



# The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice

## *O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica*

Mauro Batista de Moraes<sup>1</sup>, Cristina Miuki Abe Jacob<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar os efeitos dos probióticos e prebióticos em situações clínicas da prática pediátrica.

**Fonte dos dados:** MEDLINE, preferencialmente os artigos que abordavam aspectos de aplicabilidade prática, na forma de revisões, ensaios clínicos e meta-análises. Artigos que já eram do conhecimento dos autores também foram utilizados.

**Síntese dos dados:** A literatura científica sobre probióticos e prebióticos apresentou crescimento expressivo nos últimos 10 anos. Seus mecanismos de ação vêm sendo investigados experimentalmente. Os estudos indicam que os probióticos podem exercer seus efeitos competindo com patógenos, modificando o ambiente intestinal pela redução do pH, em consequência dos produtos da fermentação, interagindo e modulando a resposta inflamatória e imunológica local e sistêmica, entre outros. Ensaios clínicos e meta-análises mostram que os probióticos parecem contribuir para a prevenção da diarreia aguda e da diarreia associada ao uso de antibióticos, além de encurtar a duração da diarreia aguda. No entanto, existem dados contraditórios, além de não existirem ainda estudos confirmando sua efetividade do ponto de vista da relação custo-benefício. Estudos preliminares mostram que probióticos no início da vida podem reduzir a ocorrência de dermatite atópica. A adição de prebióticos em fórmulas para lactentes associa-se com mudança do perfil da microbiota intestinal em relação aos lactentes que recebem fórmula láctea sem prebióticos.

**Conclusões:** As evidências indicam que novos estudos devem ser realizados sobre probióticos, prebióticos e simbióticos. Um aspecto que deve ser reforçado é a especificidade dos efeitos que cada probiótico ou prebiótico pode apresentar do ponto de vista clínico.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S189-97:* Prebióticos, probióticos, simbióticos, lactobacilos, bifidobactérias, diarreia.

### Introdução

A sociedade moderna, nos países desenvolvidos, apresenta hoje um perfil de doenças diferente do observado décadas atrás, quando predominavam as doenças infecciosas. Observa-se aumento progressivo de doenças alérgicas,

### Abstract

**Objective:** To review the effects of probiotics and prebiotics in clinical pediatric practice.

**Sources:** MEDLINE was searched, especially for articles that addressed their practical application, in the form of reviews, clinical trials and meta-analyses. Articles that had already been analyzed by the authors were also included.

**Summary of the findings:** Scientific literature on probiotics and prebiotics has remarkably increased in the last 10 years. Their mechanisms of action have been experimentally investigated. Studies indicate that probiotics can act by competing with pathogens, modifying the intestinal environment by reduction in pH, as a result of fermentation products, interacting and modulating local and systemic inflammatory and immune response, among others. Clinical trials and meta-analyses show that probiotics seem to contribute towards the prevention of acute diarrhea and of antibiotic-associated diarrhea, in addition to shortening the duration of acute diarrhea. However, the data are inconsistent and there are no studies confirming their efficacy in terms of cost-benefit ratio. Preliminary studies show that probiotics in early life can reduce the occurrence of atopic dermatitis. The addition of prebiotics to infant formulas is associated with the change in the profile of the intestinal microbiota compared to infants fed milk formulas without prebiotics.

**Conclusions:** Evidence indicates that new studies should be carried out about probiotics, prebiotics and symbiotics. The specific clinical effects that each probiotic or prebiotic may cause must be considered.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S189-97:* Prebiotics, probiotics, symbiotics, lactobacillus, bifidobacteria, diarrhea.

autoimunes e inflamatórias crônicas. O mesmo vem ocorrendo nos países em desenvolvimento, onde esse processo, atualmente, pode coexistir com as doenças infecciosas<sup>1</sup>.

Esse fenômeno, de acordo com várias evidências, parece ser consequência das mudanças da sociedade ocidental, como é o caso da redução do contato das crianças com microorganismos, propiciada tanto por melhores condições de higiene e vacinação como por mudanças na alimentação que, em conjunto, determinam alterações na microbiota intestinal (flora intestinal)<sup>1</sup>. Esse processo faz parte da chamada "hipótese da higiene". O conhecimento da importância da flora intestinal como um mecanismo ativo de controle de processos infecciosos e da modulação da res-

1. Professor associado, livre-docente, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

2. Doutora. Chefe, Unidade de Alergia e Imunologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** de Moraes MB, Jacob CM. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S189-97.

posta imunológica estimulou a procura por medidas de tratamento e prevenção de doenças baseadas na restauração da flora intestinal ideal<sup>1</sup>. Uma maneira de se conseguir esse efeito foi a observação das características da flora intestinal normal e de várias tentativas de reestruturação da mesma, seja por medidas de reposição de microorganismos benéficos à saúde, seja por substâncias que auxiliam o seu crescimento<sup>1</sup>.

