

RELAÇÃO ENTRE A *Bifidobacterium breve* E A PRESENÇA DE *Candida albicans*

RELATIONSHIP BETWEEN *Bifidobacterium breve* AND THE PRESENCE OF *Candida albicans*

MICHELE MARCHESE REGINATTO^{1*}, MARIBEL GONÇALVES DE MELOS²

1. Nutricionista formada pela Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves (FACEBG). Pós-graduanda em Nutrição Estética e Funcional aplicada à Clínica na Faculdade Nossa Senhora de Fátima; 2. Nutricionista formada pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura (IMEC). Pós-graduanda em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal de Educação – SP. Pós-graduanda em Fitoterapia Clínica pelo (CKS – PR). Especialista em Nutrição Clínica pela ASBRAN.

* Rua Arlindo Franklin Barbosa 1229, Ap. 201, Bairro São Roque, Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP 95700-000. michemarchese@gmail.com

Recebido em 04/01/2015. Aceito para publicação em 07/04/2015

RESUMO

A microbiota no trato gastrointestinal contém lactobacilos gram-positivos e *Bifidobacterium* num total de 85% das bactérias benéficas, bactérias potencialmente patogênicas e fungos como a *Candida albicans* coexistindo em uma simbiose complexa com interações hospedeiro-microrganismos vantajosas. Assim, esse artigo se propôs a revisar a literatura a relação entre as *Bifidobacterium breve* e o fungo *Candida albicans*. Nesta revisão bibliográfica foram realizadas pesquisas nas bases de dados *PUBMED* e *SCIELO* considerando os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em inglês com exceção de artigos clássicos em outros idiomas, datados entre 2000 e 2014 dando preferência aos mais recentes. Os descritores utilizados foram: *Bifidobacterium breve*, *Candida albicans*, *Probiotics*. O consumo de probióticos contendo *Bifidobacterium breve* conseguiu reduzir significativamente a quantidade de *Candida albicans*, aumentar a imunidade e auxiliar na redução da inflamação. Um dos fatos que poderia explicar isso seria o fato de a *Bifidobacterium breve* ter atividade anti-inflamatória o que auxilia na redução de *Candida albicans* já que esta se prolifera melhor em ambientes inflamados. É, portanto, necessário ressaltar que o sucesso desta intervenção se baseia na mudança de hábitos e estilo de vida que interferem neste equilíbrio, aonde a nutrição apresenta um papel chave no processo.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida albicans*; *Bifidobacterium breve*; *Probiotics*.

ABSTRACT

The microflora in the gastrointestinal tract contains Gram-positive lactobacillus and *Bifidobacterium* totaling 85% of the beneficial bacteria, potential pathogenic bacteria and fungi such as *Candida albicans* coexisting in a complex symbiosis with host-beneficial microorganisms interactions. Thus,

this article has proposed in the literature to review the relationship between *Bifidobacterium breve* and the fungus *Candida albicans*. In this literature review were searched in *PubMed* and *SCIELO* databases considering the following inclusion criteria: articles published in English with the exception of classic articles in other languages, dated between 2000 and 2014 giving preference to the latest. The descriptors used were *Bifidobacterium breve*, *Candida albicans*, *Probiotics*. The consumption of probiotic containing *Bifidobacterium breve* managed to significantly reduce the amount of *Candida albicans*, boost immunity and to help reduce inflammation. One of the facts that could explain this would be the fact that the *Bifidobacterium breve* has anti-inflammatory activity which helps in the reduction of *Candida albicans* as this proliferates best in inflamed environments. Is therefore necessary to emphasize that the success of this intervention is based on changing habits and lifestyle that affect this balance, where nutrition has a key role in the process.

KEYWORDS: *Candida albicans*; *Bifidobacterium breve*; *Probiotics*.

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento científico sobre a importância da microbiota intestinal para a saúde humana surgiu em época similar aos trabalhos do famoso cientista Louis Pasteur, que afirmou a necessidade de micro-organismo para a vida humana normal e comprovou a existência do antagonismo bacteriano, ou seja, da competição pela sobrevivência entre duas espécies microbianas vivendo em um mesmo ambiente e da ocorrência de estratégias de ataque de uma sobre a outra (PASTEUR; JOUBERT, 1877). Após Pasteur, outro conhecido cientista, Escherich, afirmou que a interação entre hospedeiros e as bactérias é muito importante e que a composição da micro-

biota intestinal é essencial para a saúde e bem-estar do ser humano (ESCHERICH, 1884).

A microbiota intestinal é composta por 10^{13-14} microrganismos, a sua composição é indivíduo específico, varia entre os indivíduos e também dentro do mesmo indivíduo durante a vida. A microbiota no trato gastrointestinal contém lactobacilos gram-positivos e *Bifidobacterium* num total de 85% das bactérias benéficas, bactérias potencialmente patogênicas e fungos como a *Candida albicans* coexistindo em uma simbiose complexa com interações hospedeiro-microrganismos vantajosas (PURCHIARONI *et al.*, 2013; MAYER *et al.*, 2013).

O número total de espécies eucarióticas na Terra foi recentemente estimado em 8,7 milhões, com fungos totalizando cerca de 7% (611.000 espécies) deste número, (MORA *et al.*, 2011) destes apenas cerca de 600 espécies são patógenos humanos e neste grupo está incluído o fungo *Candida albicans* (BROWN *et al.*, 2012). Em indivíduos saudáveis seu crescimento é limitado pela atuação do sistema imunológico e pela presença de outros microrganismos comensais ocupando seu nicho potencial. No entanto, quando este equilíbrio é alterado, várias doenças gastrointestinais e extra intestinais podem ocorrer e *Candida albicans* pode se comportar como um patógeno causando infecções superficiais e sistêmicas (BERMAN; SUDBERY, 2002; KIM; SUDBERY, 2011; PURCHIARONI *et al.*, 2013).

As *Bifidobacterium breve* são um componente comum da microflora do trato gastrointestinal (TGI) de uma ampla gama de hospedeiros infantis e adultos, e a sua presença está associada com um estado positivo a saúde do intestino (VENTURA *et al.*, 2009; BOTTACINI *et al.*, 2014). São as bactérias probióticas mais amplamente utilizadas e incluídas em muitos alimentos funcionais e suplementos dietéticos (GOURBEYRE *et al.*, 2011).

As *Bifidobacterium breve* possuem potencial de modular as respostas ao estímulo com receptor de reconhecimento de padrões puro (PRR) ligantes ao fungo comensal *Candida albicans*, que são responsáveis pela indução na produção de citocinas inflamatórias intestinais (PLANTINGA, T. S. *et al.*, 2012).

