



PUBLICAÇÕES SPED

**PROBIÓTICOS EM MEDICINA
GERAL E FAMILIAR**
**APLICAÇÕES NA ÁREA
GASTROENTEROLÓGICA**

Editor convidado António Sousa Guerreiro

MONOGRAFIAS CLÍNICAS
Editor M. Isabelle Cremers

PROBIÓTICOS EM MEDICINA GERAL E FAMILIAR APLICAÇÕES NA ÁREA GASTROENTEROLÓGICA

Editor Convidado

António Sousa Guerreiro

Editor das Monografias Clínicas

M. Isabelle Cremers

Edição

Publicações SPED - Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva

Patrocínio

DANONE PORTUGAL

Design e Paginação

Printipo Indústrias Gráficas, Lda.

Impressão

Printipo Indústrias Gráficas, Lda.

DEPÓSITO LEGAL

N.º 321787/11

TIRAGEM

3000 exemplares

MONOGRAFIAS CLÍNICAS

© 2010 Publicações SPED | Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva.

Todos os direitos reservados em todo o mundo e em todas as línguas. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, transmitida ou guardada sob qualquer forma ou por qualquer meio mecânico ou electrónico, incluindo fotocópia ou gravação, ou através de sistemas de conservação e recuperação, sem autorização escrita do detentor do *copyright*.

Autores

António Sousa Guerreiro

Professor Catedrático da F. Ciências Médicas/UNL

Coordenador da Unidade Funcional de Medicina 4 – Hospital de St^a
Marta/CHLC-EPE

Gonçalo Cordeiro Ferreira

Área Pediatria Médica, Hospital Dona Estefânia, CHLC-EPE

Departamento de Pediatria, F. Ciências Médicas

M. Isabelle Cremers

Presidente da Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva

Índice

- 05** | **Prefácio**
M. Isabelle Cremers
- 07** | **Introdução**
António Sousa Guerreiro
- 11** | **Microbiota intestinal: Algumas Considerações**
António Sousa Guerreiro
- 16** | **Aplicações Clínicas em Gastreenterologia no Adulto**
António Sousa Guerreiro
- 27** | **Aplicações Clínicas em Gastreenterologia na idade Pediátrica**
Gonçalo Cordeiro Ferreira

Prefácio

M. Isabelle Cremers

A utilização de probióticos constitui uma área de incertezas, com um número relativamente pequeno de publicações nas quais possamos basear a sua prescrição. Como sublinha o Professor Doutor António Sousa Guerreiro existem apenas 5466 publicações incluídas na *Pubmed*, das quais 30% sob a forma de artigos de revisão.

Daqui resulta a possibilidade de pecar por excesso ou por defeito, ou seja, de prescrever probióticos sem uma boa indicação clínica.

A presente publicação, que se deve ao esforço empenhado do Professor Doutor António Sousa Guerreiro e do Dr. Gonçalo Cordeiro Ferreira, a quem a Direcção da SPED muito agradece, vem colmatar uma lacuna e fornecer orientações neste campo recente da Medicina.

O Professor Doutor António Sousa Guerreiro, após uma introdução e considerações sobre a microbiota intestinal, clarifica o campo de aplicações clínicas dos probióticos na patologia digestiva do adulto, nomeadamente na infecção por *Helicobacter pylori*, na má absorção da lactose, na diarreia associada a antibióticos e diarreia associada a *Clostridium difficile* (assunto de importância crescente na nossa sociedade polimedicada e nos nossos Hospitais, onde se vêem multiplicar os casos de colite pseudo-membranosa), na diarreia do viajante, na diarreia induzida por radioterapia, na tão frequente e por vezes difícil de controlar Síndrome do Intestino Irritável.

O Dr. Gonçalo Cordeiro Ferreira tece considerações sobre a microbiota intestinal dos recém nascidos e lactentes e analisa os estudos existentes relativos ao efeito dos probióticos nas doenças do tracto gastrointestinal

na idade pediátrica, particularmente na diarreia associada aos antibióticos, na gastroenterite aguda viral (a rotavirus) e na prevenção da dermatite atópica. Outras situações, como a enterocolite necrotizante, poderão beneficiar da administração de probióticos, no contexto de unidades de cuidados intensivos neonatais.

Este livro vem enriquecer a biblioteca dos médicos de medicina geral e familiar a quem é destinado, permitindo uma actualização de conhecimentos e uma actuação mais rigorosa nas situações acima referidas.

Setúbal, 6 de Setembro de 2010

M. Isabelle Cremers

Presidente da Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva

Introdução

António Sousa Guerreiro

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, têm um efeito benéfico na saúde do hospedeiro¹. A literatura científica relacionada com probióticos teve início na primeira década do século XX quando Elie Metchnikoff² publicou “*The prolongation of life: optimistic studies*” tendo associado o aumento da longevidade dos camponeses búlgaros ao consumo regular de bactérias produtoras de ácido láctico existentes no iogurte. Na mesma época, em Paris, foi descrita a existência de um microrganismo em forma de Y (*bifidus*) no intestino de recém-nascidos saudáveis submetidos a amamentação materna, não se tendo verificado o mesmo em crianças com diarreia sob alimentação artificial.

Estas bactérias em forma de Y, as bifidobactérias (ex: *Bifidobacterium infantis*, *lactis* ou *brevis*), conjuntamente com os lactobacilos (ex: *Lactobacillus plantarum 299v*, *Lactobacillus rhamnosus* LGG, *Lactobacillus casei*) e outras bactérias (ex: *E. coli* Nisle 1917, certos tipos de *Streptococcus*) e fungos não patogénicos (em particular, o *Saccharomyces boulardii*), representam os microrganismos mais frequentemente utilizados como probióticos³.

