

Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children

Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças

Yvan Vandenas¹, Genevieve Veereman-Wauters¹, Elisabeth De Greef²,
Stefaan Peeters³, Ann Casteels⁴, Tania Mahler⁵, Thierry Devreker², Bruno Hauser²

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto do uso de probióticos e prebióticos na saúde das crianças.

Fontes dos dados: Foram pesquisados os bancos de dados MEDLINE e LILACS, selecionando-se artigos relevantes em inglês e francês.

Síntese dos dados: O leite humano é rico em oligossacarídeos prebióticos e pode conter probióticos. Não existem dados sugerindo que a adição de probióticos a fórmulas para lactentes possa ser prejudicial, mas as evidências de sua eficácia são insuficientes para que seja recomendada. Visto que dados sugerem que a adição de oligossacarídeos prebióticos específicos pode reduzir infecções e atopia em lactentes saudáveis, sua adição parece razoável. Os benefícios a longo prazo dos pro e prebióticos para o sistema imunológico em desenvolvimento ainda precisam ser comprovados. Probióticos selecionados reduzem a duração da diarreia infecciosa em 1 dia, mas faltam evidências quanto à prevenção, exceto na diarreia associada a antibióticos. Alguns probióticos específicos previnem a enterocolite necrosante, e outros micro-organismos podem ser benéficos nos casos de gastrite por *Helicobacter pylori* e de cólica do lactente. Não há evidências suficientes para recomendar o uso de probióticos na prevenção e no tratamento da dermatite atópica. A utilização de probióticos nos casos de constipação, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e infecções extraintestinais requer mais estudos.

Conclusões: A duração da administração, a dosagem microbiana e as espécies utilizadas necessitam de maior validação, tanto para probióticos quanto para prebióticos. Alegações de saúde injustificadas são uma grande ameaça ao conceito de pro e prebióticos.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):292-300: Flora gastrointestinal, microbiota intestinal, oligossacarídeo, prebióticos, probióticos.

Introdução

O aleitamento materno exclusivo durante ao menos os primeiros 4 meses de vida é a forma preferencial de alimentação de lactentes. Visto que isso não é possível de ser alcançado em todos os lactentes, a alimentação com fórmula

Abstract

Objective: To evaluate the impact of probiotics and prebiotics on the health of children.

Sources: MEDLINE and LILACS were searched for relevant English and French-language articles.

Summary of the findings: Human milk is rich in prebiotic oligosaccharides and may contain some probiotics. No data suggest that addition of probiotics to infant formula may be harmful, but evidence of its efficacy is insufficient for its recommendation. Since data suggest that addition of specific prebiotic oligosaccharides may reduce infections and atopy in healthy infants, their addition to infant formula seems reasonable. Long-term health benefits of pro- and prebiotics on the developing immune system remain to be proven. Selected probiotics reduce the duration of infectious diarrhea by 1 day, but evidence in prevention is lacking, except in antibiotic-associated diarrhea. Some specific probiotics prevent necrotizing enterocolitis, and other microorganisms may be beneficial in *Helicobacter pylori* gastritis and in infantile colic. Evidence is insufficient to recommend probiotics in prevention and treatment of atopic dermatitis. The use of probiotics in constipation, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and extra-intestinal infections requires more studies.

Conclusions: Duration of administration, microbial dosage, and species used need further validation for both pro- and prebiotics. Unjustified health claims are a major threat for the pro- and prebiotic concept.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):292-300: Gastrointestinal flora, intestinal microbiota, oligosaccharide, prebiotic, probiotic.

artificial é uma alternativa, ou seja, uma segunda opção para alimentar os lactentes. O aleitamento materno exclusivo, e não a composição do leite, deve ser considerado o padrão-ouro ou a referência. Portanto, todo método alternativo de

1. MD, PhD. Universitair Kinderziekenhuis Brussel, Bruxelas, Bélgica.
2. MD. Universitair Kinderziekenhuis Brussel, Bruxelas, Bélgica.
3. MS. Aalsters Stedelijk Ziekenhuis, Aalst, Bélgica.
4. MS. Portaels Ziekenhuis, Vilvoorde, Bélgica.
5. MD. Universitair Kinderziekenhuis Brussel, Bruxelas, Bélgica. Paediatrics, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerp, Bélgica.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Vandenas Y, Veereman-Wauters G, De Greef E, Peeters S, Casteels A, Mahler T, et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):292-300.