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é composta por 10^{13-14} de microrganismos (Figura 1), a sua composição é indivíduo específico, varia entre os indivíduos e também dentro do mesmo indivíduo desde o nascimento até a idade adulta. É influenciada pela alimentação, idade, medicamentos, doenças, estresse e estilo de vida (PURCHIARONI *et al.*, 2013).

O trato intestinal fetal é estéril até ao nascimento, após começa a ser colonizado. Os lactentes são expostos a uma grande variedade de microrganismos em ambien-

tes diferentes, durante e imediatamente após o nascimento, ou em seu encontro com a vagina materna ou por microrganismos cutâneos, dependendo do tipo de parto (ADLERBERTH; WOLD, 2009; DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2010). A composição da microbiota se altera com a introdução de alimentos sólidos e uma comunidade mais complexa e estável semelhante à microbiota do adulto se estabelece aos 2-3 anos de idade (PALMER *et al.*, 2007; KOENIG *et al.*, 2011; RAVEL *et al.*, 2011; YATSUNENKO *et al.*, 2012). Durante a vida adulta a microbiota é relativamente estável até uma idade avançada, em que esta estabilidade é reduzida (MCCARTNEY *et al.*, 1996).

A microbiota no trato gastrointestinal contém lactobacilos gram-positivos e *Bifidobacterium* num total de 85% das bactérias benéficas, bactérias potencialmente patogênicas e fungos como a *Candida albicans* coexistindo em uma simbiose complexa com interações hospedeiro-microrganismos vantajosas (PURCHIARONI *et al.*, 2013; MAYER *et al.*, 2013).

A microbiota intestinal desempenha uma série de funções fisiológicas que envolvem a digestão, o metabolismo, a extração de nutrientes, a síntese de vitaminas, prevenção contra a colonização por patógenos, e imunomodulação (JUMPERTZ *et al.*, 2011; PURCHIARONI *et al.*, 2013).

A função nutricional desempenhada pela síntese de vitaminas do complexo B e vitamina K, participando de forma importante para o pool desta vitamina no organismo (BENGMARK, 2000).

Por meio da síntese de enzimas digestivas, sobretudo da enzima lactase, mas também de proteases e peptidases, regulação do trânsito intestinal e da absorção de nutrientes demonstra sua função digestória (EWASCHUK; DIELERMAN, 2006).

Função cardiovascular relacionada à redução dos níveis de colesterol plasmáticos (BENGMARK, 2000; JONES, 2006).

As bactérias benéficas produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs, como o butirato), que são substrato metabólico para os colonócitos, promovendo em condições ideais, 40-50% da energia requerida. Além disso, produzem enzimas citocromo P450-like, que estimulam a expressão gênica do citocromo no fígado favorecendo a destoxificação hepática; evitam a ressíntese de hormônios já degradados e convertem muitos flavonoides às suas formas ativas. Algumas cepas produzem substâncias que, após absorvidas, parecem ter efeito inibitório sobre a HMG-CoA redutase, provocando a redução da produção de colesterol. Auxiliam, ainda na metabolização de medicamentos, hormônios, carcinógenos, metais tóxicos e outros xenobióticos efetuando assim sua função metabólica (JONES, 2006).

A microbiota possui também função imunomoduladora, são bactérias essenciais para o desenvolvimento e

maturação dos sistemas imune entérico e sistêmico (GALT e MALT), visto que estimulam a expressão clonal de linfócitos e previnem sua apoptose. Produzem substâncias antimicrobianas que agem sobre uma vasta gama de micro-organismos patogênicos, por tornarem o ambiente desfavorável ao seu crescimento e desenvolvimento. Previnem a adesão de patógenos através da competição dos sítios receptores. Contribuem para a promoção da tolerância oral, mecanismo pelo qual nosso organismo passa a não reagir a determinados antígenos. Atuam na manutenção da barreira da mucosa intestinal (CUMMINGS *et al.*, 2004; LUKAS; BORTLIK; MARATKA, 2006), assim como na produção de anticorpos (IgA intestinal e sérica), na atividade de fagócitos e na dos linfócitos matadores naturais (NK). Modulam também, os mecanismos de atuação do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Reduzem a produção intestinal de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , Interferon- γ , IL-8) e aumentam a produção intestinal de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β) (BENGMARK, 2000).

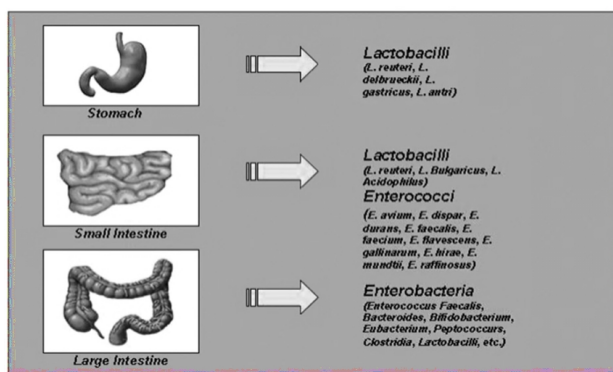


Figura 1. Composição da microbiota e sua distribuição. Fonte: PURCHIARONI *et al.*, 2013.

Funcionalmente, os tecidos linfoides associados ao intestino geram uma resposta imune para a rejeição de agentes patogênicos ou uma resposta imunitária clínica de tolerância para antígenos alimentares e microbianos (BRANDTZAEG, 2009). Dados sustentam a hipótese de que as Doenças Inflamatórias Intestinais (IBD) resultam de uma resposta imune devido ao desequilíbrio da microbiota intestinal. Verificou-se que, em pacientes com Doença de Crohn (DC), o desvio de fezes induz remissão inflamatória e cicatrização da mucosa do segmento intestinal, a jusante e a infusão de fezes reativa a doença (D'HAENS *et al.*, 1998). Além disso, em pacientes com doença de Colite Ulcerativa (UC) ativa, o tratamento com antibióticos de largo espectro reduziu a inflamação da mucosa (CASELLAS *et al.*, 1998). Estes dados apoiam o conceito de que as bactérias luminais proporcionam o estímulo de uma resposta inflamatória que conduz a lesão da mucosa. Duas hipóteses principais têm sugerido que podem contribuir para a perda de tolerância em relação à microbiota em doentes com IBD. Em pri-

meiro lugar, a susceptibilidade genética conduz a uma desregulação do sistema imunitário da mucosa o que resulta em respostas imunológicas excessivos para a flora normal. Em segundo lugar, existe um desequilíbrio da composição da microbiota que provoca uma resposta patológica do sistema imune das mucosas normais (STROBER; FUSS; MANNON, 2007).