A componente científica, neste âmbito, constitui uma área relativamente recente e em rápida expansão, estando registadas no final de 2009, 5466 publicações na base de dados *Pubmed*, das quais cerca de 30% sob forma de artigos de revisão. Comparativamente, na área dos antibióticos, estavam registadas 506.706 publicações, das quais 8% sob a forma de revisões. Assim, no contexto dos probióticos, verifica-se uma carência evidente de publicações com investigação científica original⁴. Uma ferramenta científica patrocinada pela Danone, denominada *Probiotics Watch*, publicada em Abril (nº 1) e

Julho (nº 2) de 2010⁵, destinada a cientistas e clínicos interessados na investigação sobre probióticos, refere que a Europa é líder neste contexto e que um quarto das publicações mundiais incluem estudos *in vitro*. De entre os probióticos, os lactobacilos são os mais estudados (cerca de $\frac{3}{4}$), predominantemente o *L. plantarum*, enquanto que o grupo das bifidobactérias envolve cerca de $\frac{1}{4}$ dos estudos, em particular o *B. longum*.

Os mecanismos de acção dos probióticos são diversos, sendo de salientar, para além da sua actividade no lume intestinal (1. produção de bacteriocinas; 2. antagonismo de microorganismos patogénicos; 3. neutralização de toxinas), a regulação da resposta inflamatória intestinal através da modulação de mediadores inflamatórios e da resposta imunitária local e sistémica⁶⁻⁷.

De salientar também, que a eficácia de um probiótico depende de diversos factores, tais como: 1. existência de benefício comprovado para o hospedeiro; 2. ausência de toxicidade/patogenicidade; 3. existência de um número adequado de microrganismos viáveis/unidade; 4. capacidade de sobrevivência no intestino bem como de actividade metabólica intraluminal; 5. viabilidade durante o período de armazenamento e utilização³.

Para além destes factores, há a referir outros, dependentes do hospedeiro, como por exemplo, a idade do consumidor, o seu estado de saúde, nomeadamente nas vertentes imunológica e nutricional, bem como o seu *background* genético e os hábitos dietéticos. Os factos demonstram que os probióticos são progressivamente mais conhecidos, frequentemente apreciados, algumas vezes ignorados e mais recentemente, amplamente discutidos. No entanto há múltiplos aspectos ainda desconhecidos/controvertidos, nomeadamente no que respeita à aplicação na clínica (vertentes profilática e terapêutica) dos resultados obtidos *in vitro*. Neste contexto é de realçar a publicação recente de uma série de 5 artigos num suplemento do *Journal of Nutrition*, intitulado *Guidance for Assessing the Probiotics Beneficial Effects: How to fill the Gap*^{4,8-11}.

Bibliografia

1. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001 Ref Type: Report. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
2. Metchnikoff E. The prolongation of life. Optimistic studies. London:Butterworth-Heinemann, 1907.
3. Jiménez MB. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:553-564.
4. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *The Journal of Nutrition* 2010;140:671S-676S.
5. Probiotics Watch Report – probioticswatch_report@danone.com (available on request).
6. Sleator RD. Probiotic therapy – recruiting old friends to fight new foes. *Gut Pathogens* 2010; 2:5 doi:10.1186/1757-4749-2-5.
7. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, *et al.* Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53:1602-1616.
8. Rabot S, Rafter J, Rijkers GT, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: impact of probiotics on digestive system metabolism. *The Journal of Nutrition* 2010;140:677S-689S.
9. Haller D, Antoine J-M, Bengmark S, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *The Journal of Nutrition* 2010;140:690S-697S.
10. Wolvers D, Antoine J-M, Myllyluoma E, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *The Journal of Nutrition* 2010;140:698S-712S.
11. Kalliomaki M, Antoine J-M, Herz U, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *The Journal of Nutrition* 2010;140:713S-721S.

O Projecto Genoma Humano, concluído em 2003, teve por objectivo o mapeamento do genoma humano e a identificação de todos os nucleótidos que o compõem. Coloca-se, no entanto, a seguinte questão: Será que o conhecimento isolado do mapa genético é suficiente para entender o corpo humano tanto na saúde como na doença? Os dados existentes na actualidade permitem afirmar que não.

Com efeito, 90% das células do nosso organismo são microorganismos que se localizam nos tractos digestivo, respiratório e genito-urinário. A grande maioria corresponde a bactérias que se localizam no tracto digestivo distal, as quais vivem em simbiose com o organismo, uma vez que, se por um lado, necessitam para sobreviverem de nutrientes fornecidos pelo hospedeiro (tais como, a saliva e o muco intestinal), por outro lado, são também indispensáveis para o ser vivo que as alberga, uma vez que nele desempenham funções essenciais. Na verdade, para além de protegerem o organismo de agentes patogénicos (conceito clássico), influenciam igualmente a aquisição de nutrientes e regulam o metabolismo energético através de mecanismos que o organismo intrinsecamente não dispõe¹.

No tracto digestivo, a densidade bacteriana aumenta de um modo muito significativo no sentido distal, em particular no intestino delgado distal e no cólon (estômago: 10^1 a 10^3 ufc/ml; duodeno: 10^1 a 10^3 ufc/ml; jejuno/íleon: 10^4 a 10^7 ufc/ml; cólon: 10^{11} a 10^{12} ufc/ml), correspondendo, neste último, a 60% da massa fecal². Devido ao pH ácido do estômago, a colonização bacteriana é relativamente baixa neste órgão, o mesmo acontecendo na parte proximal do intestino delgado, devido ao trânsito rápido do conteúdo luminal e à presença de secreções bílio-pancreáticas. Em adultos saudáveis a microbiota (conjunto de microorganismos que estão normalmente associados a um órgão ou tecido particular) in-

testinal é estável e o número de bactérias anaeróbicas é cerca de 10 a 1000 vezes superior ao das bactérias aeróbicas. Os géneros mais vulgares incluem: 1. Anaeróbicos: *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* e *Eubacterium*; 2. Aeróbicos: *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Klebsiela*³. De um ponto de vista quantitativo, as espécies bacterianas mais importantes são os bacteróides e as bifidobactérias, que no adulto correspondem, respectivamente, a 30 e 25% do total da população de anaeróbios. A relação entre as bactérias anaeróbicas e aeróbicas é inferior no caso das bactérias aderentes à parede, comparativamente às que se localizam no lume intestinal. Assim, a variação da microbiota no tracto digestivo verifica-se não só no sentido longitudinal (proximal-distal) mas também no sentido transversal (parede-lume)².