Artigo submetido em 02.02.11, aceito em 16.03.11.

doi:10.2223/JPED.2103

alimentação deveria ter o objetivo de mimetizar, da forma mais próxima possível, os efeitos do leite materno no bebê. Existem muitos componentes imunológicos no leite materno, mas os oligossacarídeos prebióticos e os recentemente descobertos probióticos estão entre os mais importantes. Embora a literatura comparando os efeitos do leite materno aos do aleitamento artificial seja limitada, todos os estudos dão provas dos benefícios do aleitamento materno para a saúde. Lactentes alimentados com leite materno e com fórmulas diferem quanto ao crescimento físico e ao desenvolvimento cognitivo, emocional e social. Os custos com a saúde dos bebês alimentados com fórmulas são muito mais elevados do que os dos bebês alimentados com aleitamento materno¹. As doenças pediátricas para as quais a Agency for Healthcare Research and Quality relatou razões de risco que favorecem o aleitamento materno são: enterocolite necrosante (ECN), otite média, gastroenterite, infecção respiratória baixa, dermatite atópica, síndrome da morte súbita do lactente, asma, leucemia, diabetes melito tipo 1 e obesidade infantil¹. Os primeiros anos de vida são um período vulnerável, durante o qual o sistema imunológico imaturo da criança ainda está se desenvolvendo e amadurecendo. Uma criança com episódios frequentes de infecção não aproveitará todos os benefícios dessa janela de oportunidade e não desenvolverá todo o seu potencial.

Leite materno e aleitamento artificial

A composição do leite materno é um processo muito dinâmico, e se modifica de acordo com a região onde a mãe vive, a duração do aleitamento, o momento do dia, e até mesmo durante uma única amamentação. Nunca será possível mimetizar esse processo dinâmico. A composição de macro e micronutrientes do leite de vaca difere consideravelmente da composição do leite materno. A quantidade e a qualidade de proteínas, carboidratos e lipídeos são diferentes. Além disso, uma das diferenças marcantes é a significativa quantidade de oligossacarídeos prebióticos no leite materno (o terceiro componente mais importante, depois de carboidratos e lipídeos) e a virtual ausência desses oligossacarídeos no leite animal^{2,3}. A quantidade e a qualidade dos oligossacarídeos no leite materno é um processo dinâmico, assim como ocorre com todos os outros constituintes. Foram identificados mais de 130 oligossacarídeos diferentes no leite materno⁴.

Flora gastrointestinal

A relevância da composição e da função da flora gastrointestinal (GI) foi negligenciada durante muito tempo. A flora GI, ou microbiota GI, de um adulto consiste em mais de 1.000 espécies⁵. Microbiota se refere a uma população de organismos microscópicos que habitam um órgão do corpo ou uma parte do corpo de uma pessoa⁶. Microbioma humano se refere a uma única população inteira de micro-organismos, e os seus elementos genéticos completos, que habitam o corpo de um indivíduo⁶. Um adulto possui um trilhão de bactérias no intestino, ou seja, 10 a 100 vezes mais bactérias do que suas próprias células humanas. Porém, no nascimento, o trato GI é estéril. A presença de bactérias no intestino é obrigatória

para o desenvolvimento de diversas funções do trato GI. Se os animais viverem em um ambiente estéril, o movimento de peristalse não se desenvolve adequadamente. Em outras palavras, na ausência de flora intestinal, a função motora do intestino é comprometida. As bactérias são necessárias para o desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino. Muitas vezes, se ignora o fato de que o intestino contém 60-70% de todas as células imunológicas que um ser humano possui⁷.

Devido a diferenças na composição entre o leite humano e a fórmula padrão para lactentes, agora há um amplo consenso de que a composição da flora GI difere consideravelmente nos lactentes alimentados com leite materno e naqueles alimentados com fórmulas⁸, embora também exista literatura concluindo que bebês alimentados com leite materno e com leite artificial apresentam contagens semelhantes de bifidobactérias⁹⁻¹².

Apesar de as bifidobactérias serem as bactérias mais prevalentes na flora GI em ambos os grupos, sua quantidade é significativamente maior nos lactentes alimentados com leite materno do que nos alimentados com fórmulas⁸. Já em 1906, Tissier observou que a colonização fecal importante por bifidobactérias tinha ação protetora contra a possibilidade do desenvolvimento de diarreia. A quantidade de *Escherichia coli* e bacteroides é significativamente maior nos lactentes alimentados com fórmulas do que naqueles alimentados com leite materno. Os lactentes alimentados com fórmulas apresentam uma flora mais semelhante à do "tipo adulto". Depois do desmame (introdução de alimentos sólidos), a flora se torna mais complexa tanto nos lactentes alimentados com leite materno quanto naqueles alimentados com fórmulas.

As bifidobactérias são o constituinte mais importante da flora ativa dominante⁸. Os lactobacilos são parte da flora subdominante, e estão sob o controle da flora dominante. As alterações alimentares e ambientais formam a flora transitória, que é exógena e não coloniza o trato GI. Os lactobacilos e as bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e/ou nocivas, estimulam as funções imunológicas, auxiliam na digestão e/ou absorção dos ingredientes e minerais dos alimentos, e contribuem para a síntese de vitaminas.

