lactobacillus paracasei*, via leite fermentado, foi capaz de aliviar os sintomas relacionados a rinite alérgica nos pacientes estudados.

Segundo Hougee et al. (2010), o uso terapêutico de *B. breve* M-16, em indivíduos portadores de asma alérgica, atenuou os sintomas da alergia especialmente pela inibição de expressão de IgE. A abordagem do uso de probióticos em doentes alérgicos ainda é um tema controverso, que requer mais estudos, a fim de determinar resultados conclusivos.

Para Takeda et al. (2011) *L. plantarum* 06CC2 inativo mostrou aliviar, em camundongos, a sintomatologia da gripe causada pelo vírus influenza. O mecanismo de ação proposto pelos autores foi o aumento da atividade de células *Natural Killer*, responsável pela vigilância imunológica contra células tumorais e células infectadas por vírus, e aumento de IFN-alfa e resposta do tipo Th1.

Para benefício efetivo do hospedeiro, o processo de fabricação dos probióticos apresenta relevância; o seu armazenamento e conservação, assim como a sua incorporação aos produtos alimentares, visando à manutenção das suas propriedades ao longo do tempo, sem perda de viabilidade e funcionalidade (SAAD, 2006).

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PROBIÓTICOS

Probióticos são capazes de sintetizar substâncias bacteriostáticas, como bacteriocinas, ácidos e peróxido de hidrogênio. Algumas espécies de *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterium spp*. sintetizam três tipos de ácidos: láctico, acético e propiônico. Isso faz diminuir localmente o pH, inibindo o crescimento de uma grande variedade de patógenos Gram-negativos, o que, por sua vez, garante o equilíbrio da microbiota intestinal (SAAD, 2006).

Pequenos peptídeos antimicrobianos produzidos por *Lactobacillus spp.*, as chamadas bacteriocinas, têm um curto espectro em sua atuação e são sobretudo tóxicas para as bactérias Gram-positivas, uma vez que criam poros na membrana plasmática ou intervêm nas vias enzimáticas de algumas espécies. Ainda, algumas variações de *Bifidobacterium spp*. são produtoras de uma bacteriocina semelhante, que pode agir tanto nas bactérias Gram-positivas, quanto nas Gram negativas (GUERREIRO, 2010).

Em estudo realizado por Pereira e Gómez (2007) foi testada a atividade antimicrobiana de uma cultura probiótica comercial, o *Lactobacillus acidophilus*, frente ao crescimento de dois microrganismos patogênicos veiculados por alimentos, a *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus*. Para avaliação do antagonismo bacteriano da cultura probiótica sobre os patógenos selecionados foi usada a metodologia, *in vitro*, de multicamadas e a difusão em ágar. Os testes realizados mostraram que o *Lactobacillus acidophilus* foi capaz de inibir as cepas patogênicas de *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus*. A inibição ocorreu

após 72 horas e acredita-se que o mecanismo de ação de inibição se deve a redução de pH pela ação do ácido láctico produzido pelo *L. acidophilus*. A atividade antimicrobiana, marcada pela produção de substâncias antimicrobianas, como as bacteriocinas, impedem a colonização do trato digestório por patógenos, evitando o surgimento de processos infecciosos.

Cepas de microrganismos probióticos do gênero *Bacillus*, foram testadas no estudo realizado por Coelho (2013). Observou-se, ao final do experimento, inibição parcial da cultura de *Bacillus cereus* ATCC 9434 e *Aeromonas sp.*, comumente associadas a intoxicação alimentar. *Bacillus* são capazes de produzir substâncias antimicrobianas, como os antibióticos peptídicos e lipopeptídicos, e a isso se atribui a inibição parcial da cultura de bactérias patogênicas testadas. (COELHO, 2013).

Jeronymo et al (2013) mostraram em sua pesquisa que o *Lactobacillus mesenteroides subsp. mesenteroides* produziu bacteriocinas capazes de reduzir o quantitativo de *Listeria monocytogenes*, um microrganismo patogênico veiculado por alimentos. Dessa maneira, o resultado apresentado mostra-se uma boa alternativa para controle desses microrganismos, impedindo contaminação alimentar, garantindo melhores produtos, sem oferecer risco direto ao consumidor e menos perdas no rendimento industrial.