Esta variação no sentido transversal, demonstra que a comunidade microbiana associada à mucosa é significativamente diferente das comunidades luminal e fecal⁴. Assim, ao considerar que as amostras fecais reflectem adequadamente a composição da microbiota aderente à mucosa está-se muito provavelmente a cometer uma incorrecção^{4,13}. De salientar que embora a maior quantidade de biomassa se situe no lúmen do tracto gastrintestinal, é possível que os microrganismos associados à mucosa sejam os mais importantes para o hospedeiro devido à sua interacção com o GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*)¹⁰.

Esta impressionante carga bacteriana tem um *turnover* de 3 dias e possui uma massa bioactiva semelhante a um órgão humano maior⁵. Assim, temos de aceitar que o nosso corpo é mais microbiano que humano, isto é, associado ao genoma humano existe o genoma microbiano, “o microbioma”, que contém pelo menos cem vezes mais genes que o primeiro⁶.

Recentemente, sob o patrocínio dos Institutos Nacionais de Saúde Norte-Americanos, iniciou-se o projecto intitulado “Projecto do Microbioma Humano” que inclui a identificação de milhares de espécies de bactérias⁷.

De salientar que, embora as bactérias constituam as formas dominantes de vida na Terra, somente foi identificada até ao momento actual

uma fracção muito diminuta, pois esta identificação tem tido por base o exame cultural em laboratório e, provavelmente, a maioria das bactérias não é cultivável⁴. Na verdade, cerca de 70% da microbiota humana não pode ser identificada através da análise microbiológica convencional, a qual se baseia no exame cultural⁸. A título de exemplo, no tracto digestivo distal existem pelo menos 1.800 géneros e entre 15.000 a 36.000 espécies bacterianas distintas⁹. No entanto, actualmente, uma nova abordagem experimental baseada em avanços das tecnologias de biologia molecular, a metagenómica, possibilita a análise genética de populações microbianas complexas sem necessidade de cultura prévia (*gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era*)¹⁰. A metagenómica, no ser humano, compreende o estudo de todos os genes existentes no genoma humano bem como no genoma da microbiota intestinal (microbioma)¹⁰. A sua aplicação ao tracto digestivo, através da análise de amostras fecais e de mucosa intestinal distal obtidas a partir de indivíduos saudáveis, demonstrou a presença de oito divisões bacterianas, sendo de registar que duas, Firmicutes (gram+) e Bacteroidetes (gram -), constituem 60 a 80% do total da comunidade fecal⁴.

Dados recentes¹¹ indicam que 98% de todas as espécies bacterianas se incluem em 4 divisões bacterianas *major*: Firmicutes (64%); Bacteroidetes (23%); Proteobacteria (8%); Actinobacteria (3%), que por sua vez incluem géneros diversos, alguns deles mais representativos. De entre estes, a divisão Firmicutes engloba géneros, tais como, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* e *Enterococcus*, enquanto que a divisão Bacteroidetes integra o género Bacteroides. A divisão Proteobacteria inclui, entre outros, o género *Helicobacter* e a divisão Actinobacteria compreende o género *Bifidobacterium*¹².

Embora a presença destas divisões seja relativamente constante no ser humano, uma nova questão se coloca: O microbioma humano é específico e individual tal qual o genoma humano? Existe em nós uma “impressão digital bacteriana”? Os dados científicos disponíveis apon-

tam indiscutivelmente neste sentido, verificando-se que a variabilidade ocorre principalmente entre espécies e subespécies das divisões *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. No habitat intestinal algumas espécies parecem ser residentes permanentes (componente autóctone), enquanto outras são transitórias (componente alóctone) e veiculadas pelos alimentos. É lógico admitir, tendo em conta o intenso *crosstalk* entre as bactérias e o hospedeiro, que a individualidade genómica possa determinar a individualidade microbiómica. Esta última é bem patente, uma vez que somente 1% das mesmas espécies são partilhadas pelos diferentes seres humanos⁴.

Quando e como se constitui o microbioma? No caso de parto por via vaginal, no momento do nascimento, devido ao contacto com os microorganismos maternos localizados no canal vaginal. Mais tarde, é influenciado por factores, tais como, a dieta, os níveis de higiene e a medicação. Num artigo recentemente publicado, foi estudado o processo de aquisição da microbiota intestinal em 14 crianças, tendo-se verificado que no final do primeiro ano de vida se tinha atingido um padrão essencialmente adulto de diversidade bacteriana¹⁴. Em adultos saudáveis a microbiota intestinal é estável e o número de bactérias anaeróbias é cerca de 10 a 1000 vezes superior ao das bactérias aeróbias. Os dados científicos actualmente existentes apontam indiscutivelmente para que o ser humano deva ser considerado como um superorganismo, em que a doença pode surgir no contexto de um desequilíbrio ecológico. Numa perspectiva gastroenterológica pode-se questionar até que ponto este desequilíbrio pode interferir, por exemplo, na patogenia das doenças inflamatórias intestinais, enquanto que, num contexto mais amplo, se pode colocar o problema do *status* metabólico, nomeadamente no determinismo da obesidade¹⁵. É indispensável mudar o paradigma actual relativamente às bactérias, nomeadamente as existentes na microbiota intestinal. Na verdade, esta é constantemente agredida por fármacos, em particular, os antibióticos, devido ao facto de, por norma, não ser considerada um “órgão virtual” fundamental à preservação da saúde do seu hospedeiro, o corpo humano, com quem evoluiu conjuntamente¹⁶.