Do ponto de vista histórico, leites fermentados são utilizados pela humanidade há mais de 10.000 anos<sup>2</sup>. Trata-se de um dos mais antigos métodos para a preservação de alimentos. Quanto ao seu benefício à saúde humana, devem ser destacadas as observações de Metchnikoff, feitas no início do século XX, ao relacionar o consumo de leite fermentado com a maior longevidade de camponeses búlgaros. Na década de 1930, Shirota, no Japão, isolou uma espécie de lactobacilo que vem sendo utilizado na produção de um leite fermentado que é comercializado há várias décadas, inclusive no Brasil. Vale lembrar que tanto os lactobacilos como as bifidobactérias foram identificados, inicialmente, nas fezes de lactentes alimentados com leite humano, respectivamente, por Moro e Tissier, na transição do século XIX para o século XX<sup>2-4</sup>.

A vinculação do termo probiótico a organismos vivos data de 1989, considerando-os como um suplemento de microorganismos vivos que afetam benéficamente o organismo por melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal<sup>3</sup>. Em 2002, esse conceito foi reafirmado em uma reunião de especialistas promovida pela Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas (FAO) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>5</sup>.

Por outro lado, prebióticos são definidos como substâncias que, quando ingeridas, não são digeridas e absorvidas

no intestino delgado, e, ao atingirem o cólon, estimulam seletivamente uma bactéria ou grupo de bactérias da microbiota (por exemplo, bifidobactérias), proporcionando efeito benéfico à saúde do hospedeiro<sup>3</sup>. Ainda, os simbióticos são definidos como produtos que contêm simultaneamente prebióticos e probióticos<sup>3</sup>.

O número de artigos sobre probióticos e prebióticos indexados na MEDLINE no período entre 1996 e 2005 apresentou crescimento bastante expressivo. A Tabela 1 mostra o número de artigos publicados que continham as palavras probiótico e prebiótico em inglês [probiotic(s), prebiotic(s)]. O aumento anual no número de artigos denota o crescente interesse científico que os mesmos vêm recebendo na literatura das ciências da saúde. Quando se acrescenta na pesquisa o delimitador "ensaio controlado aleatório", como tipo de publicação, o número de artigos diminui de forma considerável, correspondendo a 8,4% (232/2.748) dos artigos sobre probióticos e a 4,7% (37/784) dos sobre prebióticos. Quando se associam às palavras de busca o termo "meta-análise", como tipo de publicação, constata-se que o número de publicações é extremamente reduzido. Considerando-se que os ensaios clínicos randomizados representam os estudos que avaliam a eficácia de uma determinada intervenção, podemos verificar que, ainda, tanto para probióticos como para prebióticos, existe quantidade limitada de evidências científicas para que se estabeleça posicionamento seguro e definitivo sobre sua efetividade.

A literatura disponível mostra que os prebióticos e probióticos apresentam fundamentação teórica lógica quanto ao seu mecanismo de ação. Além disso, uma parcela dos ensaios clínicos confirmam sua eficácia. Por sua vez, atribui-se enorme potencial de aplicação dos prebióticos e

**Tabela 1** - Número de artigos na base de dados MEDLINE no período de 1996 a 2005, de acordo com a presença das palavras probiótico (probiotic ou probiotics) e prebiótico (prebiotic ou prebiotics)

	Probiótico			Prebiótico		
	Total	Ensaio controlado aleatório	Meta-análise	Total	Ensaio controlado aleatório	Meta-análise
1996	30	3	0	24	0	0
1997	51	8	0	43	0	0
1998	118	4	0	54	0	0
1999	162	9	0	54	1	0
2000	197	18	1	35	1	0
2001	291	16	0	84	2	0
2002	404	30	4	116	4	0
2003	422	33	0	102	4	0
2004	508	45	0	128	6	0
2005	565	66	4	144	19	1
Total	2748	232	9	784	37	1

probióticos em vários campos da saúde humana, incluindo infecções, alergias, inflamações e neoplasias<sup>6</sup>. Frente a essa expectativa, alerta-se que é muito pouco provável que um único probiótico possa ter efeitos benéficos em tão ampla gama de processos patológicos<sup>6</sup>.

Do ponto de vista científico, é inquestionável que os probióticos e prebióticos constituem um fascinante campo de investigação e estudo, tendo o tubo digestivo, mais especificamente a microbiota intestinal, como ponto central para sua ação, considerando, ainda, que o trato gastrintestinal pode ser o local de início de vários processos imunológicos e inflamatórios. Vale ressaltar que, potencialmente, os probióticos podem determinar efeitos sistêmicos, ou seja, ultrapassar os limites do trato gastrintestinal.

Assim, a composição da microbiota intestinal e os efeitos dos prebióticos e probióticos na instalação e manutenção de microbiota intestinal considerada "saúdável" são pontos fundamentais no entendimento da ação dos probióticos e prebióticos. A seguir encontra-se lista com os principais probióticos<sup>7,8</sup>: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterium freudenreichii*.

Neste artigo serão abordados brevemente os seguintes tópicos: 1. microbiota intestinal; 2. definição de probióticos; 3. mecanismos de ação dos probióticos; 4. probióticos e diarreia; 5. probióticos e alergia; 6. segurança do uso de probiótico; 7. prebióticos em pediatria e 8. considerações finais.

### Fonte de dados

Para obter as informações incluídas nos tópicos mencionados acima, foram selecionados artigos na MEDLINE, preferencialmente os ensaios clínicos e meta-análises e revisões voltadas para a faixa etária pediátrica. Foram utilizados, também, artigos que já haviam sido analisados anteriormente pelos autores. Assim, pode-se dizer que os artigos selecionados constituíram uma amostra de conveniência, não tendo sido realizada uma revisão sistemática em função da amplitude do assunto abordado neste artigo.