Estes relatos indicam a importância de estudos mais aprofundados sobre bactérias probióticas, haja vista as propriedades biológicas apresentadas por estas cepas serem ferramentas úteis no setor de inovação tecnológica, especialmente relacionadas à indústria alimentícia, na área de desenvolvimento de alimentos funcionais.

O uso de probióticos na indústria alimentícia tem sido usado também no controle de qualidade dos produtos destinados a consumo pela população, assim como mostrou Jeronymo et al.,(2013), que, em suas pesquisas, comprovaram a ação antimicrobiana de *Lactobacillus mesenteroides subsp. mesenteroides* sobre *Listeria monocytogenes*, um microrganismo patogênico veiculado por alimentos, trazendo uma abordagem voltada para segurança alimentar, atendendo às necessidades comerciais e sanitárias exigidas pela legislação e disponibilizando um alimento funcional seguro para consumo.

Um outro bom exemplo do uso de probióticos na indústria alimentícia são os produtos lácteos contendo bactérias probióticas produtoras de ácido láctico, especialmente *Lactobacillus delbrueckii* e *thermophilus*, que são comercializados e habitualmente usados por indivíduos com intolerância a lactose, além de cepas probióticas, esses alimentos contém β -galactosidase, responsável por hidrolisar a lactase, melhorando a digestibilidade do leite e de seus derivados, o que reverbera diretamente na qualidade de vida de pessoas com deficiência de lactase, assim como mostraram Santiago et al., (2004).

Segundo Guerreiro (2010), estirpes de bactérias probióticas, tal como o *Lactobacillus casei*, auxiliam na redução da gravidade da diarreia, principalmente em crianças, diminuindo a duração do episódio em aproximadamente um dia, evitando a desidratação decorrente do processo diarreico e promovendo o reestabelecimento da microbiota normal após disbiose. Esta propriedade biológica é de extrema relevância, visto que a diarreia é uma das principais causas de mortalidade infantil, especialmente em países subdesenvolvidos. A doença pode atingir adultos, porém com quadros menos severos, e embora com

o advento da imunização, especialmente para rotavírus, o tratamento da diarreia está diretamente ligado a prevenção e segurança alimentar, de modo que os probióticos constituem armas preventivas poderosas desde que são capazes de restabelecer o equilíbrio da microbiota normal, essencial para o combate de patógenos invasores.

O uso de probióticos na odontologia é uma realidade. A este respeito Comelli et al., (2002) reportaram que 23 cepas bacterianas de *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus lactis spp. lactis* foram as únicas capazes de interagir com o complexo biofilme dental sobre a superfície dental e interferir no desenvolvimento de bactérias cariogênicas como *Streptococcus sobrinus*; e Kang et al., (2006) mostraram que *Weisella cibaria* foi capaz de inibir tanto *in vitro*, como *in vivo*, a formação de biofilme dental pelo *Streptococcus mutans*, agente etiológico da cárie dental.

Ainda em relação à atividade antimicrobiana, foi relatado que cepas probióticas de *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus lactis spp. lactis* foram capazes de interferir no desenvolvimento de bactérias cariogênicas como *Streptococcus sobrinus*. A cárie é, segundo a Organização Mundial da Saúde, um importante problema de saúde pública, responsável pela perda do dente, o que traz como consequência não somente uma mastigação ineficaz, mas também está associada a problemas psicossociais relacionados a questões estéticas advindas da perda do dente. Desta forma, pesquisas estão sendo direcionadas para a incorporação de cepas probióticas em gomas de mascar de modo que estas sejam inoculadas na cavidade oral e sejam capazes de combater microrganismos cariogênicos como *Streptococcus sobrinus* e *S. mutans*.

Krasse et al., (2006) avaliaram os efeitos benéficos de *L. reuteri* em gengivite. Após 14 dias de uso de goma de mascar contendo *L. reuteri*, foi possível avaliar a redução do índice de placa dental e severidade da gengivite. Tais achados, segundo os autores, foi devido a: 1) produção de duas bacteriocinas conhecidas como reuterina e reuteriicina; 2) antagonismo bacteriano por competição; 3) inibição de expressão de citocinas pró-inflamatórias.