Candida albicans

O gênero *Candida* é constituído de aproximadamente 200 diferentes espécies de leveduras, que vivem normalmente nos mais diversos nichos corporais, como orofaringe, cavidade bucal, dobras da pele, secreções brônquicas, vagina, urina e fezes. Entre as espécies que compõem esse gênero, a *Candida albicans* apresenta maior relevância em função de sua taxa de prevalência em condições de normalidade e de doença (RIPPON, 1974; ODDS, 1988; KURTZMANN; FELL, 1998; BERMAN; SUDBERY, 2002; KIM; SUDBERY, 2011).

Candida albicans é um fungo polimórfico que pode crescer tanto como levedura de brotamento (pseudo-hifas) no estado saprofítico, estando associado à colonização assintomática, quanto paralelo às paredes como formas filamentosas (hifas verdadeiras) observadas em processos patogênicos. (LACAZ; PORTO; MARTINS, 1991; CHAFFIN, 1998; BERMAN; SUDBERY, 2002). Além disso, sob condições de crescimento subótimas, nesse fungo pode ocorrer à formação de clamidósporos (esporos arredondados que possuem uma espessa parede celular). Dessa forma, o fungo tem a capacidade de se adaptar a diferentes nichos biológicos, podendo ser considerado, a rigor, um organismo “pleomórfico” (LACAZ; PORTO; MARTINS, 1991; CHAFFIN, 1998).

Estes fungos estão muito bem adaptados ao corpo humano, por isso podem colonizá-lo sem produzir sinais de doença em condições de normalidade fisiológica (GHANNOUM; RADWAN, 1990). Colonizam as mucosas de todos os seres humanos no decorrer ou pouco depois do nascimento, havendo sempre o risco de infecção endógena (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000). Em indivíduos saudáveis, o seu crescimento é limitado pela atuação do sistema imunológico e pela presença de outros microrganismos comensais ocupando seu nicho potencial. No entanto, quando uma dessas barreiras é interrompida, *Candida albicans* pode se comportar como um patógeno oportunista causando infecções tanto superficiais e sistêmicas (BERMAN; SUDBERY, 2002; MORAGUES, 2003; KIM; SUDBERY, 2011).

A capacidade de *Candida albicans* infectar nichos hospedeiros diversos podendo determinar doenças é apoiada por uma ampla gama de fatores de virulência e atributos (Figura 2). Apesar de certos aspectos da virulência serem determinados geneticamente, eles são expressos pelos microrganismos apenas quando existem

condições ambientais favoráveis, tais como teor nutricional, atmosfera de oxigênio e temperatura. Essas condições são específicas para cada microrganismo e para cada isolado de determinado agente. Podem variar de hospedeiro para hospedeiro e mesmo entre os diferentes tecidos de um mesmo hospedeiro (GHANNOUM; RADWAN, 1990).

São considerados fatores de virulência a transição morfológica entre levedura e hifas, a expressão de adesinas e invasinas na superfície da célula, thigmotropismo, a formação de biofilmes, a mudança fenotípica e a secreção de enzimas hidrolíticas (NICHOLLS *et al.*, 2011).

Com relação à habilidade de transição morfológica de *Candida albicans* as hifas têm maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas do que pseudo-hifas (HAMMER; CARSON; RILEY, 2000; ODDS, 1988). Mutantes incapazes de produzir hifas perdem a virulência de seus parentais (LO, 1997). Segundo Chaffin *et al.* (1998), essas transições representam uma resposta do fungo a alterações nas condições ambientais e possibilitam a sua adaptação a diferentes nichos biológicos, e a consequente disseminação fúngica nas células humanas. Um exemplo disso seria que a pH baixo (<6) *Candida albicans* crescem predominantemente na forma de levedura, enquanto que a um pH elevado (> 7) o crescimento das hifas é induzido (ODDS, 1988). Com efeito, certo número de condições, incluindo a fome, a presença de soro ou de N-acetil glucosamina, temperatura fisiológica e CO₂ promovem a formação de hifas (SUDBERY, 2011). Consolaro *et al.* (2005) mostraram recentemente a associação entre sinais clínicos de Candidíase vulvovaginal e a produção de tubos germinativos pela levedura.

A adesão de patógenos à superfície de células eucarióticas é mediada por macromoléculas denominadas adesinas (estruturas da superfície do microrganismo que interagem com receptores específicos nas células eucarióticas). Um microrganismo pode expressar uma ou mais adesinas, e essa expressão é regulada por fatores ambientais ou do hospedeiro (FINLAY; FALKOW, 1989). Existem evidências de que *Candida albicans* pode produzir mais de uma estrutura adesiva, sendo que a uma nanoproteína está primariamente atribuída a função adesiva nas reações de adesão (DOUGLAS, 1985). A ligação de *Candida albicans* a superfícies mucosas tem sido demonstrada como um importante passo no processo infeccioso, particularmente na cavidade oral e na mucosa vaginal (JABRA-RIZKI, 2001).

Atributos incluem uma rápida adaptação às flutuações no pH do meio ambiente, a flexibilidade metabólica, poderosos sistemas de aquisição de nutrientes e máquinas de resposta ao estresse robusto (NICHOLLS *et al.*, 2011).

No hospedeiro humano, *Candida albicans* é exposto

a um pH variando entre ligeiramente alcalino com ácido (DAVIS, 2009). Portanto, *Candida albicans* tem de ser capaz de se adaptar a alterações do pH (DAVIS, 2009). O pH do sangue e dos tecidos humanos é ligeiramente alcalino (pH 7,4), enquanto que o pH das gamas do trato digestivo de muito ácido (pH 2) para mais alcalino (pH 8), e o pH da vagina é de cerca de pH 4 (DAVIS, 2009). pH neutro a alcalino pode causar grave stress para *Candida albicans*, incluindo o mau funcionamento de proteínas sensíveis ao pH, e aquisição de nutrientes prejudicada (como consequência de um gradiente de prótons interrompido) (DAVIS, 2009). *Candida albicans* não só é capaz de perceber e adaptar-se ao pH do meio ambiente, mas também pode modular pH extracelular, alcalinizando ativamente seu ambiente circundante sob fome de nutrientes e, assim, auto induzindo a formação de hifas (VYLKOVA *et al.*, 2011; MAYER *et al.*, 2012).