### Microbiota intestinal

O intestino do feto é estéril. O recém-nascido por parto vaginal apresenta a colonização inicial do tubo digestivo por bactérias da flora vaginal e fecal de sua mãe. Por sua vez, os recém-nascidos por cesárea são colonizados por bactérias do ambiente. Além do tipo do parto, o tipo de alimentação, aleitamento natural ou artificial, é muito importante na definição da microbiota intestinal do lactente. O aleitamento natural proporciona microbiota intestinal constituída predominantemente (> 90%) por bifidobactérias e lactobacilos. Nos lactentes que recebem aleitamento artificial, essas bactérias correspondem a 40 a 60% da microbiota,

onde se encontram também bactérias dos gêneros do clostrídio, estafilococo e bacterioides<sup>1,3,7,8</sup>.

É importante lembrar que, ao longo do tubo digestivo, existem diferenças marcantes na quantidade e nas espécies que compõem a microbiota intestinal. O estômago é praticamente estéril (com exceção dos infectados pelo *Helicobacter pylori*). No intestino delgado proximal encontram-se até 10<sup>4</sup> bactérias/mL, a maior parte proveniente da orofaringe e sobreviventes ao efeito da acidez gástrica. Por sua vez, no cólon, a quantidade de bactérias é muito maior, cerca de 10<sup>12</sup> bactérias por grama de fezes.

Uma vez instalada, por volta dos 18 aos 24 meses, a microbiota do indivíduo tende a ser estável durante toda a vida. Contém de 400 a 1.000 espécies de bactérias, das quais 30 a 40 são as predominantes. Cerca de 97% das espécies são anaeróbias e 3% são anaeróbias facultativas. Considera-se saúdável a microbiota intestinal onde exista grande participação das bifidobactérias e lactobacilos<sup>1,3,7</sup>.

No indivíduo com sua microbiota já estabelecida, a influência dos probióticos limita-se, em geral, ao período em que são empregados. Assim, para que esses indivíduos mantenham a mudança desejada em sua microbiota intestinal, deverão consumir continuamente e indefinidamente esses microorganismos<sup>1</sup>.

Na faixa etária pediátrica, especialmente quando se pretende utilizar os probióticos para a prevenção de determinadas doenças, procura-se interferir no momento da instalação da microbiota intestinal do lactente, fazendo com que os mesmos façam parte da microbiota definitiva do hospedeiro<sup>1,9</sup>. É provável que as particularidades da microbiota do lactente alimentado exclusivamente com leite materno estejam relacionadas com as vantagens que apresentam em relação aos alimentados artificialmente, como por exemplo, pelo menor risco de desenvolvimento de doenças alérgicas.

Na Tabela 2 é apresentada a composição básica da microbiota intestinal humana.

### Probióticos em pediatria

Embora o uso de probióticos esteja cada vez mais difundido no contexto popular, apenas alguns efeitos benéficos à saúde têm sido realmente comprovados por ensaios bem elaborados, que permitem conclusões definitivas<sup>8</sup>. As dificuldades começam na própria definição de probióticos, que deve ser adequadamente compreendida para melhor caracterização de seus efeitos na saúde humana.

### Definição

O termo probiótico foi inicialmente introduzido na literatura médica por Lilly & Stillwell, em 1965<sup>10</sup>. Embora muitas definições já tenham sido propostas, atualmente se considera aquela sugerida pela reunião conjunta de especialistas da FAO/OMS, realizada em 2002: "probióticos são organismos vivos administrados em quantidade adequada, a qual confere um efeito benéfico à saúde do hospedeiro"<sup>5</sup>. Nessa definição observamos que dois pontos são bem enfatizados:

**Tabela 2 -** Microbiota (flora) bacteriana no tubo digestivo humano

<b>Gêneros bacterianos predominantes (unidades formadoras de colônias/mL ou /g)</b>		
<b>Estômago e duodeno 10<sup>1</sup> - 10<sup>3</sup></b>	<b>Jejuno e íleo 10<sup>4</sup> - 10<sup>8</sup></b>	<b>Cólon 10<sup>10</sup> - 10<sup>12</sup></b>
Lactobacilos	Lactobacilos	Bacterióides
Estreptococo	Enterobactérias	Bifidobactérias
Levedura	Estreptococo	Estreptococo
	Bacterióides	Fusobactéria
	Bifidobactéria	Enterobactérias
	Fusobactéria	Clostridium
		Veilonella
		Lactobacilos
		Proteus
		Estafilococo
		Pseudomonas
		Leveduras
		Protozoa

Modificado de Holzapfel et al.<sup>9</sup>

os organismos precisam estar vivos e em quantidade adequada. Esses dois aspectos já excluem vários produtos denominados como probióticos, mas que na realidade não correspondem a essa definição.

Algumas críticas têm sido feitas à atual definição. Novos estudos indicam que produtos bacterianos, e mesmo o DNA bacteriano, podem apresentar efeitos benéficos à saúde em situações específicas. Novas pesquisas em relação a esse ponto devem ser desenvolvidas e, na medida em que demonstrarem evidências científicas comprovadas, poderão induzir uma adaptação da definição atual.