A periodontite é uma doença de etiologia multifatorial, onde a resposta imune ao desafio microbiano resulta em uma resposta imunoinflamatória exagerada, com aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL1 β e TNF α e metaloproteinases, culminando com ativação de osteoclasto e reabsorção do osso alveolar, com a consequente perda do dente (ISHIKAWA, 2007) de modo que produtos com potencial antimicrobianos e anti-inflamatórios são largamente estudados para o tratamento da periodontite

A este respeito, Riccia et al., (2007) estudaram o efeito do *L. brevis* em um grupo de pacientes com periodontite crônica. Os autores mostraram uma significativa redução de prostaglandina E2 e expressão de metaloproteinases. Em outro estudo realizado por Narva et al., (2004), peptídeos produzidos por *L. helveticus* foram capazes de induzir ativação de osteoblasto e formação óssea.

Além do tratamento preventivo da cárie, o setor odontológico investe também no tratamento de uma outra patologia, esta relacionada à perda das estruturas de sustentação do dente no alvéolo-dentário, a periodontite, cujo patogênese está relacionada a uma resposta imune exagerada e direcionada ao desafio microbiano. A este respeito tem sido descrito na literatura que

probióticos são capazes de induzir uma resposta anti-inflamatória capaz de controlar a agressão tecidual provocada pela resposta imune exacerbada.

A atividade imunomoduladora narrada na literatura descreve que probióticos são capazes de estimular a expressão de IL-10, uma potente citocina anti-inflamatória, bem como estimular a expressão de TGF- β , uma citocina que participa na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgA. Estas propriedades são relevantes na proteção da mucosa intestinal, uma vez que a imunoglobulina IgA é responsável pela proteção de mucosa e a citocina IL-10 poderá contribuir não apenas para o controle de um processo inflamatório instalado, mas prevenir a instalação de processos inflamatórios lesivos, além disso, a IL-10 poderia exercer um papel regulatório em processos alérgicos, inibindo a resposta Th2 e consequentemente a sensibilização de mastócitos teciduais pela IgE.

Em relação aos processos alérgicos, cabe ressaltar que o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal a alérgenos, especialmente em indivíduos com predisposição genética, é um fator desencadeante da atopia. Neste sentido, a importante função de estimular a homeostase da microbiota normal, conferida pelos probióticos, serviria como barreira mecânica tornando a mucosa menos permeável, e por que não dizer menos “alergênica”.

É discutido também na literatura o papel dos probióticos em recrutar células de defesa, tais como macrófagos, células Natural Killer (NK). Dessa forma, a resposta imunológica é fortalecida, visto que essas células desempenham importante papel na resposta imune, como importantes fagócitos (macrófagos) e na vigilância imunológica (células NK) contra células tumorais e células infectadas por vírus.

Em seus estudos, Shokryazdan et al., (2014) isolaram e identificaram cepas de *Lactobacillus* produtoras de ácido láctico no leite humano, fezes e uvas fermentadas. As cepas foram testadas contra 12 bactérias patogênicas e os resultados mostraram que todos os isolados de *Lactobacillus*, exceto, *L. acidophilus* HM1, exibiram forte atividade antibacteriana especialmente contra *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Enterobacter cloacae* e *Listeria monocytogenes*, além de *Helicobacter pylori* e *Staphylococcus aureus*. As cepas foram consideradas como potenciais cepas probióticas com atividade antimicrobiana contra patógenos humanos e os autores propõem que mais estudos sejam feitos para o sucesso da aplicação farmacêuticas destas cepas para a saúde humana.