A idade gestacional do lactente ao nascer, o tipo de parto (parto vaginal *versus* parto cesariano) e a dieta parecem ter efeitos significativos sobre a microbiota intestinal^{6,13}. Quando os lactentes nascem por cesariana, não ingerem a flora vaginal e intestinal da mãe. O tipo de parto, os alimentos esterilizados, a diminuição do consumo de alimentos naturalmente fermentados, o aumento das medidas de higiene, a vida urbana, o aumento do uso de antibióticos e muitos outros fatores diminuem a exposição da mucosa GI a micróbios, o que resulta em alteração na microbiota intestinal¹³.

De que maneira a consumo dietético pode alterar a flora intestinal?

A composição da microflora intestinal não se altera significativamente após a primeira infância. A composição da flora fecal nas crianças mais velhas e nos adultos é menos

variável, e não é tão dependente da dieta. No entanto, durante a primeira infância, a dieta tem um papel fundamental no desenvolvimento da microbiota intestinal. A presença abundante de oligossacarídeos prebióticos no leite materno e sua virtual ausência no leite de vaca são os principais determinantes para explicar as diferenças na microbiota intestinal dos lactentes. A qualidade e a quantidade de peptídeos¹⁴ e de lactose¹⁵ também são fatores bifidogênicos. Durante os primeiros dias ou semanas de vida, a lactase ainda não está completamente desenvolvida¹⁶. Portanto, a lactose não digerida chega ao cólon, onde é fermentada e tem efeito bifidogênico.

O conceito prebióticos significa que ingredientes alimentares não digeríveis são adicionados ao consumo dietético para afetar benéficamente o hospedeiro, por meio do estímulo seletivo do crescimento e/ou da atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon que possam melhorar a saúde do hospedeiro. Os prebióticos não são digeridos no intestino delgado, e devem ser seletivamente fermentados no cólon. Os prebióticos são encontrados geralmente na forma de oligossacarídeos, que podem ocorrer naturalmente, mas também podem ser adicionados a alimentos, bebidas e fórmulas para lactentes como suplementos dietéticos. Embora os nucleotídeos dietéticos não correspondam à definição exata de prebiótico, agem de forma semelhante aos prebióticos, e apresentam propriedades imunomoduladoras e biológicas que atuam diretamente no intestino¹⁷.

Entre muitos possíveis oligossacarídeos prebióticos, os mais conhecidos são os galato-oligossacarídeos (GOS) e os fruto-oligossacarídeos (FOS). GOS são oligossacarídeos de cadeia curta, resultando em fermentação no ceco e no cólon direito, são produtos derivados da hidrólise da lactose, e apresentam menor incidência de efeitos colaterais tais como produção de gases e distensão abdominal. FOS são oligossacarídeos de cadeia longa, resultando em fermentação ao longo de todo o cólon, e são derivados dos carboidratos naturais presentes em muitas plantas como alcachofra, alho poró, chicória, trigo e banana. Uma mistura de FOS e GOS promove o crescimento de bactérias saudáveis, e torna a composição da flora GI dos lactentes alimentados com fórmulas mais próxima à dos lactentes alimentados com leite materno¹⁸⁻²⁰. Também foi demonstrado que uma mistura específica de FOS/GOS aumenta a secreção fecal de IgA²⁰.

Outra possibilidade é adicionar probióticos, micro-organismos vivos, aos alimentos, ou administrá-los como suplementos alimentares, ou mesmo como medicamentos. Probióticos são micro-organismos não patogênicos que resistem à digestão normal para chegarem vivos ao cólon, e que, quando consumidos em quantidades adequadas, têm um efeito positivo sobre a saúde do hospedeiro. Os micro-organismos probióticos são tipicamente membros dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. No entanto, leveduras como o *Saccharomyces boulardii* também são micro-organismos probióticos. Um probiótico é um subproduto metabólico gerado por micro-organismos probióticos que tem influência sobre as funções biológicas do hospedeiro²¹.

Os prebióticos alteram a flora intestinal do hospedeiro; os probióticos, por sua vez, são cepas específicas de micro-organismos adicionadas como suplemento, e pertencem à

flora transitória. O equilíbrio saudável da flora intestinal é constantemente desafiado por muitos elementos, tais como fatores ambientais (por exemplo, idade e estresse), doenças (por exemplo, gastroenterite infecciosa), medicamentos (por exemplo, antibióticos e antiácidos), e muitos outros fatores. Assim como ocorre com os antibióticos, o uso e a eficácia de pre e probióticos necessitam do apoio da medicina baseada em evidências.