Alguns critérios são utilizados para definição de um microorganismo como probiótico<sup>11</sup>:

- origem humana;
- não patogênico;
- resistência a processamento;
- estabilidade à secreção ácida e biliar;
- adesão à célula epitelial;
- capacidade de persistir no trato gastrointestinal;
- capacidade de influenciar atividade metabólica local.

Os principais microorganismos bacterianos considerados como probióticos são aqueles dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, além de *Escherichia*, *Enterococcus* e *Bacillus*. O fungo *Saccaromyces boulardii* também tem sido considerado como probiótico. Outros microorganismos frequentemente adicionados à alimentação infantil, tais como *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* não são considerados probióticos, pois não preenchem os critérios acima expostos. Apesar dessa restrição, muitos pesquisadores os consideram como probióticos, pois apresentam efeitos benéficos à saúde humana<sup>8</sup>.

Em relação à quantidade adequada para exercer efeito benéfico, tem sido recomendada a dose de 5 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC) por dia ( $5 \times 10^9$  UFC/dia), por pelo menos 5 dias. Embora essa seja a dose preconizada, os estudos que avaliam efeitos terapêuticos apresentam doses variáveis de  $10^6$  a  $10^9$  UFC<sup>12</sup>.

### Modo de ação

Os mecanismos exatos de ação dos probióticos ainda não foram plenamente estabelecidos<sup>1,3,8,13</sup>. De acordo com a própria definição, o probiótico deve estar viável no momento do consumo. Após a ingestão, deve manter sua viabilidade após contato com o ácido gástrico e com os sais biliares. Além de vencer essa barreira química, os probióticos devem se aderir à superfície intestinal onde desempenham suas funções, competindo com agentes patogênicos e modulando as respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro. É importante lembrar que os probióticos não se multiplicam com rapidez, razão pela qual não permanecem como colonizadores perenes do tubo digestivo<sup>13</sup>.

Os microorganismos probióticos alteram favoravelmente a flora intestinal, inibem o crescimento de bactérias patogênicas, promovem digestão adequada, estimulam a função imunológica local e aumentam a resistência à infecção.

### Alteração pH intraluminal

Lactobacilos e bifidobactérias auxiliam a manutenção de um balanço saudável da flora intestinal, por produzir compostos orgânicos decorrentes da atividade fermentativa, com formação de ácido lático, peróxido de hidrogênio e

ácido acético, que aumentam a acidez do intestino, inibindo assim a multiplicação de bactérias com potencial de dano ao epitélio intestinal<sup>3</sup>.

### **Produção de substâncias com atividade antimicrobiana**

As bactérias consideradas como probióticos também produzem substâncias denominadas bacteriocinas, proteínas metabolicamente ativas, que auxiliam na destruição de microorganismos indesejáveis. Já foram descritas várias bacteriocinas, entre elas uma substância de baixo peso molecular, a reuterina, produzida pelo *L. reuteri*. Tanto os lactobacilos como as bifidobactérias são capazes de produzir esses elementos<sup>3</sup>. Outro fato de interesse é que o *Lactobacillus rhamnosus GG*, além da produção de bacteriocinas, produz também um bio-surfactante, que auxilia na sua própria sobrevivência.

### **Competição por nutrientes**

Essa ação é considerada de extrema importância em virtude da disponibilidade de nutrientes representarem um fator limitante ao crescimento bacteriano. Um dos fatores limitantes para o crescimento bacteriano na luz intestinal é a disponibilidade de nutrientes. A competição é maior no colón distal, onde existe menor quantidade de resíduos alimentares em relação ao cólon proximal e intestino delgado. Portanto, o aumento do número de lactobacilos e bifidobactérias não permitiria a proliferação de bactérias consideradas patogênicas para o hospedeiro<sup>1-3</sup>.

### **Competição por receptores intestinais para adesão**

Um dos fatores responsáveis pela ação das bactérias patogênicas no trato gastrointestinal se refere à sua capacidade de adesão a receptores específicos presentes na mucosa intestinal. Uma das ações atribuídas aos probióticos, em especial aos lactobacilos, é a capacidade de aderência a esses receptores, não sendo eliminados pelos movimentos peristálticos e impedindo que bactérias patogênicas como *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* e *Escherichia coli* desempenhem seu efeito enteropatogênico<sup>1-3</sup>. Por exemplo, o *Lactobacillus plantarum* sintetiza adesinas para receptores intestinais que contêm manose. Competem, assim, com a *Escherichia coli*, que necessita se ligar às células intestinais por meio desses receptores para exercer sua atividade patogênica<sup>13</sup>.

### **Efeito imunomodulador**

O intestino representa o maior órgão linfóide do corpo humano e representa importante palco de reações imunológicas, incluindo a presença de anticorpos, como a imunoglobulina A secretora e várias células imunocompetentes dispersas na lâmina própria e epitélio ou organizadas em estruturas bem definidas, que exercem papel fundamental na apresentação antigênica e elaboração da resposta imune a microorganismos e proteínas da dieta.

Os efeitos imunológicos dos probióticos que têm sido observados incluem aumento da secreção de interferon- $\gamma$  em pacientes com alergia a leite de vaca e dermatite atópica, provavelmente em decorrência do desvio da resposta imunológica para um perfil TH1<sup>14</sup>. Assim, a presença desses agentes no trato gastrointestinal poderia auxiliar no desenvolvimento de uma resposta tolerogênica.