Adaptabilidade metabólica medeia a assimilação de nutrientes alternativos eficazes em ambientes dinâmicos (BROWN *et al.*, 2012). Esta flexibilidade metabólica é particularmente importante para os fungos patogênicos durante a infecção de diferentes nichos hospedeiros. Glicólise, a gluconeogênese, e respostas de fome são todos pensados para contribuir para acolher a colonização e patogênese (BROCK, 2009; FLECK; SCHÖBEL; BROCK, 2011). Durante a infecção as principais fontes de nutrientes para *Candida albicans* são susceptíveis de ser de glicose, lipídeos, fosfolipídios, proteínas derivadas do hospedeiro, aminoácidos, ácidos aminados, poliaminas e lactato dependendo do nicho anatômico (ENE *et al.*, 2012; VYLKOVA, 2011; MAYER *et al.*, 2012). Além de ser capaz de usar esses diferentes nutrientes individualmente, *Candida albicans* tem a capacidade de responder rapidamente e de forma dinâmica para se hospedar e induzir alterações como patógeno na biodisponibilidade dos nutrientes do microambiente o que não só promove a sua sobrevivência e crescimento, mas também o seu sucesso como um patógeno (ENE *et al.*, 2012). Em indivíduos saudáveis *Candida albicans* é predominantemente encontrada como parte da microbiota gastrointestinal. Embora a concentração de nutrientes neste ambiente possa ser naturalmente elevada, acredita-se que o crescimento do fungo possa ser controlado por meio da competição com outros membros da flora microbiana intestinal (BROCK, 2009). Quando *Candida albicans* ganha acesso à circulação sanguínea células fagocíticas (macrófagos e neutrófilos) podem eficientemente a fagocitar. Uma vez dentro de um macrófago ou neutrófilos, no entanto, o ambiente nutricional muda completamente para o fungo. O fagócito produz não só intermediários altamente reativos como ROS, espécies reativas de nitrogênio (RNS) e peptídeos antimicrobianos (PAMs), mas também restringe a disponibilidade de nutrientes, criando assim um ambiente de fome de nutrientes (FROHNER *et al.* 2009), portanto, é necessária

plasticidade metabólica rápida e eficiente para adaptação de *Candida albicans* a tal meio de acolhimento hostil. Dentro dos macrófagos, o fungo inicialmente muda de glicólise para a gluconeogênese e uma resposta de fome (ativação do ciclo do glioxilato). Os lipídeos e ácidos aminados são propostos para servir como fontes de nutrientes dentro dos macrófagos (LORENZ; BENDER; FINK, 2004). Além da flexibilidade metabólica, o fungo também evoluiu caminhos de fuga de macrófagos através da inibição da produção de efetores antimicrobianos e induzir a formação de hifas. Hifas formadas dentro das células fagocíticas podem perfurar através do acolhimento de células imunitárias por forças mecânicas o que pode permitir o escape (LORENZ; BENDER; FINK, 2004; GHOSH *et al.*, 2009).

A resposta ao estresse ambiental contribui para a sobrevivência e virulência de *Candida albicans*, facilitando a adaptação do fungo às condições de mudança e protegendo-a contra agressões derivadas do hospedeiro. As células fagocíticas do sistema imune produzem estresses oxidativo e nitrosativo. pH-estresse ocorre, por exemplo, no trato gastrointestinal e urogenital (BROWN *et al.*, 2012). Vias reguladoras de estresse-responsivo, bem como alvos a jusante, foram mostrados como sendo essenciais não só para a adaptação ao estresse eficiente, mas também para a virulência total do fungo (BROWN *et al.*, 2012). Na verdade, em vários mutantes faltam genes que codificam reguladores da resposta ao estresse ou enzimas desintoxicantes que são atenuadas na virulência. Respostas celulares a estresses incluem choque térmico (calor) mediado por proteínas, osmótico, oxidativo e nitrosativo (BROWN *et al.*, 2012).

Somado aos fatores de virulência e atributos, a presença de inflamação no trato gastrointestinal altera a colonização bacteriana e as atividades do hospedeiro criando condições que aumentam significativamente a probabilidade de colonização por *Candida albicans* o que reduz a cicatrização de lesões (KUMAMOTO, 2011; JIN *et al.*, 2008).

E ainda temos as micotoxinas que são produtos de baixo peso molecular produzidos como metabolitos secundários por fungos filamentosos e são tóxicas para os vertebrados e outros grupos animais em baixas concentrações (BENNETT, 1987). Dependendo da definição utilizada, e reconhecendo que a maioria das toxinas fúngicas ocorrem em famílias de metabólitos quimicamente relacionados, algumas 300-400 compostos são agora reconhecidos como micotoxinas, dos quais cerca de uma dúzia de grupos recebem regularmente a atenção como ameaças à saúde humana e animal (COLE; COX, 1981). Dividem-se em várias classes quimicamente não relacionados, são produzidos de uma maneira cepa-específica, e realizam algumas atividades toxigênicas complicadas e sobreposição de espécies sensíveis que incluem a carcinogenicidade, a inibição da síntese de proteínas, imu-

nossupressão, irritação cutânea, e outras perturbações metabólicas. (BENNETT; KLICH, 2003).

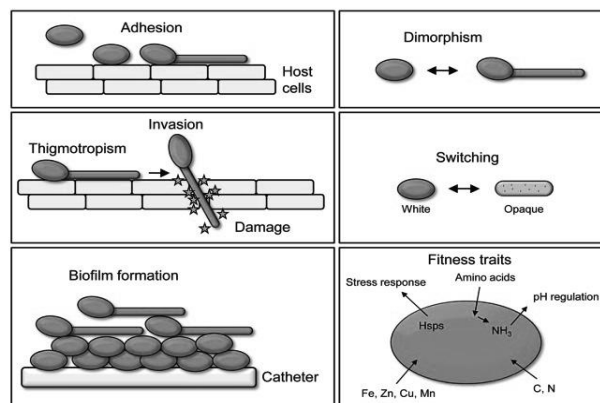


Figura 2. Visão geral dos mecanismos de patogenicidade da *Candida albicans*. **Fonte:** MAYER *et al.*, 2013.

Bifidobacterium breve

As *Bifidobacterium* foram isoladas pela primeira vez um século atrás (TISSIER, 1906) partir de fezes infantis e logo foram associados a um intestino saudável por causa da sua predominância em crianças amamentadas (HARMSEN *et al.*, 2000; HOPKINS *et al.*, 2005).

As *Bifidobacterium breve* são um componente comum da microflora do trato gastrointestinal (TGI) de uma ampla gama de hospedeiros infantis e adultos, e a sua presença está associada com um estado positivo a saúde do intestino (VENTURA *et al.*, 2009; BOTTACINI *et al.*, 2014).