Prevenção com pre e probióticos

Quanto mais tempo o lactente for alimentado com leite materno, e quanto mais tempo esse aleitamento for exclusivo, melhor será a proteção contra doenças infecciosas como a gastroenterite. A promoção do aleitamento materno exclusivo deve ser endossada ao máximo. Recentemente, a composição da segunda opção para alimentar o lactente, a fórmula baseada em leite de vaca, foi adaptada para melhor mimetizar o desenvolvimento imunológico dos lactentes alimentados com leite materno. Para recriar os benefícios do aleitamento materno, foram adicionados oligossacarídeos probióticos e/ou prebióticos às fórmulas para lactentes. O estudo de Weizman et al. ilustra a especificidade de cepas utilizadas para essa finalidade: o *Lactobacillus reuteri* trouxe maiores benefícios para a saúde do que o *Bifidobacterium* BB12²². Comparado ao grupo que recebeu *B. BB12*, o grupo que recebeu *L. reuteri* apresentou uma redução no número de contatos para atendimento de saúde, de faltas na creche, de episódios febris, de episódios diarreicos e de prescrições de antibióticos, além de apresentar uma redução na duração da diarreia²². Três grandes ensaios controlados randomizados (ECRs) fornecem evidências de um efeito modesto, estatisticamente significativo mas de importância clínica discutível, de algumas cepas probióticas (*Lactobacillus casei* GG, *L. reuteri* e *Bifidobacterium lactis*) na prevenção da diarreia adquirida na comunidade²³. Resultados de ECRs publicados posteriormente indicaram que a administração de probióticos trouxe um benefício modesto na prevenção de infecções agudas do trato GI em lactentes e crianças saudáveis⁶. Com um número necessário para tratar entre 7 e 15 para gastroenterite, e de 30 para infecções do trato respiratório, o *L. casei* GG reduz infecções hospitalares²⁴⁻²⁶. A maioria dos estudos foi realizada em creches. As cepas probióticas utilizadas incluem *L. casei* GG, *Streptococcus thermophilus*, *B. lactis* e *L. reuteri*, misturadas ao leite ou à fórmula para lactentes, ou oferecidas como suplemento oral⁶. No entanto, até o momento, os dados disponíveis não apoiam o uso rotineiro de probióticos para prevenir diarreia adquirida na creche⁶. Em comparação ao placebo, a suplementação alimentar diária com probióticos tanto de uma única cepa (*Lactobacillus acidophilus* NCFM) como de duas cepas (*L. acidophilus* NCFM combinado com *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* Bi-07) por 6 meses reduz os casos de febre, rinorreia e tosse, e também a incidência da prescrição de antibióticos e o número de dias perdidos na escola por doença em crianças com idade entre 3 e 5 anos²⁷. Saran et al. demonstraram que alimentar lactentes indianos com leite fermentado durante 6 meses resultou em um ganho de peso significativamente maior e uma redução de 50% nos casos de diarreia infecciosa²⁸. Leite fortificado com

Bifidobacterium lactis HN019 e GOS resultou em um melhor estado de ferro, embora ambos os grupos tenham recebido dietas isocalóricas com uma fórmula controle que possuía o mesmo conteúdo de ferro²⁹. Em um ensaio randomizado, prospectivo e duplo-cego em 3.758 crianças com idade entre 1 e 5 anos que viviam em uma favela de Calcutá (Índia), foi analisado o benefício para a saúde do consumo diário de uma bebida probiótica com *Lactobacillus casei* cepa Shirota ou de uma bebida nutritiva durante 12 semanas, com um acompanhamento de mais 12 semanas sem o consumo de nenhum produto utilizado no estudo. Os resultados revelaram uma diminuição de 14% nos episódios de diarreia³⁰.

Na prevenção da diarreia associada a antibióticos (DAA), metanálises dos resultados de ECRs publicados fornecem evidências da eficácia de várias cepas probióticas, entre elas o *S. boulardii*³¹⁻³⁵. Aproximadamente um em cada sete casos de DAA foi prevenido pelo uso de um probiótico³¹. De acordo com uma revisão recente, a administração de lactobacilos reduz a DAA em adultos, mas não em crianças³². Uma revisão Cochrane de 2007 concluiu que não havia evidências suficientes para recomendar probióticos na prevenção da DAA, porque não houve benefício estatístico, de acordo com a análise de intenção de tratar³⁶.