Células precursoras hematopoéticas CD34<sup>+</sup> têm sido detectadas em número aumentado no sangue periférico de pacientes atópicos. Um estudo mostrou uma redução dessas células, além de melhora clínica dos sintomas nesses pacientes, após o uso de probióticos<sup>15</sup>.

### **Restauração da alteração de permeabilidade intestinal**

Alguns lactobacilos têm a capacidade de exercer efeito sobre a expressão do gene da mucina, estimulando a produção de muco na mucosa intestinal e contribuindo para a eficácia do papel de barreira da mucosa intestinal<sup>16</sup>.

### **Quebra de proteínas no trato gastrointestinal**

Tanto lactobacilos como bifidobactérias são capazes de induzir a quebra de proteínas com potencial alergênico no trato gastrointestinal. Esse processo pode contribuir para a redução da alergenicidade das proteínas, minimizando o risco de alergia alimentar.

### **Uso de probióticos na prática clínica**

Os probióticos têm sido utilizados em várias situações de interesse na prática pediátrica, sendo aqui destacados aqueles de maior relevância e potencial uso na prática clínica.

#### **Probióticos e diarreia**

Nas últimas décadas, no Brasil e em outras regiões do mundo, vem ocorrendo redução na mortalidade infantil em menores de 5 anos por diarreia infecciosa, aguda e persistente, desnutrição e desidratação. Atribui-se esse fato à maior distribuição de água tratada, maior duração do aleitamento natural, uso mais difundido da terapia de reidratação oral, melhor conhecimento e disponibilidade de fórmulas especiais para a terapia alimentar de lactentes desnutridos com diarreia grave, entre outros fatores. Por outro lado, desde o início do século passado, existe o interesse de se empregar os probióticos na prevenção e no tratamento da diarreia. Dentro do contexto atual, os probióticos para essa finalidade devem ser considerados como coadjuvantes das medidas amplamente aceitas como efetivas no controle e no tratamento da diarreia e suas consequências.

O papel dos probióticos na prevenção e tratamento da diarreia pode ser analisado segundo três perspectivas:

- tratamento da diarreia aguda;
- prevenção da diarreia;
- prevenção da diarreia secundária ao uso de antibióticos.

O papel dos probióticos no tratamento da diarreia aguda foi analisado em meta-análise publicada em 2001<sup>17</sup>. Nos sete ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, foram estudados 416 pacientes. *Lactobacillus rhamnossus* GG foi utilizado em três dos sete estudos, *Lactobacillus reuteri* em dois, *Saccharomyces boulardii* em um e *Lactobacillus acidophilus* em um estudo. O resultado final da avaliação mostrou que os pacientes tratados com probióticos apresentaram chance 2,5 vezes menor de apresentar diarreia por mais do que 3 dias após o início da intervenção em relação aos que receberam placebo. No que se refere à duração da diarreia após o início da intervenção, observou-se que os pacientes tratados com probióticos apresentaram, em média, duração da diarreia 18,2 horas inferior aos controles. Considerando apenas as crianças mais novas com infecção pelo rotavírus, esse valor foi igual a 24,8 horas, ou seja, a diarreia durou, em média, cerca de 1 dia a menos.

Após 2001, foram publicados outros ensaios clínicos avaliando a eficácia dos probióticos no tratamento da diarreia aguda em crianças. Na Dinamarca foram estudadas 69 crianças com idade entre 6 e 36 meses hospitalizadas por diarreia aguda<sup>18</sup>. Apesar de hospitalizados, cerca da metade dos pacientes não apresentava desidratação. Rotavírus foi identificado em 66,7% dos pacientes. O grupo com intervenção recebeu *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus rhamnosus* enquanto o grupo controle recebeu placebo (ambos por 5 dias). A duração da diarreia após o início da intervenção foi de 81,5±37,3 horas no grupo que recebeu os probióticos e 101,1±47,6 horas no que recebeu placebo. No entanto, o estudo estatístico não atingiu significância ( $p = 0,07$ ). Por sua vez, quando foram considerados apenas os pacientes incluídos no estudo com duração prévia da diarreia inferior a 60 horas, a duração média nas 10 crianças que receberam probióticos foi menor ( $p = 0,03$ ) do que nas 18 (79,6±44,0 horas) que receberam placebo (129,7±23,4 horas). Os autores concluíram que o efeito dos probióticos foi mais evidente quando os mesmos foram utilizados na fase inicial do processo diarreico<sup>18</sup>.

No Brasil, foi realizado estudo que envolveu 124 crianças para avaliar o efeito do *Lactobacillus* GG na redução das perdas fecais de crianças com diarreia aguda grave associada a desidratação (moderada ou grave em mais de 90% dos pacientes)<sup>19</sup>. Observou-se que a duração média da diarreia após o início da intervenção foi semelhante ( $p = 0,59$ ), 38,3±3,8 e 39,1±4,6 horas, respectivamente, nos grupos que receberam probiótico e placebo. Por sua vez, as perdas fecais apresentaram grande variabilidade nos dois grupos, com medianas semelhantes ( $p = 0,81$ ), 67,7 e 56,1 mL/kg, respectivamente, no grupo probiótico e placebo<sup>19</sup>.