É notória a importância de probióticos para a saúde humana, de modo que pesquisas científicas sobre o tema deverão ser incentivadas, com o objetivo do descobrimento de novas cepas com propriedades biológicas úteis para o setor de inovação e segurança alimentar, o que auxiliará no incremento de diretrizes das políticas públicas de saúde e critérios adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para aprovação das alegações de propriedades funcionais e, ou, de saúde para alimentos e para substâncias bioativas e probióticos isolados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Alimentos que contém probióticos podem ser considerados alimentos funcionais;
- Dentre as atividades antimicrobianas dos probióticos, cabe destacar: antagonismo direto a microrganismos patogênicos através da produção de bacteriocinas que promovem lise celular; competição por ingredientes alimentares usados como substratos de crescimento por bactérias que oferecem risco ao organismo;
- Dentre as atividades imunomoduladoras: redução da inflamação através da produção de citocinas anti-inflamatórias e estímulo da produção de IgA;
- Novas pesquisas são necessárias para elucidar as propriedades biológicas de cepas probióticas.

The state of the art on antimicrobial and immunomodulatory activity of probiotics

ABSTRACT

According to WHO, probiotics is a "live microorganisms administered in adequate amounts that confer health benefits to the host". In this review article, it was described the immunomodulatory and antimicrobial activity of probiotics. The study showed that the immunomodulatory activity of probiotics is related to anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and TGF- β , as well as the production of IgA and activation of regulatory T cells. In relation to antimicrobial activity: the beneficial effects on homeostasis of normal microbiota; production of bacteriolytic enzymes and metabolic products (organic acids and hydrogen peroxide) and bacteriocins, all with antimicrobial activity. It was concluded that probiotics are important for health promotion, especially those related to the digestive tract.

KEYWORDS: Probiotic; functional food; immunomodulatory; activity antimicrobial.

REFERÊNCIAS

ANTIQUÉ, P. J. F. El microbioma humano. Microbiota placentária. **Revista Colombiana de Salud Libre**, Cali, v. 9, n. 2, p.107-113, jul. 2014.

BARBOSA, F. H. F.; MARTINS, F. S.; BARBOSA, L. P. J.L.; JACQUES, R. N. Microbiota indígena do trato gastrintestinal. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v.10, n.1, 2010.

BOLZAN G. P.; SOUZA J. A.; BOTON L. M.; SILVA A. M. T.; CORRÊA E. C. R. Uso de probióticos na rinite alérgica. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 1, p.129-34, 2011.

BRITO, J. M.; FERREIRA, A.H.C.; SANTANA JUNIOR, H. A.; ARARIPE, M. N. B. A.; LOPES, J.B.; DUARTE, A.R.; CARDOSO, E.S.; RODRIGUES, V.L. Probiótico, prebiótico e simbiótico na alimentação de não-ruminantes - Revisão. **Revista Eletrônica Nutritime**, Viçosa, v. 11, n. 1, p. 3070-3084, jan. /fev. 2014.

COELHO, J. G. Potencial probiótico de bactérias do gênero *bacillus*. 2013. 58 f. **Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Engenharia de Alimentos**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

COMELLI, E. M.; GUGGENHEIM, B.; STINGELE, F.; NEESER, J.R. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. **European Journal of Oral Sciences**. v. 110, n. 3, p. 218-224, 2002.

DE ALMADA, C. N., DE ALMADA, C.N.; MARTINEZ, R.C.R.; SANT'ANA, A. S. Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 10, p. 4175-4199, 2015.

FAO/WHO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria**. 2001.

FAO/OMS – FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria**. Córdoba, 2002.

FRANCINO, M. P. Early developmet of the gut microbiota and imune health. **Pathogens Basel**. v. 3, n.3, p. 769-790, set. 2014.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. **Journal Applied Bacteriology**, v. 66, p. 365-378, 1989.

GUERREIRO, A. S. **Probióticos**. 2010. Disponível em: <http://www.sped.pt/index.php?option=com_k2&view=item&id=806:probióticos&Itemid=278&tmpl=component&print=1&format=pdf>. Acesso em: 13 jun. 2015.

HOUGEE, S.; VRIESEMA A.J.M.; WIJERING S.C.; KNIPPELS L.M.J.; FOLKERTS G.; NIJKAMP F.P.; KNOL J; GARSSSEN J. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. **International archives of allergy and immunology**, v. 151, n. 2, p. 107-117, 2010.

IM, E.; CHOY, Y.J.; POTHOUKAKIS, C.; RHEE, S.H. *Bacillus polyfermenticus* ameliorates colonic inflammation by promoting cytoprotective effects in colitic mice. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 10, p. 1848-1854, 2009.