Um número limitado de dados sugere que probióticos reduzem a incidência de dermatite atópica. Esse efeito é duradouro, resultando na redução da incidência de dermatite atópica até mesmo aos 7 anos de idade, com uma intervenção que teve início na gravidez e terminou aos 6 meses de idade³⁷. As evidências na prevenção da doença atópica são limitadas a cepas selecionadas^{38,39}. Como uma revisão de Prescott & Björkstén e a revisão Cochrane de 2007 haviam concluído, apesar dos resultados encorajadores de alguns estudos, não existem evidências suficientes para recomendar a suplementação rotineira de probióticos, tanto para mulheres grávidas quanto para lactentes, com o intuito de prevenir doenças atópicas na infância^{40,41}. Van der Aa et al.⁴² revisaram sete ECRs sobre prevenção da dermatite atópica (e 12 sobre tratamento) e descobriram que os resultados desses ensaios são conflitantes. Os autores concluíram que não há evidências suficientes para apoiar o uso de pro, pre ou simbióticos na prevenção ou no tratamento da dermatite atópica em crianças⁴². As explicações para os diferentes resultados dos estudos incluem fatores relacionados ao hospedeiro, como susceptibilidade genética, fatores ambientais, como região geográfica e dieta, e variáveis relacionadas ao estudo, incluindo-se cepas probióticas e doses utilizadas^{40,43}.

Diversas cepas probióticas reduzem o risco de ECN⁴⁴. Embora os primeiros artigos sobre a redução da incidência de ECN relacionada a cepas probióticas datem de apenas 12 anos atrás⁴⁵, a literatura sobre o tema explodiu recentemente. Os dados antigos e os mais novos relatam que a administração de lactobacilos e bifidobactérias reduz a incidência de ECN, especialmente em unidades hospitalares com uma alta incidência dessa condição^{45,46}. No entanto, conforme cresce o número de estudos, também são publicados dados negativos (com *L. GG*)⁴⁷. O número necessário para tratar para prevenir um caso de ECN é superior a 20^{48,49}. O aumento na motilidade intestinal pode ser um dos mecanismos de ação para prevenir a ECN⁴⁵. Foi recentemente demonstrado

que o *L. reuteri* melhora o esvaziamento gástrico e reduz a regurgitação em recém-nascidos e lactentes^{50,51}.

Estima-se que aproximadamente 40-70% das crianças e adultos que sofrem de doença inflamatória intestinal façam uso rotineiro de medicinas alternativas, incluindo probióticos, como terapia complementar ou de reposição⁵². Embora a base experimental para a esperada eficácia clínica dos probióticos nos casos de doença inflamatória intestinal seja muito convincente, as evidências clínicas dos benefícios dos probióticos não são convincentes na doença de Crohn, tanto em adultos quanto em crianças⁵³. Descobriu-se que, na colite ulcerativa, vários produtos probióticos, especialmente o VSL#3 (uma mistura altamente concentrada de sete cepas), foram eficazes como terapia adjuvante, tanto para induzir quanto para manter a remissão⁵³. A literatura recente sugeriu uma redução no relapso da colite ulcerativa com o uso de VSL#3 em crianças⁵⁴.

Existem algumas evidências de que alguns lactobacilos previnem infecções recorrentes do trato urinário em mulheres. No entanto, não existem dados em crianças. O mesmo acontece com a vulvovaginite recorrente. Foram encontrados também alguns relatos sobre probióticos em otite média e asma.

Muitas das informações relativas a oligossacarídeos prebióticos são resultado de estudos com misturas específicas de FOS/GOS. Esses oligossacarídeos levam a flora GI a se desenvolver de forma mais próxima à da flora dos lactentes alimentados com leite materno. Se oligossacarídeos prebióticos forem adicionados às formulas, a consistência das fezes e a frequência da evacuação são semelhantes em lactentes alimentados com leite materno e com fórmulas. Oligossacarídeos neutros e ácidos em lactentes prematuros reduzem infecções graves nessa população de alto risco⁵⁵. Moro et al. demonstraram que uma mistura prebiótica resulta em uma diminuição da dermatite atópica, e puderam relacionar esse achado ao número de bifidobactérias⁵⁶. Em um estudo semelhante, foi demonstrada uma redução de infecções não apenas durante o período da intervenção (6 meses), mas que persistiu até os 2 anos de idade^{57,58}. Outro grupo confirmou esses dados em um estudo semelhante, com um acompanhamento até os 12 meses de idade⁵⁹. Níveis mais elevados de IgA secretora nas fezes são avaliados em relação à presença de FOS/GOS na fórmula⁶⁰. No entanto, os parâmetros imunológicos não foram diferentes nas semanas 8 e 26 em lactentes alimentados com leite materno ou com fórmulas, com ou sem prebióticos GOS/FOS⁶¹.