Estudo realizado em Bangladesh avaliou o efeito do *Lactobacillus paracasei* em 230 lactentes masculinos com idade entre 6 e 24 meses e diarreia há menos de 2 dias. O estudo mostrou que o uso de probiótico se associou a redução estatisticamente significativa dos seguintes parâmetros dos pacientes com diarreia não associada com o rotavírus: perda fecal cumulativa, número de evacuações, ingestão de solução de reidratação oral e proporção de

crianças curadas da diarreia no sexto dia de intervenção. Por outro lado, não se constatou nenhum efeito favorável nos lactentes com diarreia por rotavírus<sup>20</sup>.

O papel dos probióticos na prevenção da diarreia foi avaliado tanto em estudos realizados em crianças institucionalizadas como na comunidade. Saavedra, em 1994, publicou os resultados de estudo que envolveu 54 lactentes institucionalizados com idades entre 5 e 24 meses acompanhados por 17 meses<sup>21</sup>. As crianças alimentadas com fórmula láctea que continha probióticos (*B. bifidus* e *S. thermophilus*) apresentaram menor proporção de diarreia (7,0%) em relação ao grupo controle (31%)<sup>21</sup>. Por sua vez, estudo realizado na periferia de uma cidade do Peru, utilizando o *Lactobacillus* GG ou placebo em 204 lactentes, não evidenciou redução na duração dos episódios de diarreia, mas evidenciou vantagem nos lactentes que não recebiam aleitamento natural<sup>22</sup>. A questão dos probióticos na prevenção da "diarreia aguda" foi avaliada em meta-análise publicada em 2006<sup>23</sup>. No entanto, apenas nove dos 28 estudos incluídos nesta meta-análise referiam-se à diarreia de natureza infecciosa (os demais artigos eram de diarreia por antibióticos e diarreia do viajante). Considerando-se os artigos relativos à diarreia de etiologia presumivelmente infecciosa, demonstrou-se redução, estatisticamente significativa, de 34% no risco de ocorrência de diarreia<sup>23</sup>.

Quanto à prevenção da diarreia por antibióticos, existe maior número de estudos que foram realizados para analisar essa questão. Deve-se mencionar um dos estudos pioneiros nesse campo, realizado por Vanderhoof et al.<sup>24</sup>. Foram avaliadas 188 crianças que receberam antibiótico para o tratamento de infecções respiratórias associado com *Lactobacillus* GG ou placebo. Constatou-se redução estatisticamente significativa na ocorrência de diarreia no grupo que recebeu o probiótico (risco relativo = 0,28 com intervalo de confiança de 95% entre 0,13 e 0,62). Estudo realizado no Brasil, por Correa et al., avaliou o efeito de uma fórmula láctea com (*Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus thermophilus*) ou sem probióticos, na prevenção da diarreia por antibióticos em 157 crianças com idade entre 6 e 36 meses que receberam antibioticoterapia por afecções respiratórias<sup>25</sup>. Constatou-se que a porcentagem de crianças que desenvolveram diarreia nos 30 dias subsequentes ao início da antibioticoterapia foi igual a 16,3% no grupo que recebeu fórmula com probiótico, enquanto no grupo controle foi igual a 31,2%, sendo a redução estatisticamente significativa. A prevenção da diarreia por antibióticos com o emprego de probióticos foi avaliada em quatro meta-análises, duas publicadas em 2002<sup>26,27</sup> e as outras em junho<sup>23</sup> e agosto de 2006<sup>28</sup>. As publicadas em 2002 mostraram risco relativo de 0,37 e 0,40, com intervalos de confiança de 95% similares, sendo o limite superior menor do que 1,0. Portanto, ambas mostraram que o uso de probióticos reduzia em cerca de 2,5 vezes o risco de diarreia por antibiótico<sup>26,27</sup>. Nos estudos publicados em 2006, incluindo maior número de ensaios clínicos, em linhas gerais, esses valores foram reafirmados (0,43 com intervalo de confiança de 0,20 e 0,75 e 0,48 com intervalo de confiança de 0,35 e 0,65)<sup>23,28</sup>. Em uma dessas meta-análises, que avaliou os seis ensaios clínicos realizados exclusivamente com crian-

gas, avaliou-se também o princípio da intenção de tratar<sup>28</sup>. Nessa avaliação, não se evidenciou vantagem no uso dos probióticos na prevenção da diarreia (risco relativo = 1,0 com intervalo de confiança igual a 0,62 e 1,61). Considerando-se o subgrupo dos quatro estudos nos quais se administrou mais de 5 bilhões de unidades formadoras de colônias por dia de probiótico (*Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii* ou *L. sporogens*), foi encontrada evidência mais forte de proteção, caracterizada por menor risco relativo e menor dispersão nos intervalos de confiança<sup>28</sup>.