Bibliografia

1. Bajzer M, Seeley RJ. Obesity and gut flora. *Nature* 2006;21:444:1009-1010.
2. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports* 2006;7:688-693.
3. O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:274-284.
4. Eckburg PS, Bik EM, Bernstein CN, *et al.* Diversity of the human intestinal microflora. *Science* 2005;308:1635-1638.
5. Jia W, Li H, Zhao L, Nicholson JK. Gut microbiota: a potential new targeting for drug targeting. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:123-129.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, *et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-1919.
7. Turnbaugh PJ, Lay RE, Hamady M, *et al.* The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-810.
8. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol* 2002; 46:535-548.
9. Gill SR, Pop M, Deboy RT, *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-1359.
10. Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:4-10.
11. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:13780-13785.
12. Macfarlane S, Macfarlane GT. Bacterial diversity in the human gut. *Adv Appl Microbiol* 2004;54:261-289.
13. Zoetendal EG, von Wright A, Vilpponen-Salmela L, *et al.* Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:3401-3407.
14. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, *et al.* Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177. Epub 2007 Jun 26.

15. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Research* 2009;16:1-12.
16. Turrone F, Ribbera A, Foroni E, *et al.* Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie van Leeuwenhoek* 2008;94:35-50.

Nesta secção da monografia abordar-se-ão, de um modo não exaustivo, situações clínicas frequentes do âmbito da medicina geral e familiar com repercussão no tubo digestivo. Assim, por exemplo, optou-se por não abordar a doença inflamatória intestinal, nomeadamente, a “pouchite”, a colite ulcerosa, e a doença de crohn, nas suas diferentes fases (indução/remissão), por em nosso entender, não caberem no âmbito da presente monografia.

Assim, abordaremos situações clínicas, tais como a infecção pelo *Helicobacter pylori*, a má absorção de lactose, a diarreia, em particular, a associada aos antibióticos e ao *Clostridium difficile*, a diarreia do viajante e a relacionada com a enterite rádica, e o síndrome do intestino irritável/perturbações funcionais intestinais inespecíficas.

Antes de se abordar especificamente cada uma das entidades acima mencionadas, dever-se-á ter em conta o editorial de Hania Szjaweska publicado no Probiotics Watch, nº2 intitulado *Can we trust meta-analyses on probiotics?* em que a editora refere os problemas e as limitações das meta-análises, em particular, no contexto dos probióticos¹. Na verdade, a tentativa de apresentar os resultados destes últimos de uma forma abrangente (*pooling*) é fortemente contestada, uma vez que, os produtos em estudo, para além de intrinsecamente muito diferentes, são também utilizados em condições heterogéneas, nomeadamente em populações com microbiota intestinal nativa muito diversa².

Bibliografia

1. Probiotics Watch Report - probiotics watch report @danone.com (available on request)
2. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations

Infecção por *Helicobacter pylori*

A utilização de probióticos nesta área tem por base dois objectivos: 1. aumentar a taxa de erradicação, tendo em conta que as taxas actuais com esquemas terapêuticos clássicos são inferiores às observadas no passado devido à emergência crescente de resistências aos antimicrobianos por parte da bactéria; 2. diminuir a percentagem de efeitos secundários resultantes da terapêutica anti-*H. pylori*.

De acordo com a evidência científica actual, não existem dados consistentes acerca da eficácia dos probióticos na optimização da erradicação, parecendo no entanto que a utilização de determinados probióticos pode contribuir para a redução de efeitos secundários¹.

Assim, no momento actual, para além da necessidade de realizar mais estudos científicos bem estruturados, é fundamental que a indicação de erradicação seja correcta e o esquema terapêutico utilizado adequado, tendo sempre presente o papel fundamental da adesão do doente à terapêutica.

Bibliografia

1. Wolvers D, Antoine J-M, Myllyluoma E, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. The Journal of Nutrition 2010;140:690S-697S.

Má absorção de lactose

A lactose, hidrato de carbono predominante no leite, necessita de um enzima intestinal específico, a lactase, para ser desdobrada em dois monossacáridos (glucose e galactose) que são absorvidos no intestino delgado. Em indivíduos com deficiência em lactase, a lactose não absorvida é fermentada pela microbiota autóctona no intestino grosso,

levando à produção de ácidos gordos de cadeia curta e gás (hidrogénio e/ou metano e dióxido de carbono).

A ocorrência de sintomas de intolerância à lactose pode ser influenciada por diversos factores¹⁻³: 1. quantidade de lactose ingerida, 2. actividade “lactásica” e tempo de trânsito do intestino delgado, 3. processamento de lactose no cólon (fermentação da lactose pela microbiota do cólon).

Os probióticos com actividade “lactásica” podem contribuir para a digestão da lactose quando adicionados a alimentos que contém lactose. Apesar da grande variabilidade da actividade “lactásica” (a variabilidade pode ser superior a 100) só alguns estirpes específicas são eficazes: muitos leites fermentados não têm qualquer actividade enzimática, mas o iogurte e o kéfir têm actividade “lactásica”.

O iogurte é definido pelo Codex Alimentarius de 1992 como um produto lácteo fermentado que resulta da fermentação da lactose do leite pelos *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*⁴. Em adição aos efeitos do iogurte relacionados com a produção de β-galactosidase microbiana, o iogurte melhora a digestão de lactose e consequentemente a tolerância a esta última, através do ralentamento do esvaziamento gástrico e do tempo de trânsito oro-cecal⁵⁻⁶. É importante lembrar que os sintomas de intolerância à lactose podem resultar de mecanismos diversos com origem no intestino delgado (reação à carga osmótica) ou no intestino grosso (reação à intensidade da fermentação)⁶. De salientar também, um estudo recente que demonstrou em indivíduos com intolerância à lactose, redução da sintomatologia sem que tivesse havido repercussão, sobre: 1. a actividade “lactásica” endógena na parede do intestino delgado; 2. tempo de trânsito oro-cecal⁷. Neste estudo foi utilizado iogurte (*L. bulgaricus* and *S. thermophilus*) suplementado com uma estirpe probiótica específica, *B. animalis* DN-173010 [aproximadamente 10⁸ unidades formadoras de colónias (CFU) por grama de produto] e *B. longum* (cápsulas contendo 2 x 10⁸ CFU). Este estudo permitiu concluir que é possível tratar a intolerância à lactose com iogurte e probióticos através da modulação da microbiota

do cólon (foram utilizadas técnicas de biologia molecular – FISH).