Em um ECR de base comunitária, crianças de 1-3 anos de idade foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos que receberam ou um leite utilizado como controle (n = 312) ou o mesmo leite fortificado com 2,4 g/dia de oligossacarídeos prebióticos e 1,9x10⁷ unidades formadoras de colônias/dia de *B. lactis* HN019 (n = 312)⁶². Foi realizada vigilância doméstica duas vezes por semana para obter informações sobre o cumprimento do plano do ensaio e sobre morbidade. Em geral, o uso dos prebióticos e dos probióticos não produziu efeito nos casos de diarreia [redução de 6%, intervalo de confiança de 95% (IC95%): -1 a 12%, p = 0,08]. A incidência de episódios de disenteria foi reduzida em 21% (IC95% 0-38%, p = 0,05), enquanto a incidência de pneumonia e de

infecção respiratória aguda baixa grave foi reduzida em 24 (IC95% 0-42%, $p = 0,05$) e 35% (IC95% 0-58%, $p = 0,05$), respectivamente. Comparadas às crianças do grupo controle, as crianças do grupo intervenção apresentaram uma redução de 16 (IC95% 5-26%, $p = 0,004$) e 5% (IC95% 0-10%, $p = 0,05$) no número de dias com doença grave e febre alta, respectivamente⁶². Os autores concluíram que o leite pode ser um bom meio de administração de pre e probióticos⁶².

Tratamento com pre e probióticos

Muitas das evidências são fornecidas por estudos que avaliam a eficácia dos probióticos no tratamento da gastroenterites infecciosas, tanto na sua forma aguda quanto na crônica. Ao mesmo tempo em que alguns estudos com probióticos nos casos de gastroenterite aguda são negativos, um número significativo deles demonstra uma diminuição na duração da diarreia de aproximadamente 24 horas²³. Também foi relatada uma diminuição de 24 horas no tempo de hospitalização⁶³. Foi demonstrado que a levedura probiótica *S. boulardii* foi mais eficaz do que alimentos fermentados⁶⁴. O *Lactobacillus rhamnosus* GG é associado a uma redução na duração e na gravidade da diarreia^{65,66}. No entanto, estudos recentes com esse lactobacilo não relataram uma relação dose-eficácia ou foram negativos⁶⁷⁻⁶⁹. Várias metanálises⁷⁰⁻⁷² e uma revisão Cochrane⁷³ concluíram que, no tratamento de diarreia infecciosa aguda em crianças, os probióticos reduzem o número de fezes diarreicas e a duração da diarreia em aproximadamente 1 dia. Também foi demonstrada a eficácia dos probióticos em infecções por *Giardia lamblia* e amebíase^{74,75}. Sete estudos com *S. boulardii* foram incluídos em uma metanálise⁷⁶. As diretrizes ibero-latino-americanas para o manejo da gastroenterite aguda em lactentes e pré-escolares recomendam racecadotril, zinco, esmectite, *L. GG* ou *S. boulardii*⁷⁷. A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) concluiu que o uso de probióticos específicos no tratamento da gastroenterite aguda pode ser indicado em algumas situações⁷⁸. O benefício depende da cepa probiótica⁶.

Não foram publicados ECRs em crianças que tenham investigado o efeito dos probióticos no tratamento da DAA. Porém, dados publicados recentemente também sugerem alguma eficácia no tratamento⁷⁹.

Vários estudos avaliaram a eficácia dos probióticos como tratamento complementar na erradicação do *Helicobacter pylori*^{80,81}. Enquanto alguns estudos são negativos, a maioria dos dados demonstra uma redução na incidência dos efeitos adversos da terapia de erradicação. Além disso, vários estudos demonstraram que probióticos, mesmo quando administrados como laticínios, resultam em um acréscimo na taxa de erradicação de aproximadamente 10%⁸⁰. Consequentemente, o uso de tais cepas probióticas nos casos resistentes à erradicação deve ser melhor avaliado^{80,81}.

Os probióticos têm sido clinicamente testados em muitas outras indicações, tais como cólica, constipação e dermatite atópica. Vários estudos ofereceram evidências limitadas sobre os benefícios de diversos probióticos no manejo de doenças alérgicas (eczema atópico e rinite alérgica)^{37,39}.

Uma revisão Cochrane de 2008 concluiu que a eficácia dos probióticos no tratamento da dermatite atópica ainda não foi comprovada⁸². Um ECR concluiu que simbióticos (*Bifidobacterium breve* M-16V e uma mistura de GOS/FOS) não reduziram a dermatite atópica⁸³. Teoricamente, os probióticos podem ser benéficos no tratamento da doença inflamatória intestinal. Uma recente revisão Cochrane indicou que não há provas dos benefícios de manter a remissão por meio da administração de probióticos em adultos ou crianças com a doença de Crohn⁸⁴. Nenhum dos probióticos Tampouco são recomendados probióticos para colite ulcerativa, no momento, embora haja mais evidências de benefícios nessa doença. Não há evidência para se recomendar o uso rotineiro de probióticos em crianças com constipação ou síndrome do intestino irritável. Um estudo aberto e outro duplo-cego, do mesmo grupo, relatou uma eficácia de mais de 90% de *L. reuteri* em lactentes com cólica alimentados com leite materno^{85,86}. No ensaio aberto, a taxa de sucesso do probiótico foi de 95%, comparada a uma taxa de fracasso de 93% do tratamento com simeticona⁸⁶. No ensaio duplo-cego, o tempo de choro diminuiu em 90% no grupo probiótico, enquanto a diminuição foi de 70% no grupo controle, que não recebeu nenhuma intervenção⁸⁵. Os indivíduos que responderam ao tratamento, definidos como os pacientes que apresentaram uma redução no tempo de choro de mais de 50%, foram 96% no grupo intervenção e 71% no grupo controle⁸⁶. Com base nas informações limitadas, os probióticos podem ser benéficos no tratamento da cólica em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno; porém, são necessários mais estudos antes que essa atitude seja recomendada⁶.