### Probióticos e doenças alérgicas

A mudança das condições de vida da população, principalmente ocidental, com melhores condições de higiene, também proporcionou redução do contato precoce com microorganismos, o que pode ter produzido uma redução da resposta TH1 em detrimento da resposta imune TH2, característica dos processos alérgicos<sup>29</sup>. Uma evidência desse fato é a observação de que crianças de famílias que adotam o estilo antroposófico de vida, com uso restrito de antibióticos e vacinação e uso de dieta orgânica, apresentam menor incidência de processos alérgicos, além de apresentarem microbiota intestinal rica em lactobacilos e bifidobactérias<sup>30</sup>. A grande maioria dos estudos sobre o uso de probióticos tem avaliado pacientes com eczema atópico. Majamaa & Isolauri avaliaram crianças com eczema atópico e alergia ao leite de vaca e mostraram efeito benéfico do uso de *L. rhamnosus* GG<sup>31</sup>. Outro estudo realizado na Finlândia teve por objetivo comparar se o emprego de um probiótico, quatro probióticos ou placebo apresentava efeito adicional ao tratamento convencional da dermatite atópica em lactentes<sup>32</sup>. O tratamento tópico era feito com hidrocortisona e hidratante, suspendia-se o leite de vaca e derivados da dieta administrando-se hidrolisado de proteína como fórmula alimentar substituta. O estudo foi duplo-cego, randomizado e envolveu 230 lactentes. Constatou-se que o grupo que recebeu apenas um probiótico apresentou vantagem em relação aos outros dois grupos quando se identificou a evidência de mecanismo mediado pela IgE. A surpresa foi que o uso de quatro probióticos proporcionou resultados semelhantes aos obtidos com o placebo.

Em relação à alergia respiratória, dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados avaliaram os efeitos da administração de lactobacilos a pacientes alérgicos<sup>33,34</sup>. Um dos estudos avaliou a administração de *Lactobacillus acidophilus* em adultos com asma moderada e encontrou redução no número de eosinófilos e aumento de interferon- $\gamma$ , porém sem alterações nos parâmetros clínicos<sup>33</sup>. Outro estudo avaliou adolescentes com alergia ao pólen e utilizou *Lactobacillus rhamnosus* GG sem detectar efeitos benéficos<sup>34</sup>.

Em relação ao papel dos probióticos na prevenção da doença atópica precoce, estudo avaliou o uso de *Lactobacillus* GG para gestantes no final da gestação e nos primeiros meses de vida para seus filhos que apresentavam antecedente familiar de atopia<sup>9</sup>. Aos 2 anos de idade, a proporção de lactentes que apresentavam dermatite atópica entre aqueles que haviam recebido

*Lactobacillus* GG foi menor do que entre os que receberam placebo; porém, o aumento de IgE, de imunoglobulinas específicas e da positividade do teste cutâneo por punctura foi semelhante nos dois grupos<sup>9</sup>. As mesmas crianças nesse estudo foram reavaliadas aos 4 anos de idade e o efeito protetor contra dermatite atópica se manteve<sup>35</sup>.

Estudos experimentais têm sido realizados sobre o efeito dos probióticos em modelos animais, sugerindo que o uso de probióticos pode auxiliar na indução de tolerância oral, prevenindo a resposta TH2. Até o momento, há necessidade de melhor avaliação dos efeitos dos probióticos para controle e/ou prevenção da doença alérgica, já que estudos experimentais sugerem que cepas específicas de probióticos podem exercer ação na mucosa intestinal com potencial modulação da resposta alérgica<sup>36</sup>.

### Segurança do uso de probióticos

Esse é um ponto crítico para avaliar seu potencial uso em pacientes pediátricos. Estudos têm mostrado que o uso de probióticos em pessoas saudáveis não aumenta o risco de doenças bacterianas. Mesmo em pacientes imunodeprimidos, esse risco parece ser baixo, embora 89 casos de bacteremia induzida por lactobacilos tenham sido relatados, freqüentemente associados a graves co-morbidades pré-existent<sup>37</sup>.

### Conclusão

Apenas algumas cepas de probióticos têm sido incluídas em estudos com método científico rigoroso. Os achados desses estudos, provavelmente, não podem ser aplicados a outras cepas, pois os efeitos podem ser cepa-específicos. Há necessidade de novos conhecimentos em relação ao mecanismo de ação para que se possa explorar sua potencialidade terapêutica. Atualmente, o emprego dos probióticos mais promissor é nas diarreias e, embora alguns estudos mostrem melhora do eczema atópico, esses dados exigem confirmação. Futuros estudos são necessários para comprovar a eficácia e segurança dos probióticos na população pediátrica.

### Prebióticos na pediatria

Conforme os dados apresentados na Tabela 1, os artigos relacionados com prebióticos, em relação aos probióticos, são em número bem inferior.

Prebiótico é um nutriente não digerível que determina efeito benéfico para o hospedeiro por estimular seletivamente uma ou um grupo de bactérias do cólon com propriedade de probiótico(s)<sup>3</sup>. São prebióticos: fruto-oligossacarídeos, inulina, glico-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, xylo-oligossacarídeos, entre outros<sup>1,3</sup>. O lactitol, a lactulose e a lactose não absorvida no intestino delgado podem ter efeito prebiótico no cólon<sup>1</sup>.

Os primeiros prebióticos na alimentação humana estão presentes no leite humano<sup>7</sup>. Os oligossacarídeos constituem um dos mais abundantes nutrientes no leite humano. O

efeito bifidogênico do leite humano, conhecido desde a década de 1920, foi relacionado aos oligossacarídeos do leite humano na década de 1950<sup>7</sup>. É importante mencionar que a composição dos oligossacarídeos do leite humano não é igual para todas as lactantes. Assim, na dependência da variabilidade qualitativa e quantitativa dos oligossacarídeos do leite humano, podem ser esperadas diferenças na microbiota intestinal do lactente<sup>7</sup>.