De salientar que o nº de indivíduos no estudo foi escasso, sendo todos da mesma etnia (chinesa), pelo que estes resultados deverão ser objecto de confirmação posterior, de modo a eventualmente se poder concluir que a modulação do metabolismo no cólon através da suplementação dietética (iogurte+probióticos) pode constituir uma abordagem útil no contexto da intolerância à lactose.

Bibliografia

1. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000;19:165S-175S.
2. Vonk RJ, Priebe MG, Koetse HA, *et al.* Lactose intolerance: analysis of underlying factors. *Eur J Clin Invest* 2010;33:70-75.
3. He T, Priebe MG, Harmsen HJ, *et al.* Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *J Nutr* 2006; 136:58-63.
4. Adolfsson A, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr* 2004;80:245-256.
5. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, *et al.* Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001;73:421S-429S.
6. Rabot S, Rafter J, Rijkers GT, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: impact of probiotics on digestive system metabolism. *The Journal of Nutrition* 2010;140:677S-689S.
7. HE T, Priebe MG, Zhong Y, *et al.* Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *Journal of Applied Microbiology* 2007;1-10. doi:10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x

Diarreia associada a antibióticos e diarreia associada a *Clostridium difficile*

Um efeito secundário frequente da terapêutica antibiótica é diarreia associada aos antibióticos (DAA), definida como uma diarreia de causa inexplicável que ocorre em associação com a administração de antibióticos¹.

Diversas revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) documentam que a maior parte dos probióticos testados se têm mostrado eficazes na redução do risco de DAA, principalmente nos adultos²⁻⁵. Também, alguns dos estudos mais recentes em adultos, ainda não incluídos nas meta-análises, mostram resultados encorajadores na prevenção de DAA⁶⁻⁷.

Pelo contrário, no que respeita à eficácia dos probióticos na prevenção/tratamento da diarreia associada ao *Clostridium difficile*, a evidência científica disponível baseada em 2 revisões sistemáticas publicadas nos últimos cinco anos é fraca ou inconclusiva⁸⁻⁹.

Bibliografia

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-339.
2. D`Sousa AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. BMJ 2002;324:1361-1366.
3. Cremonini F, Di CS, Nista EC, et al. Meta-analysis. The effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1461-1467.
4. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:365-372.
5. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2005;22: 51-56.
6. Wenus G, Goll R, Loken EB, et al. Prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Eur J Clin Nutr 2008;62:299-301.

7. Hickson M, D`Sousa AL, Muthu N, *et al.* Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80-84.
8. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, *et al.* Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile associated diarrhoea: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:167-170.
9. Lewis S. Response to the article: McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-822. *Am J Gastroenterol* 2007;102:201-202.

Diarreia do viajante

Trata-se de uma situação frequente entre os viajantes que se deslocam a países em vias de desenvolvimento, cuja etiologia é habitualmente atribuída a agentes patogénicos bacterianos. Diversos estudos, nomeadamente, randomizados, duplamente cegos, controlados contra placebo, que incluem por exemplo probióticos específicos, tais como, o *Saccharomyces boulardii*¹⁻² ou misturas de probióticos³, descrevem resultados encorajadores. Uma meta-análise recente confirma os resultados anteriores⁴. Contudo a heterogeneidade dos estudos incluídos, no que respeita, a: 1. estirpe probiótica; 2. dose e duração de tratamento; 3. destino de viagem; 4. não identificação dos agentes patogénicos, dificulta de um modo muito significativo o estabelecimento de uma recomendação no que respeita ao uso de probióticos.

Adicionalmente, são muito escassos os estudos que citam dados sobre a estabilidade dos probióticos, a aderência ao tratamento, e/ou recuperação da(s) estirpe(s) utilizada(s) no conteúdo fecal, o que ainda torna mais difícil tirar conclusões sob o ponto de vista terapêutico⁵.

Bibliografia

1. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, *et al.* Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 1997;4:41-43.

- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, *et al.* Prevention of traveller`s diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990;22:53-56.
- Black F, Andersen P, Orskov J, *et al.* Prophylactic efficacy of lactobacilli in traveller`s diarrhea. *Travel Med* 1989;7:333-335.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveller`s diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
- Wolwers D, Antoine J-M, Myllyluoma E, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *The Journal of Nutrition* 2010;140:690S-697S.

Diarreia induzida por radioterapia

Um estudo duplamente cego, controlado contra placebo, em que foram incluídos 409 doentes submetidos a radioterapia adjuvante pós-operatória após cirurgia colo-rectal e ginecológica (1999-2005), demonstrou eficácia de um preparado composto por diversos probióticos, o VSL-3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, e *S. termophilus*) na prevenção da diarreia induzida por radioterapia (dose: 450 bilhões/g de bactérias viáveis liofilizadas, 3x/dia)¹.

Um artigo publicado em 2006 (artigo de revisão e de opinião de membros de um painel de peritos) induziu uma recomendação de tipo C (baseada em alguns estudos positivos mas claramente insuficientes para o estabelecimento de conclusões definitivas)².

Também, de acordo com as guidelines da WGO não existe ainda evidência científica suficiente que, com segurança, permita afirmar a eficácia da mistura probiótica no contexto da enterite rádica³.

Bibliografia

- Delia P, Sansotta G, Donato V, *et al.* Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007; 13:912-915.

2. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJA, *et al.* Recommendations for probiotic use. *J CI in Gastroenterol* 2006;40:275-278.
3. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics, May 2008. www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html.

Síndrome do Intestino Irritável (SII)/Alterações funcionais Intestinais específicas

A etiologia desta síndrome é multifactorial, estando envolvidos diversos mecanismos, tais como, perturbações da motilidade intestinal, proliferação bacteriana no intestino delgado, inflamação microscópica, hipersensibilidade visceral e alterações na comunicação córtex cerebral-intestino¹.