O crescimento e metabolismo das *Bifidobacterium* no trato gastrointestinal humano podem ser estimulados seletivamente por diversos componentes da dieta, em particular pelos chamados hidratos de carbono prebióticos (MACFARLANE *et al.*, 2008; ROBERFROID, 2007). Prebiótico foi definido como "um ingrediente seletivamente fermentado que permite mudanças específicas, tanto na composição e / ou atividade na microflora gastrointestinal que confere benefícios, bem-estar e saúde ao anfitrião (ROBERFROID, 2007). De acordo com esta definição, o potencial prebiótico de um componente deve cumprir os seguintes critérios: não digeríveis pelo anfitrião, fermentação pela microbiota intestinal, e estimulação seletiva do crescimento e atividade de bactérias intestinais benéficas (GIBSON, 2008). A *Bifidobacterium breve* UCC2003 tem se mostrado previamente boa para codificar um β -frutofuranidase envolvido na degradação parcial de frutooligosacarídeos (FOS) (RYAN *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado a capacidade de *Bifidobacterium* para produzir o ácido linoleico conjugado (CLA) e ácido linolênico conjugado (CINA) isômeros, uma propriedade que parece particularmente associado com cepas de *Bifidobacte-*

rium breve (BARRETT *et al.*, 2007; GORISSEN *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2009). CLA e CINA isômeros são interessantes devido às suas propriedades anticancerígenas, modulação imunológica e atividades antiobesidade (BHATTACHARYA *et al.*, 2006; TRICON *et al.*, 2005). No estudo de Collins *et al.* (2012) a *Bifidobacterium breve* apresentou atividade anti-inflamatória, esse fato já nos mostra que seu uso pode ser indicado para a redução da presença de *Candida albicans* porque a presença de inflamação no trato gastrointestinal altera a colonização bacteriana e as atividades do hospedeiro criando condições que aumentam significativamente a probabilidade de colonização por *Candida albicans* o que reduz a cicatrização de lesões (KUMAMOTO, 2011; JIN *et al.* 2008).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Desenvolveu-se um estudo de revisão bibliográfica da literatura. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PUBMED e SCIELO considerando os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em inglês com exceção de artigos clássicos em outros idiomas, datados entre 2000 e 2014 dando preferência aos mais recentes. Os descritores utilizados foram: *Bifidobacterium breve*, *Candida albicans*, *Probiotics*.

Os estudos foram rejeitados na primeira triagem no caso do revisor determinar, a partir da análise do título, do assunto e do resumo, inadequação aos critérios de inclusão. Nos casos de incerteza ou discordância, o texto completo do artigo foi consultado para confirmar sua elegibilidade. Em complementação à busca nas bases de dados bibliográficas, as listas de referências bibliográficas dos artigos incluídos foram consultadas para identificar algum possível estudo relevante não identificado anteriormente.

3. RESULTADOS

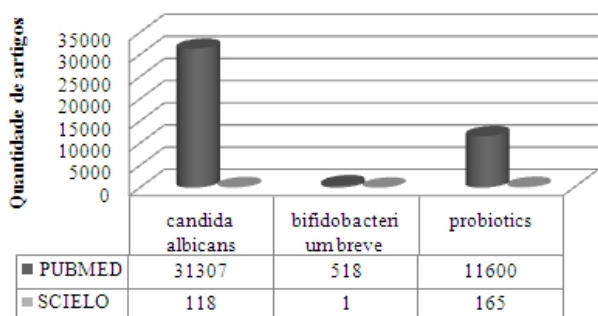


Figura 3. Artigos encontrados pela estratégia da pesquisa.

A estratégia de pesquisa encontrou um total de 43.709 estudos, sendo destes 43.425 localizados no PUBMED (31.307 para *Candida albicans* + 518 para *Bifidobacterium breve* + 11.600 para *Probiotics*) e 284

localizados no SCIELO (118 para *Candida albicans* + 1 para *Bifidobacterium breve* + 165 para *Probiotics*) tendo sido a grande maioria localizada por meio da primeira consulta na forma livre (Figura 3). Após avaliação dos critérios de inclusão, 14 publicações foram utilizadas para a discussão (Figura 4).

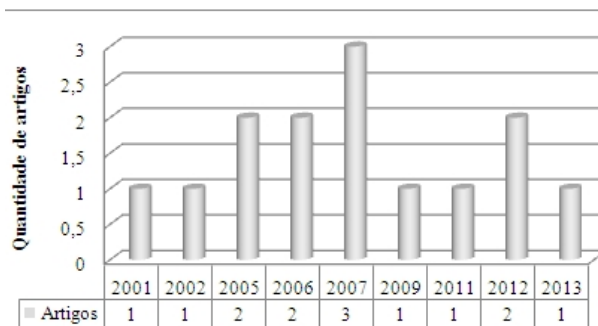


Figura 4. Publicações utilizadas após avaliação dos critérios de inclusão.

4. DISCUSSÃO

Candida albicans, embora seja uma levedura comensal da cavidade oral, do trato gastrointestinal e do trato urogenital, pode causar de uma variedade de ligeira a infecções graves. *Candida albicans* normalmente infecta pacientes imunocomprometidos ou outras pessoas que usam antibióticos por um longo tempo (CALDERONE; FONZI, 2001). Uma das razões para o crescimento excessivo de *Candida albicans* e infecção é desequilíbrio na microbiota (KOGA-ITO; MARTINS; JORGE, 2006; VIEIRA *et al.*, 2005). Os probióticos são micro-organismos que, quando consumidos em quantidades adequadas, podem melhorar o equilíbrio microbiano intestinal e proporcionam benefícios para a saúde humana (SAVINO *et al.*, 2011). A flora ou microbiota composta por probióticos constitui uma barreira defensiva importante atuando em três diferentes níveis. Em primeiro lugar, competem com os fungos pelos nutrientes. Em segundo, realizam um processo de co-agregação, podendo com isso, além de competir com os fungos, bloquear os receptores epiteliais para eles, inibindo a adesão dos mesmos ao epitélio vaginal. Esse mecanismo de defesa é o mais importante. Em terceiro lugar, são capazes de produzir substâncias (bacteriocinas) capazes de inibir a germinação de micélios (ZIARRUSTA, 2002). De acordo com Boirivant e Strober (2007), os probióticos podem melhorar a função de defesa das células epiteliais através da indução da secreção de citocinas e a produção de imunoglobulinas e de substâncias antimicrobianas. Segundo Matsuzaki *et al.* (2007), algumas bactérias probióticas possuem o potencial para aumentar e modificar a função imune do hospedeiro através da regulação das células de defesa.