A escolha das cepas de probióticos, assim como a duração da intervenção, são variáveis importantes³⁷. Foi demonstrado que a colonização fecal era dose-dependente⁸⁷. Foram publicados poucos estudos sobre a relação dose-eficácia das cepas probióticas. Recentemente, um estudo com *L. GG* não relatou uma relação dose-efeito⁶⁹. Foi demonstrada uma eficácia dose-dependente para *L. reuteri*⁸⁸. Evidências indiretas da relação dose-eficácia do *S. boulardii* são apresentadas pelos resultados negativos do ensaio de Lewis et al., no qual uma pequena dose (250 mg/dia) foi utilizada para prevenir DAA⁹⁰. Se os probióticos são utilizados como medicamento, uma abordagem medicamentosa deve ser desenvolvida de forma mais consistente. Nesse caso, são necessários estudos dose-resposta⁹⁰, especialmente porque a literatura sugere que pequenas doses podem ser mais eficazes do que doses mais elevadas⁹¹. Da mesma forma, estudos clínicos com o produto na sua apresentação e dosagem comerciais são obrigatórios, visto que certos efeitos *in vitro* são observados apenas em pequenas doses bacterianas⁹², e doses elevadas podem produzir efeitos opostos aos obtidos com pequenas doses⁹³. Alguns estudos sugerem que a administração de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2, *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 e *S. boulardii*) pode ter efeitos benéficos sobre certas condições, mas os dados são muito limitados para que a administração seja recomendada⁹⁴⁻⁹⁶. Há menos evidências ainda sobre a duração ideal do tratamento; conforme os autores, não existem estudos comparando o resultado de várias durações de administração de probióticos.

Flora gastrointestinal e função imunológica

A flora intestinal é um dos principais determinantes do desenvolvimento do sistema de defesa da mucosa intestinal. Acredita-se que a ocorrência de muitas doenças, tanto intestinais quanto não intestinais, possa estar relacionada a desregulações ou interferências no desenvolvimento inicial do sistema de defesa da mucosa intestinal⁶. Essas doenças podem ser atópicas ou autoimunes. Embora a predisposição genética seja o principal fator determinante, a flora GI tem um papel fundamental. Os produtos da decomposição provenientes da dieta, tais como nucleóticos e oligossacarídeos, e as bactérias intestinais orientam o amadurecimento dos linfócitos T, que são necessários para o desenvolvimento do sistema imunológico, tanto do adquirido quanto do inato⁹⁷. O reconhecimento de oligossacarídeos específicos ligados a patógenos intestinais por parte dos linfócitos T tem um papel importante na prevenção de doenças GI⁶. Portanto, o desenvolvimento microbiano intestinal inicial de um lactente é considerado um fator essencial para a saúde no futuro. Bactérias probióticas, subprodutos bacterianos posbióticos, e prebióticos alimentares podem exercer efeitos positivos no desenvolvimento do sistema imunológico da mucosa⁶. Consequentemente, o contato com micro-organismos "não benéficos" e com agentes antimicrobianos durante o período neonatal pode resultar em desregulação imunológica em indivíduos suscetíveis, e pode estar relacionado a doenças⁶. Existem evidências de que o leite humano contém células mononucleares que transportam componentes bacterianos derivados do intestino da mãe para o lactente^{6,98}. O leite materno contém componentes bacterianos derivados da flora intestinal da mãe. Esse processo é designado "impressão bacteriana"^{6,99}.

Custo, segurança e efeitos adversos

O custo dos prebióticos e dos probióticos também deve ser considerado. Visto que os probióticos reduzem a duração da diarreia infecciosa em cerca de 24 horas, o paciente deve decidir se o custo do probiótico compensa a redução de 24 horas na diarreia. No entanto, se os poucos dados que demonstram uma diminuição de 24 horas no tempo de hospitalização forem confirmados, os probióticos oferecem um benefício socioeconômico para a sociedade nos casos de hospitalização¹⁰⁰.