ISHIKAWA, I. Host responses in periodontal diseases: a preview. **Periodontology** **2000**, v. 43, p. 9-13, 2007.

ISOLAURI, E.; ARVOLA, T.; SUTAS, Y.; MOILANEN, E.; SALMINEN, S. Probiotics in the management of atopic eczema. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 30, n.11, p. 1604-10, 2000.

JERONYMO, A. B. O. Avaliação do potencial probiótico de bactérias acidoláticas produtoras de substância antimicrobiana isoladas de mussarela de búfala. 2013. 108 f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Biociências**, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2013.

KANG, M. S.; CHUNG, J.; KIM, S. M.; YANG, K. H.; OH, J. S. Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. **Caries Research**. v.40, n.5, p.418-425, 2006.

KARKOW, F.J; FAINTUCH, J. Probióticos: perspectivas médicas. **Revista da AMRIGS**, v. 51, n. 1, p. 38-48, 2007.

KRASSE, P.; CARLSSON, B.; DAHL, C.; PAULSSON, A.; NILSSON, A.; SINKIEWICZ, G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. **Swedish Dental Journal**. v.30, n.2, p.55-60, 2006.

MIQUEL, S. MARTÍN, R.; ROSSI, O.; BERMÚDEZ-HUMARÁN, L.G.; CHATEL, J.M.; SOKOL, H.; THOMAS, M.; WELLS, J.M.; LANGELLA, P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 255-261, 2013.

NICOLI, J. R.; VIEIRA, L. Q.; PENNA, F. J.; VIEIRA, E. C. Probióticos. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 11, p. 23-28, 2001

NARVA, M.; HALLEEN, J.; VÄÄNÄNEN, K.; KORPELA, R. Effects of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on bone cells in vitro. **Life Sciences**. v.75, n.14, p.1727 – 1734, 2004.

PEREIRA, V. G.; GÓMEZ, R. J. H. C. Atividade antimicrobiana de *Lactobacillus acidophilus*, contra microrganismos patogênicos veiculados por alimentos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 2, p. 229- 240, 2007.

PINEIRO, M.; STANTON, C. Probiotic bacteria: legislative framework - requirements to evidence basis. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 3, p. 850S-853S, 2007.

RICCIA, D. N. D.; BIZZINI, F.; PERILLI, M. G.; POLIMENI, A.; TRINCHIERI, V., AMICOSANTE, G.; CIFONE, M.G. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. **Oral Diseases**. v. 13, n. 4, p. 376-385.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [online]. 2006, v. 42, n. 1, p. 1-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>.

SANTIAGO, P. A.; MARQUEZ, L.D.S.; CARDOSO, V.L.; RIBEIRO, E.J. **Estudo da produção de β -galactosidade por fermentação de soro de queijo com *Kluyveromyces marxianus***. Volume 24, Number 4, 2004, pp. 567-572(6)

SANTOS, A. C. A. L. Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal. 2010. 39 f. **Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição**, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

SHOKRYAZDAN, P.; SIEO, C.C.; KALAVATHY, R.; LIANG, J.B.; ALITHEEN, N.B; JAHROMI, M.F.; HO, Y.W. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains with antimicrobial activity against some human pathogenic strains. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

VARAVALHO, M. A.; THOMÉ, J. N.; TESHIMA, E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 83-104, 2008.

ZUCCOTTI, G. V.; MENEGHIN, F.; RAIMONDI, C.; DILILLO, D.; AGOSTONI, C.; RIVA, E.; GIOVANNINI, M. Probiotics in clinical practice: an overview. **Journal of International Medical Research**, v. 36, n. 1 suppl, p. 1A-53A, 2008.

Recebido: 17 mai. 2016.

Aprovado: 10 nov. 2016.

DOI: 10.3895/rebrapa.v8n3.3971

Como citar:

JUIZ, P. J. L.; RIBEIRO, B. K. A.; PASSOS, R. A. O estado da arte sobre a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 8, n. 3, p. 141-155, jul./set. 2017. Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rebrapa>

Correspondência:

Paulo José Lima Juiz

Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antonio de Jesus. Bahia, Brasil.

Direito autoral: Este artigo está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.