A redução nos níveis de *Candida* após o consumo de

probióticos foi observada por Elahi *et al.* (2005), embora em ratos com candidíase oral. O estudo controlado randomizado com 276 idosos feito por Hatakka *et al.* (2007) também mostra os benefícios do uso de probióticos com relação à *Candida*, onde observaram uma diminuição de 30% para 21% na prevalência de *Candida* na cavidade oral após o consumo de 50g de queijo enriquecido com bactérias probióticas durante 16 semanas. Vestman *et al.* (2013) confirmara esse benefício em seu estudo, ao identificarem os lactobacilos orais na mama e em bebês de 4 meses de idade alimentados com fórmulas avaliarem potenciais propriedades probióticas das espécies de *Lactobacillus* dominantes detectados por meio de amostras de saliva e swab bucal. E como resultado verificaram que os *Lactobacillus* são capazes de inibir o crescimento de *Candida albicans* em um modo dependente da concentração.

Os estudos de Santos *et al.* (2009), Mendonça *et al.* (2012) e Platinga *et al.* (2012) relataram o uso da cepa de *Bifidobacterium breve* para a redução da quantidade de *Candida albicans* tendo resultados satisfatórios. O (Quadro1) mostra os artigos que tivemos acesso às dosagens de *Bifidobacterium breve* para redução da *Candida*.

Santos *et al.* (2009) avaliaram se o consumo de probióticos foi capaz de influenciar uma resposta imunológica específica para *Candida* e a presença destas leveduras na cavidade oral. Por meio de amostras de saliva coletadas de 111 indivíduos saudáveis e banhadas em Dextrose Agar Sabouraud com cloranfenicol, avaliaram a presença de *Candida* antes e depois da administração do probiótico Yakult LBA por 20 dias, onde temos *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium breve* em concentração de 2×10^7 a 10^9 e 5×10^7 a 10^9 UFC/ ml, respectivamente. A análise dos resultados mostrou uma redução significativa em na prevalência de *Candida* (46%) e uma análise imunológica demonstrou redução significativa nos níveis de IgA anti-candida após o uso dos probióticos. Em conclusão, em todos os indivíduos estudados, o uso de probióticos reduziu significativamente a quantidade de *Candida* na cavidade oral, possivelmente devido à competição entre as leveduras em vez da estimulação de resposta imune secretória específica.

Mendonça *et al.* (2012) avaliaram se o consumo do probiótico Yakult LB® (*Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium breve*) seria capaz de influenciar a resposta imunológica específica contra *Candida* na cavidade oral de 42 indivíduos saudáveis idosos. Amostras de saliva foram coletadas antes e após o uso de probióticos por 30 dias, 3 vezes por semana. As amostras foram colocadas em agar de dextrose de Sabouraud com cloranfenicol, as unidades formadoras de colônias (CFU/ mL) foram contadas e as espécies de *Candida* foram identificadas. Análise de IgA anti-*Candida* foi realizada através da técnica ELISA. Os resultados mostraram uma redução estatística-

camente significativa ($p < 0,05$) na prevalência de *Candida* (a partir de 92,9% para 85,7%), em contagens de UFC / mL após o consumo do probiótico. Análise imunológica demonstrou um aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de IgA anti-*Candida*. Em conclusão, as bactérias probióticas reduziram a quantidade de *Candida* na cavidade bucal dos idosos e aumentaram a resposta imune secretória específica contra estas leveduras, sugerindo a sua possível utilização no controle de candidíase oral.

Quadro 1- Artigos disponíveis com dosagens de *Bifidobacterium breve* para redução da *Candida*.

PROBIÓTICO	DOSAGEM	RESULTADOS	REFERÊNCIA
<i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium breve</i>	Yakult LB, 2×10^7 a 10^9 e 5×10^7 a 10^9 UFC/ ml, respectivamente, por dia, durante 20 dias.	Redução significativa da quantidade de <i>Candida</i> na cavidade oral.	SANTOS <i>et al.</i> , 2009.
<i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium breve</i>	1 g (conteúdo de 1 envelope) do probiótico Yakult LB® 2×10^7 a 10^9 e 5×10^7 a 10^9 UFC / mL respectivamente com algum tipo de suco e dar aos idosos 3 vezes por semana, à mesma hora, durante 30 dias.	Redução da quantidade de <i>Candida</i> na cavidade bucal de idosos e aumento da resposta imune secretória específica contra essas leveduras.	MENDONÇA <i>et al.</i> , 2012.

Platinga *et al.* (2012) estudaram o potencial de modular as respostas à estimulação com receptor de reconhecimento de padrões pura (PRR) para ligandos ou o fungo comensais intestino *Candida albicans* de três cepas potencialmente diferentes *Bifidobacterium breve* (NumRes 204), *Lactobacillus rhamnosus* (NumRes1) e *Lactobacillus casei* (DN-114 001). A produção de citocinas induzida por ligandos PRR ou *Candida albicans* foi avaliada em condições de estimulação simultânea ou pré-incubação de células imunitárias primárias com *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus spp.* Os resultados indicaram que a estimulação simultânea leva a potenciação de IL-1 β e IL-6, enquanto a produção de TNF α e IFN- γ é inibida. Em configurações de pré-incubação com estas estirpes probióticas, menor produção de TNF α foi observada na presença de *Bifidobacterium breve*. Além disso, induzida por *Candida albicans* a produção de IL-17 foi reduzida após pré-incubação com ambos estirpes probióticas *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*. As citocinas induzidas por *Candida albicans* foram amortecidas pelas estirpes probióticas testadas, TNF α e IL-6 por ligandos de receptores de reconhecimento de padrões puros foram aumentados. Curiosamente, um papel importante de toll-like receptor 9 de sinalização que envolve a quinase JNK nos efeitos moduladores destas estirpes probióticas foi identificado. O estudo concluiu que cepas probióticas específicas apresentam efeitos tolerância cruzada para outros estímulos inflamatórios, especialmente *Candida albicans*, que podem ter efeitos

benéficos sobre a inflamação do intestino.

5. CONCLUSÃO

Poucos estudos exploraram o efeito dos probióticos sobre a *Candida albicans*. Esta é a primeira revisão bibliográfica, que se têm conhecimento, que aborda a relação entre a *Bifidobacterium breve* e a presença de *Candida albicans*.