O papel dos probióticos na SII e os seus possíveis mecanismos de acção foram analisados por M Camilleri²⁻³ que concluiu que podem vir a constituir no futuro uma opção terapêutica prometedora. Esta conclusão baseia-se no facto do tratamento com probióticos alterar certos mecanismos considerados responsáveis pela SII, através de: a) redução da produção de gás no cólon de origem bacteriana devido ao aumento do nº de Lactobacilos e Bididobactérias com conseqüente redução do nº de *Clostridia* e *Veillonella*; b) aumento de produção de ácidos gordos de cadeia curta no cólon com a conseqüente melhoria da propulsão no cólon; c) redução da má-absorção de ácidos biliares na SII com predomínio de diarreia, uma vez que os lactobacilos e bifidobactérias são capazes de desconjugar e absorver os ácidos biliares, diminuindo assim o conteúdo luminal em água e muco.

Ainda neste contexto, é de realçar o estudo de O´Mahony e col.⁴ efectuado em cerca de 80 doentes com SII, em que se verificou, após utilização do *B. infantis* 35624, redução significativa da sintomatologia acompanhada de normalização da relação IL-10/IL-12, estando esta alterada em doentes com SII devido à componente inflamatória acima mencionada¹. Os autores referem a necessidade da realização de estudos mais alargados e simultaneamente o aprofundamento da

investigação no âmbito da modulação imunológica/inflamatória na SII. Um estudo de maior dimensão realizado por Whorwell e col.⁵, que incluiu cerca de 360 mulheres com SII, e em que também foi utilizado *B. infantis* 35624, confirmou os resultados anteriores.

Guyonnet e col.⁶ publicaram em 2007 um estudo que incluiu cerca de 270 doentes com SII (predomínio de obstipação: < de 3 dejecções/semana) em que foi utilizado um leite fermentado (iogurte) contendo *Bifidobacterium lactis* DN-173010. Os autores verificaram melhoria de parâmetros gerais de qualidade de vida, da obstipação, bem como de melhoria subjectiva da distensão abdominal (*bloating*). Tendo por base o mesmo leite fermentado suplementado com *Bifidobacterium lactis* DN-173010, Agrawal e col.⁷ num estudo publicado em 2008, efectuado em doentes do sexo feminino, descreveram melhoria de sintomas, tendo comprovado objectivamente: 1. redução da distensão abdominal por pletismografia (*abdominal inductance plethysmography*), técnica que permite medir o perímetro abdominal; 2. aceleração do trânsito gastrointestinal (medição do tempo oro-cecal).

De realçar que, no que respeita a publicações científicas, se verificam para além de constrangimentos de ordem quantitativa (nº de publicações), problemas de ordem qualitativa (metodologia). Neste âmbito, numa meta-análise recentemente publicada⁸, acerca da utilização de probióticos na SII, dos 497 artigos publicados e analisados somente foram seleccionados 14, isto 2.8% do total. O estudo de Guyonnet e col.⁶ acima mencionado está incluído nos 14 artigos seleccionados e, de entre estes, nos quatro reconhecidos como tendo melhor qualidade metodológica.

Os peritos da *Task Force on IBS (Irritable Bowel Syndrome)* do *American College of Gastroenterology*, em documento publicado em 2009, sugerem também a existência de um efeito benéfico dos probióticos, referindo no entanto que a heterogeneidade de espécies, estirpes e doses de probióticos utilizados nos diferentes estudos científicos torna difícil chegar a conclusões acerca da estratégia de sua utilização no contexto do SII⁹.

Para além dos dados anteriormente mencionados, um estudo piloto (aberto, não randomizado) efectuado numa população saudável, isto é, sem doença gastrointestinal conhecida, demonstrou que o consumo diário regular de um leite fermentado (iogurte) contendo *Bifidobacterium lactis* DN-173010 foi benéfico na redução de desconforto digestivo manifestado espontaneamente pelos próprios¹⁰. No entanto, é evidente que são necessários estudos randomizados, controlados, duplamente cegos, para confirmar estes resultados.

Bibliografia

1. Aragon G, Graham DB, Borum M, *et al.* Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology* 2010;6:39-44.
2. Camilleri M. Is there a role for probiotics in irritable bowel syndrome? *Dig Liv Dis* 2006;38:S266-S269.
3. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:264-269.
4. O`Mahony L, McCarthy J, Kelly P, *et al.* *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
5. Whorwell PJ, Altringer L, Motel J, *et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
6. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, *et al.* Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-486.
7. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, *et al.* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:104-114.
8. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani K, *et al.* A systematic review and meta-

analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009; 9:15 doi:10.1186/1471-230X/9/15.

9. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 2009;104:S1-S35.
10. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B, *et al.* Fermented milk containing *Bifidobacterium Lactis* DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study.

O intestino do Recém Nascido (RN) é essencialmente estéril, mas rapidamente vai ser colonizado por bactérias, levando à constituição progressiva da sua microbiota intestinal, a qual atinge um grau de estabilidade, semelhante à do adulto, pelos 2 anos de vida¹.

Até essa idade a flora intestinal vai sofrendo modificações sucessivas que estão dependentes de três factores: tipo de parto, alimentação desde o primeiro dia de vida e uso de antibióticos.

No RN de parto vaginal a colonização intestinal é precoce, e tem origem na flora vaginal e cólica materna, mas também em factores microbianos ambientais. De uma forma geral as primeiras bactérias são anaeróbios facultativos como as enterobactérias (coliformes e enterococos) mas, à medida que vão utilizando o oxigénio do meio intestinal, começa a formar-se uma flora predominante de anaeróbios estritos.

Nos RN amamentados a microbiota é composta fundamentalmente por bifidobactérias e em menor grau por lactobacilos e bacteroides².

Em RN e lactentes alimentados total ou parcialmente por fórmulas a flora é mais complexa, consistindo de coliformes e bacteroides, com diminuição sensível da percentagem de bifidobactérias.