Nesse contexto, a adição de prebióticos às fórmulas para lactentes representa uma maior aproximação desse alimento à composição de carboidratos no leite humano. Ensaios clínicos vêm mostrando que fórmulas com prebióticos aumentam a quantidade de bifidobactérias e lactobacilos na microbiota dos lactentes em relação aos alimentados com fórmula. No entanto, é pouco provável que uma formulação fixa de prebióticos possa mimetizar as nuances observadas na composição do leite humano, razão pela qual, considerando-se ainda suas outras vantagens, é imprescindível que se continue incentivando o aleitamento natural exclusivo<sup>38</sup>.

Encontram-se em andamento projetos que procuram vincular os prebióticos com mecanismos imunológicos. Algumas propriedades relacionadas à proteção contra infecções, aumento da absorção intestinal de cálcio, entre outras, vem se consolidando como características dos prebióticos na esfera experimental.

### Considerações finais

Existe uma série de outras condições clínicas que não foram mencionadas neste artigo, nas quais se estuda a possibilidade do emprego dos probióticos e prebióticos. Entre elas encontram-se: doença inflamatória intestinal, pouchite pós-colectomia por colite ulcerativa, intolerância à lactose, enterocolite necrosante, vulvovaginites e constipação intestinal. Neste artigo, pretendeu-se explorar o conceito dos probióticos em situações comuns da prática pediátrica.

Com certeza, prebióticos, probióticos e simbióticos serão motivo de muitos estudos nos próximos anos. A ampla gama de possibilidades preventivas e terapêuticas é, de um lado, motivo de grande entusiasmo; mas, de outro, deve ser reforçado o princípio de que, para cada efeito desejado, existirá, provavelmente, um único ou um determinado grupo de probióticos. Este aspecto da especificidade pode ser ilustrado por um artigo realizado com adultos portadores da síndrome do intestino irritável<sup>39</sup>. Os pacientes foram distribuídos em três grupos que receberam: 1) *Lactobacillus salivarium*, 2) *Bifidobacterium infantis* ou 3) placebo. O único grupo no qual se observou melhora clínica atribuída ao probiótico foi o que recebeu *Bifidobacterium infantis*. Este grupo também normalizou a relação interleucina (IL) 10/IL-12, ao contrário dos grupos que receberam *Lactobacillus salivarium* e placebo. Portanto, além da melhora clínica, constatou-se também mudança no perfil de indicadores inflamatórios nesse grupo de pacientes portadores de doença classicamente considerada predominantemente funcional. Em outras palavras, a prescrição de qualquer probi-

ótico não assegura que será obtido efeito favorável em todos os aspectos da saúde humana. Nesse sentido, é possível que a ampla definição atual de probiótico deverá, no futuro, ser mais detalhada, no sentido de que se proceda à escolha do probiótico para cada situação clínica de prevenção ou tratamento.

### Referências

- Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr*. 2005;52:77-113.
- Tamime AY. Fermented milks: a historical food with modern applications - a review. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S2-S15.
- Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*. 2002;88:S39-S49.
- Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:127-41.
- Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
- Shanahan F. Probiotics: a perspective on problems and pitfalls. *Scand J Gastroenterol*. 2003;(237):34-6.
- Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. The first probiotic in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S80-3.
- Holzappel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;41:85-101.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-9.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965;147:747-8.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2006;42:454-75.
- Couret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotics products. *Int J Food Microbiol*. 2004;97:147-56.
- Marco ML, Pavan S, Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Curr Opin Biotechnol*. 2006;17:204-10.
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:131-6.
- Mastrandrea F, Coradduzza G, Serio G, Minardi A, Manelli M, Ardito S, et al. Probiotics reduce the CD34<sup>+</sup> hematopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects. *Allerg Clin Immunol (Paris)*. 2004;36:118-22.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003;52:827-33.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2001;33:S17-25.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:411-6.
- Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2003;36:112-5.
- Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brussow H, et al. Lactobacillus paracasei strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics*. 2005;116:e221-8.



21. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046-9.
22. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*. 1999;134:15-20.
23. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:374-82.
24. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999;135:564-8.
25. Correa NB, Peret-Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:385-9.
26. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361.
27. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1461-7.
28. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175:377-83.
29. Kalliomaki MA, Isolauri E. Probiotics and down regulation of the allergic response. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:739-52, viii.
30. Alm JS, Swartz J, Bjorksten B, Engstrand L, Engstrom J, Kuhn I, et al. An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:402-11.
31. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in patients with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:179-85.
32. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60:494-500.
33. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:229-33.
34. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103) on birch pollen allergy: a placebo controlled double-blind study. *Allergy*. 2002;57:243-6.
35. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869-71.
36. Ogden NS, Bielory L. Probiotics :a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:179-84.
37. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. *Lactobacillus bacteremia*, clinical significance and patients outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus GG*. *Clin Infect Dis*. 2004;38:62-9.
38. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr*. 2002;87:293S-6.
39. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-51.

## Correspondência:

Mauro Batista de Morais

Rua dos Otonis, 880/63

CEP 04025-901 – São Paulo, SP

Tel.: (11) 5579.5834, (11) 9111.0372

E-mail: mbmorais@osite.com.br