A análise das publicações demonstrou que, apesar das limitações encontradas (poucos artigos descrevendo essa relação, dificuldade em encontrar artigos com dosagens de *Bifidobacterium breve* definidas para a redução de *Candida*) a suplementação com *Bifidobacterium breve* consegue reduzir significativamente a quantidade de *Candida albicans* e alguns estudos mostraram também aumento da resposta imune. Um dos fatos que poderia explicar isso seria o fato de a *Bifidobacterium breve* ter atividade antiinflamatória o que auxilia na redução de *Candida albicans* já que esta se prolifera melhor em ambientes inflamados.

Outros estudos também encontraram benefícios para a redução da presença de *Candida* com o uso de alimentos enriquecidos com probióticos ou com o contato dos probióticos com a *Candida albicans*.

É, portanto necessário ressaltar que o sucesso desta intervenção se baseia na mudança de hábitos e estilo de vida que interferem neste equilíbrio, aonde a nutrição apresenta um papel chave no processo.

REFERÊNCIAS

- [1] ADLERBERTH, I.; WOLD A. E. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 98:229–238, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [2] BARRETT, E. et al. Rapid screening method for analyzing the conjugated linoleic acid production capabilities of bacterial cultures. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73:2333–2337, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [3] BERMAN, J.; SUDBERY, P. *Candida albicans*: a molecular revolution built on lessons from budding yeast. *Nat Rev. Genet.* 3:918–930, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [4] BENGMARK, S. Bacteria for optimal health. *Nutrition*; 16 (7-8): 611-5, 2000.
- [5] BENNETT, J. W. Mycotoxins, mycotoxicoses, mycotoxicology and mycopathology. *Mycopathologia* 100:3-5, 1987. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 out. 2014.
- [6] BENNETT, J. W.; KLICH M. Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 16 (3): 497-516, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. Acesso em: 23 out. 2014.
- [7] BHATTACHARYA, A. et al. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J. Nutr. Biochem.*, 17:789–810, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [8] BOIRIVANT, M.; STROBER, W. O mecanismo de ação dos probióticos. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 23: 679-692, 2007.
- [9] BOTTACINI, F. et al. Comparative genomics of the *Bifidobacterium breve* taxon. *BMC Genomics In Press*. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [10] BRANDTZAEG, P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand. J. Immunol.* 70(6): 505-15, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906191>. Acesso em: 17 out. 2014.
- [11] BROCK, M. Fungal metabolism in host niches. *Curr. Opin. Microbiol.*; 12:371–6, 2009.
- [12] BROOKS, G.F.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A. Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiologia Médica. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000.
- [13] BROWN, G. D.; DENNING D. W.; LEVITZ S. M. Tackling human fungal infections. *Science*. 336:647, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [14] BROWN, A.J.P. et al. Stress Responses in *Candida* In: Calderone RA, Clancy, C.J., ed. *Candida and Candidiasis*: ASM Press, Washington, DC, pp. 225-242., 2012.
- [15] CASELLAS, F. et al. Antiinflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis* .4(1): 1-5, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552221>. Acesso em: 17 mai. 2014.
- [16] CALDERONE, R.A.; FONZI, W. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.*, v. 9, n.7, p. 327-31, 2001.
- [17] CHAFFIN, W.L. et al. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mole Boil Rev*, v. 62, p. 130-80, 1998.
- [18] COLE, R. J.; COX, R. H. Handbook of toxic fungal metabolites. *Academic Press*, New York, N.Y., 1981. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 out. 2014.
- [19] COLLINS, J.W. et al. Pre-treatment with *Bifidobacterium breve* UCC2003 modulates *Citrobacter rodentium*-induced colonic inflammation and organ specificity. *Microbiology*. v. 158, 2012.
- [20] CONSOLARO, M.E.L. et al. Vulvovaginal candidiasis is associated with the production of germ tubes by *Candida albicans*. *Mycopathol*, v. 159, p. 501-07, 2005.
- [21] CUMMINGS, J.H.; ANTOINE, J.M.; AZPIROZ, F. et al. PASSCLAIM - Gut health and immunity. *Eur. J. Nutr.*, 43 (suppl 2): II118-II173, 2004.
- [22] DAVIS, D.A. How human pathogenic fungi sense and adapt to pH: the link to virulence. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2009.
- [23] D'HAENS, G.R. et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 114(2): 262-7, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9453485>. Acesso em: 17 out. 2014.
- [24] DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* ,107 11971–11975 10.1073/pnas.1002601107, 2010.

- Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [25] DOUGLAS, L. J. Adhesion of pathogenic *Candida* species to host surfaces. *Microbiol Sci.*, v. 2, p. 243-47, 1985.
- [26] ELAHI, S. et al. Enhanced clearance of *Candida albicans* from the oral cavities of mice following oral administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Clin. Exp. Immun.* 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 30 nov. 2014.
- [27] ENE, I.V. et al. Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance and virulence in a fungal pathogen. *Cell Microbiol.* 14:1319–35, 2012.
- [28] ESCHERICH, T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infants. 1884. *Rev Infect Dis*; 10(6): 1220-5, 1988.
- [29] EWASCHUK, J.B., DIELERMAN, L.A. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol*; 12 (37): 5941-50, 2006.
- [30] FINLAY, B.B.; FALKOW, S. Common themes in microbial pathogenicity. *Microbiol Rev.* v. 53, p. 210-30, 1989.
- [31] FLECK, C.B.; SCHÖBEL, F.; BROCK, M. Nutrient acquisition by pathogenic fungi: nutrient availability, pathway regulation, and differences in substrate utilization. *Int. J. Med Microbiol.* 301:400–7, 2011.
- [32] FROHNER, I.E. et al. *Candida albicans* cell surface superoxide dismutases degrade host-derived reactive oxygen species to escape innate immune surveillance. *Mol. Microbiol.* 71:240–52, 2009.
- [33] GHANNOUM, M.A.; RADWAN, S.S. *Candida* adherence to epithelial cells. New York: *CRC Press*, 1990.
- [34] GHOSH, S. et al. Arginine-induced germ tube formation in *Candida albicans* is essential for escape from murine macrophage line RAW 264.7. *Infect Immun.* 77:1596–605, 2009.
- [35] GIBSON, G. R. Probiotics as gut microflora management tools. *J. Clin. Gastroenterol.* 42:S75-S79, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [36] GORISSEN, L. et al. Conjugated linoleic and linolenic acid production kinetics by bifidobacteria differ among strains. *Int. J. Food Microbiol.* 155:234–240, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [37] GOURBEYRE, P.; DENERY, S.; BODINIER, M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J. Leukoc Biol.* 89: 685–695, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [38] HAMMER, K.A.; CARSON, C.F.; RILEY, T.V. Malaleuca alternifolia (tea tree) oil inhibits germ formation by *Candida albicans*. *Med Mycol.*, v. 38, p. 355-62, 2000.
- [39] HARMSEN, H. J. M. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30 :61-67, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [40] HATAKKA, K. et al. Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly - a randomized controlled trial *J Dent Res.* 86:125-130, 2007.
- [41] HOPKINS M. J. et al. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiology ecology.* 54 :77-85, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [42] JABRA-RIZKI, M.A. et al. Cell surface hydrophobicity associated adherence of *Candida dubliniensis* to human buccal epithelial cells. *Rev Iberoam Micol.* v.18, p. 17-22, 2001.
- [43] JIN, L. et al. *Candida albicans* infection delays duodenal ulcer healing in cysteamine-induced duodenal ulcers in rats. *Dig Dis Sci.* 53:2878–2885, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 23 out. 2014.
- [44] JONES, D.S. Textbook of Functional Medicine. Gig Harbor: *The Institute for Functional Medicine*, 2006.
- [45] JUMPERTZ, R. et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 94 58–65 10.3945/ajcn.110.010132, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 25 mai. 2014.
- [46] KIM, J.; SUDBERY, P. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. *J Microbiol.* 49:171–177, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [47] KOENIG, J. E. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 4578–4585 10.1073/pnas.1000081107, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [48] KOGA-ITO, C.Y.; MARTINS, C.A.P.; JORGE, A.O.C. Estudo do Gênero *Cândida* In: Jorge, AOC (1ª ed.) *Princípios de Microbiologia e Imunologia*. Editora Santos, São Paulo, Brasil, 2006.
- [49] KUMAMOTO, C.A. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. *Curr. Opin. Microbiol.* 14(4): 386–391, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163673/?report=reader#!po=52.7778>. Acesso em: 23 out. 2014.
- [50] KURTZMANN, C. P.; FELL, J. W. The Yeast: a taxonomic study. 4th ed. Amsterdam: *Elsevier*, 1998.
- [51] LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. *Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. 8 ed. São Paulo: *Sarvier*, 1991.
- [52] LO, H. et al. Nonfilamentous *Candida albicans* mutants are avirulent. *i* v. 90, p. 939-49, 1997.
- [53] LORENZ, M.C.; BENDER, J.A.; FINK, G. R. Transcriptional response of *Candida albicans* upon internalization by macrophages. *Eukaryot Cell* 3:1076–87, 2004.
- [54] LUKAS, M.; BORTLIK, M.; MARATKA, Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med*; 82: 620-625, 2006.
- [55] MACFARLANE, G. T.; STEED, H.; MACFARLANE, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J. Appl. Microbiol.* 104:305-344, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [56] MATSUZAKI, T. et al. T. Intestinal microflora: Probióticos e autoimunidade *J. Nutr.* 137 (suppl 3. 2), 798S-802S, 2007.
- [57] MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4119–128, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [58] MAYER, F.L. et al. The novel *Candida albicans* transporter Dur31 Is a multi-stage pathogenicity factor. *PLoS Pathog*, 2012.
- [59] MCCARTNEY, A.; WENZHI, W.; TANNOCK, G. Molecular analysis of the composition of the bifidobacte-

- rial and lactobacillus microflora of humans. *Appl. Environ. Microbiol.*, 62:46080–44613, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [60] MORA, C. et al. How many species are there on Earth and in the ocean? *PLoS Biol.* 9:e1001127, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 25 mai. 2014.
- [61] MORAGUES, M.D. et al. A monoclonal antibody directed against a *Candida albicans* cell wall mannoprotein exerts three anti-C albicans activities. *Infec Immun.* v.71, p. 5273–79, 2003.
- [62] NICHOLLS, S. et al. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol.* 48:297–305, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [63] ODDS, F.C. et al. *Candida* concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. *J Med Vet Mycol.* v. 26, p. 277–83, 1988.
- [64] PALMER, C. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 5: e177 10.1371, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [65] PARK, H. G. et al. Characterization of conjugated linoleic acid production by *Bifidobacterium breve* LMC 520. *J. Agric. Food Chem.* 57:7571–7575, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [66] PASTEUR, L.; JOUBERT, J.F. Charbonet septicémie. *C R Soc Biol Paris*; 85: 101 – 15 1877.
- [67] PLANTINGA, T. S. et al. Modulation of Toll-like receptor ligands and *Candida albicans*-induced cytokine responses by specific probiotics. *Cytokine.*, 59(1):159–65, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [68] PURCHIARONI, F. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 17323–333, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [69] RAVEL, J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 4680–4687 10.1073/pnas.1002611107, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [70] RIPPON, J.W. Medical micology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. *Philadelphia: Saunders*, 1974.
- [71] ROBERFROID, M. Prebiotics: the concept revisited. *J. Nutr.*, 137:830S–837S, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [72] RYAN, S. M.; FITZGERALD, G. F.; VAN SINDEREN, D. Transcriptional regulation and characterization of a novel beta-fructofuranosidase-encoding gene from *Bifidobacterium breve* UCC2003. *Appl. Environ. Microbiol.* 71:3475–3482, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 28 mai. 2014.
- [73] SANTOS, Agda Lima dos et al. Influence of probiotics on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity. *Braz. J. Microbiol.* v. 40, n. 4, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em 28 nov. 2014.
- [74] SAVINO, F. et al. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol.*, 2011.
- [75] STROBER, W.; FUSS, I.; MANNON, P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 117(3):514–21, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332878>. Acesso em: 17 out. 2014.
- [76] SUDBERY, P.E. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol.*, 9:737–48, 2011.
- [77] TISSIER, H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *Crit. Rev. Soc. Biol.* 60:359–361, 1906. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [78] TRICON, S. et al. The effects of conjugated linoleic acid on human health-related outcomes. *Proceed. Nutr. Soc.*, 64:171–182, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 27 mai. 2014.
- [79] VENTURA, M. et al. Genome scale analyses of health promoting bacteria: probiogenomics. *Nat Rev Microbiol.* 15:61–71, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [80] VESTMAN, N.R. et al. Characterization and in vitro properties of oral lactobacilli in breastfed infants. *BMC Microbiol.* 13: 193, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945215>. Acesso em: 05 Nov. 2014.
- [81] VIEIRA, J.D.G. et al. *Cândida albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down: ocorrência e inibição do crescimento por *Streptomyces* sp. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 2005.
- [82] VYLKOVA, S. et al. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *MBio*, 2011.
- [83] YATSUNENKO, T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486 222–227 10.1038/nature11053, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 26 mai. 2014.
- [84] ZIARRUSTA, G.B. Vulvovaginitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol.* v. 19, p. 22–4, 2002.