Também o tipo de parto é determinante para o estabelecimento inicial da microbiota intestinal do bebé. Os RN por cesariana apresentam uma colonização mais tardia para bifidobactérias e *Bacteroides fragilis* e um aumento de *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*³.

Num e noutro grupo a diversificação alimentar leva a uma modificação apreciável da flora, com o aumento de microorganismos anaeróbios do tipo *Bacteroides*, *Veillonella* e *Fusobacterium*, bem como outros não cultiváveis, constituindo um conjunto de 10^{10} - 10^{12} células procariontas, compreendendo cerca de 500 espécies, das quais 30-40 são larga-

mente predominantes (representando 99% do total).

Esta microbiota intestinal que se vai estabelecendo pode ser também alterada pelo uso de antibióticos (frequente na idade pediátrica) com redução de bifidobactérias e lactobacilos e aumento das espécies de *Clostridium*⁴.

Nas últimas décadas tem sido reconhecido o papel benéfico desta microflora na saúde do RN e do lactente, quer em termos imediatos, quer mais tardios, através de três mecanismos:

- Efeito antimicrobiano para com espécies patogénicas, através da síntese de substâncias inibidoras ou letais para essas espécies ou competindo directamente com aquelas, quer pelos mesmos substratos alimentares, quer pelos locais de adesão à membrana dos enterocitos⁵.

- Efeitos metabólicos, nomeadamente, fermentando a lactose não digerida no intestino proximal, levando entre outros produtos, à síntese de ácidos gordos voláteis de cadeia curta, utilizados como substrato energético pelas células do hospedeiro.

- Efeito de modulação imunológica a nível do tracto intestinal, mas com repercussões sistémicas, activando a síntese local de IG A, favorecendo a manutenção de uma barreira intestinal mais resistente à passagem de macromoléculas ou à translocação bacteriana.

Por outro lado, no RN, a constituição desta microbiota parece influenciar a aquisição de mecanismos de tolerância a antigénios alimentares, em detrimento de reacções do tipo alérgico⁶⁻⁷.

Este conjunto de efeitos positivos induzido pela microflora intestinal do bebé, principalmente quando constituída em condições ideais (parto vaginal seguido de amamentação), tem levado a que se procure intervir através da administração de probióticos dos géneros *Lactobacilos* ou *Bifidobacteria*, em circunstâncias de risco para a formação de uma flora menos satisfatória: RN de cesariana, RN não amamentados ou parcialmente amamentados, prematuros sujeitos a manobras invasivas em meio hospitalar e a tratamentos com antibióticos de largo espectro. Esta administração tem sido obtida através da adição directa de um

ou de uma mistura de probióticos ou, na maioria dos casos, através da suplementação de fórmulas infantis com esses microrganismos.

O uso de probióticos em Pediatria deve no entanto ser condicionado por dois tipos de preocupações: segurança e eficácia.

A segurança contempla problemas imediatos ou efeitos mais tardios.

Nos problemas imediatos destaca-se o hipotético risco de infecção sistémica causada por esses probióticos, no contexto da sua administração a RN, nomeadamente prematuros, em que a imunidade se encontra fisiologicamente diminuída.

Contempla ainda a possibilidade de transmissão, via plasmídeos, de genes de resistência a antibióticos a bactérias patogénicas do tracto intestinal.

Quanto a questões de segurança mais a longo prazo, coloca-se a tónica na eventual repercussão dessa administração precoce no crescimento, a resposta imune e possibilidade de ocorrerem efeitos metabólicos deletérios.

Até agora os estudos efectuados com o uso de suplementos ou fórmulas contendo probióticos, mesmo em RN prematuros, tem demonstrado um perfil de segurança excelente (mais de 70 estudos envolvendo um numero superior a 4000 crianças)⁸⁻⁹.

Há no entanto evidência de translocação bacteriana e infecção por *Lactobacilos* e *Saccharomyces boulardii*, após administração destes em prematuros imunocomprometidos, mas não há referência a nenhum episódio de bacteriémia após o uso de bifidobactérias¹⁰⁻¹¹.

Por outro lado, e até ao momento, não foi demonstrada a transmissão a outras espécies ou estirpes bacterianas de genes de resistência aos antibióticos¹².

No médio prazo os estudos efectuados com lactentes alimentados com fórmulas suplementadas com probióticos não demonstraram qualquer alteração do crescimento ou no perfil metabólico, e também no que

respeita à modulação imunológica, não tem havido comunicação de complicações e, apesar dos resultados das meta-análises não serem ainda totalmente conclusivos, vários estudos (sobretudo de origem finlandesa) demonstraram vantagens com o uso precoce de probióticos na redução de algumas formas de atopia (mais concretamente a dermatite atópica) e na melhor resposta imunológica a infecções respiratórias¹³⁻¹⁵.

No que respeita ao aspecto da eficácia, o uso de probióticos em Pediatria tem sido estudado para avaliar efeitos gastrintestinais e extra-digestivos (neste último caso ligado à modulação da imunidade através de estudos incidindo na possível protecção de doenças infecciosas comuns nas crianças, ao nível do tracto respiratório, ou trabalhos que concernem a prevenção da doença alérgica, em ambos os casos fora do âmbito desta monografia).

Os estudos relativos ao efeito dos probióticos nas doenças do aparelho gastrintestinal demonstram uma eficácia moderada na redução de um dia do tempo de duração das gastroenterites agudas (GEA) virais (principalmente a rotavírus) e que é estirpe dependente e dose dependente ($> 10^{10}$ unidades formadoras de colónias) tanto mais eficaz quanto a toma dos probióticos for precoce no decurso da doença.

O grupo de trabalho da European Society for Pediatric Gastroenterology , Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) e da European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) em documento publicado¹⁶ afirma que probióticos, com evidencia clínica comprovada, podem ser usados como adjuvante do tratamento da Gastroenterite aguda viral nas crianças. Estão neste grupo os *Lactobacillus rhamnosus GG* e o *Sacharomyces boulardii*.

Os efeitos benéficos dos probióticos não foram no entanto encontrados na diarreia bacteriana invasiva.

Na prevenção da diarreia ligada aos antibióticos, revisões sistemáticas recentes demonstram eficácia dos probióticos na redução da diarreia associada aos antibióticos, que pode afectar entre 11-40% das

crianças durante ou imediatamente após a administração destes¹⁷. Aqui, também o efeito depende do tipo de probióticos escolhidos, destacando-se os *Lactobacillus rhamnosus* GG e o *Sacharomyces boulardii*. No entanto não há estudos randomizados com controlo, na idade pediátrica, que apontem a eficácia do uso de probióticos na prevenção da diarreia causada pelo *Clostridium difficile*, quando da toma de anti-bióticos de largo espectro.

Os estudos na indução da remissão ou na manutenção da Doença Inflamatória Intestinal na idade pediátrica ou na erradicação do *Helicobacter pylori* são ainda escassos e com um número insuficiente de casos para se poderem tirar conclusões¹⁸.

Uma área de especial interesse no campo pediátrico é o da prevenção da Enterocolite Necrotizante (NEC).

Esta, é a mais comum das situações de emergência intestinal no RN com uma incidência de 1-3/1000 nascimentos.

Caracteriza-se por isquémia intestinal e colonização por bactérias intestinais patogénicas, coincidindo com o início da alimentação entérica, levando a necrose intestinal e perfuração, em cerca de um terço dos casos.

São factores de risco, a prematuridade (sobretudo abaixo das 33 semanas) e o baixo peso ao nascer, principalmente o extremo baixo peso (inferior a 1.500g).

Em cerca de 20-40 % dos casos pode ser necessária cirurgia e a mortalidade situa-se entre 10-30 % de todos os casos.

O racional do uso dos probióticos na prevenção da NEC assenta em três vertentes: competição e inibição da colonização intestinal por espécies patogénicas, maturação da barreira intestinal com redução da permeabilidade evitando a translocação bacteriana luminal e aumento da produção de substâncias com acção antimicrobiana local (IG A secretória, citoquinas).

Os modelos animais têm confirmado a validade destas assunções.

Os estudos em humanos (sobretudo RN pré-termo) foram recentemente revistos e num total de cinco estudos seleccionados, estavam compre-

endidos 1267 RN¹⁹.

Apesar da falta de uniformidade dos referidos trabalhos, especialmente quanto ao tipo de probióticos (na maioria lactobacilos e bifidobactérias, mas também *Saccharomyces boulardii* e *Streptococcus thermophilus*) e quanto à dosagem empregue (nunca inferior a 10⁹ CFU/dia) há um efeito benéfico na prevenção da NEC mas o efeito depende da incidência habitual de NEC nas unidades de cuidados intensivos neonatais, sendo o efeito não apreciável naquelas com baixa incidência desta patologia.

Um outro estudo mais recente, realizado em 2008 em Taiwan, mostra benefícios estatisticamente significativos no uso de uma mistura de *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus acidophilus* na prevenção da incidência (estádio de Bell igual ou superior a 2) ou mortalidade por NEC²⁰.

Como conclusão, o uso de probióticos na idade pediátrica, isolados ou em associação, directamente ou adicionados a produtos alimentares, pode considerar-se globalmente seguro e promissor, com eficácia comprovada (ainda que os efeitos não sejam espectaculares) em várias situações: GEA a rotavírus, diarreia associada aos antibióticos, prevenção da NEC nas unidades de cuidados intensivos neonatais, prevenção da dermatite atópica. Novos estudos metodologicamente correctos, serão bem vindos para confirmar ou infirmar estas tendências, sugerir novos campos de aplicação e reafirmar o perfil de segurança destes produtos.

No entanto, e porque estamos a falar de uma idade em que muitas vezes os efeitos deletérios de intervenções precoces só se tornam óbvios bastante mais tarde, convém não perder de vista as recomendações prudentes do comité de nutrição da ESPGHAN em relação à suplementação de alimentos infantis com probióticos²¹. “O comité recomenda que, quando se adicionarem probióticos a produtos dietéticos para lactentes, só sejam utilizadas: 1. estirpes bacterianas para as quais a identidade e estabilidade genética foram demonstradas por métodos culturais e moleculares; 2: estirpes consideradas seguras.” “Cada estirpe a usar deve ser avaliada num espectro de doses indicadas para

uso humano, devendo ser definida a dose mínima que garanta uma eficácia óptima”

Bibliografia

1. Parracho H, Mc Cartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007;66:405-411.
2. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, *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* 2000;30:61-67.
3. Penders J, Thijs C, Vink C, *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-521.
4. Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract* 2007;22:174-182.
5. Servin AL. Antagonistic activities of Lactobacilli and Bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004;28:405-440.
6. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, *et al.* Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444S-450S.
7. MacDonald TT, Gordon JN. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:401-408.
8. Saavedra JM. Use of probiotics in Pediatrics: rationale, mechanisms of action and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:351-365.
9. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, *et al.* Safety of probiotics that contain Lactobacilli or Bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003;36:775-780.
10. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, *et al.* Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-181.
11. Hannequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, *et al.* Possible roles of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:16-20.
12. Tynkkynen S, Singh KV, Varmanen P. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to Enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol* 1998; 41:195-204.
13. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, *et al.* Long-term consumption of infant

formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:261-267.

14. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, *et al.* Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic treatment: randomized, double-blind, placebo – controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:8-12.
15. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, *et al.* Probiotics and prevention of atopic disease: 4 year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-1871.
16. Guarino A, Albano F, Ashkenasi S, *et al.* European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-621.
17. Johnston BC, Supina AI, Ospina M, *et al.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004827.
18. Szaweska H, Mala S, Mrukowick J, *et al.* Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-475.
19. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight : a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614-1620.
20. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, *et al.* Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
21. Agostoni C, Axelson I, Braegger C, *et al.* Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:365-374.