Os probióticos são geralmente reconhecidos como seguros, e são raros os casos de efeitos colaterais no atendimento ambulatorial. Estudos epidemiológicos de larga escala em países onde o uso de probióticos é endêmico apresentam baixos índices de infecção sistêmica em adultos, entre 0,05 e 0,40%¹⁰¹. A infecção por *Saccharomyces fungemia* secundária ao uso de probiótico foi descrita em pacientes criticamente enfermos que recebiam nutrição enteral ou através de um cateter central venoso¹⁰². Antes de se considerar o uso de um probiótico em pacientes hospitalizados, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício¹⁰². Para se garantir a segurança do paciente, os probióticos devem ser corretamente controlados durante a administração¹⁰².

Quanto aos probióticos, a especificidade da cepa é importante. Até poucos anos atrás, os probióticos eram discutidos

principalmente no contexto da medicina alternativa, mas agora eles estão entrando na prática médica convencional¹⁰³. Consequentemente, os probióticos estão sendo utilizados com mais frequência em pacientes criticamente enfermos. O uso de probióticos em pacientes com câncer é uma área de intensas pesquisas em andamento. Em pacientes criticamente enfermos adultos, a administração de probióticos e a descontaminação intestinal parecem ter efeito preventivo semelhante sobre os casos de infecção e mortalidade¹⁰⁴. Um preparado com várias espécies de probióticos não reduziu o risco de complicações infecciosas, e esteve associado a um aumento no risco de mortalidade em pacientes com elevado risco predito de pancreatite aguda grave¹⁰⁵. Esse estudo demonstra que a administração de probióticos não está intrinsecamente livre de eventos adversos. *Bifidobacterium animalis*, uma espécie tradicional de probiótico testada na colite experimental com um modelo com ratos GF IL-10-/- é capaz de induzir inflamação duodenal evidente e inflamação colônica leve, e também respostas imunológicas das células TH1/TH17¹⁰⁶. Isso sugere que essa espécie bacteriana comensal possui um potencial papel patogênico em hospedeiros suscetíveis¹⁰³. Embora a redução da sensibilização alérgica seja verificada em várias cepas probióticas, também foi demonstrado um aumento na incidência de sensibilização¹⁰⁷. Há relatos de ensaios que tiveram de ser encerrados devido à alta incidência de efeitos colaterais GI, e inclusive de micro-organismos mortos pelo calor¹⁰⁸. Existem indicações de que certos efeitos *in vitro* são observados somente em pequenas doses bacterianas⁹², e que doses elevadas pode produzir efeitos opostos aos obtidos com pequenas doses⁹³.

Conclusão

A medicina ocidental descobriu apenas recentemente que a microbiota intestinal é um dos principais determinantes do bem-estar do hospedeiro. O leite humano exclusivo é a forma preferencial de alimentação para lactentes até os 4 ou 6 meses de idade. O leite humano é rico em oligossacarídeos, que são parte dos seus componentes prebióticos. O leite humano também pode conter algumas bactérias probióticas naturais. Não existem dados sugerindo que a adição de probióticos a fórmulas para lactentes possa ser nociva para lactentes nascidos a termo e saudáveis. Por outro lado, as evidências da eficácia clínica da adição de probióticos são insuficientes para que o uso rotineiro dessas fórmulas seja ativamente recomendado. Prebióticos específicos são capazes de reduzir infecções comuns e atopia em crianças híginas. A adição de oligossacarídeos específicos às fórmulas para lactentes parece razoável. Os benefícios dos pro e prebióticos a longo prazo, com evidências de efeitos benéficos para o sistema imunológico em desenvolvimento que ultrapassem a primeira infância, ainda precisam ser comprovados.

Existem evidências de que a manipulação da microbiota intestinal com alimentos e suplementos alimentares contendo pre e probióticos contribui para um possível benefício para a saúde se a flora inicial for anormal. Evidências em lactentes e crianças híginas apoiam o uso de probióticos selecionados no início da diarreia infecciosa, devido à redução da sua duração em 1 dia. No entanto, não existem evidências para

apoiar o uso rotineiro de probióticos para prevenir a diarreia infecciosa. Há evidências para o uso de probióticos selecionados na prevenção da DAA, mas não no seu tratamento. Não existem evidências suficientes para recomendar a administração de probióticos na prevenção e no tratamento da dermatite atópica. Há evidências de que probióticos específicos previnem ECN. A administração de probióticos selecionados pode trazer benefícios como tratamento complementar da gastrite por *Helicobacter pylori* e da cólica do lactente, mas são necessários mais estudos. O benefício dos probióticos no tratamento de condições como constipação, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal (embora os dados sejam um pouco melhores nos casos de colite ulcerativa do que nos de doença de Crohn) e infecções extraintestinais requer mais ECRs.

Embora os probióticos possam ser úteis em doenças específicas, têm sido amplamente prescritos para doenças sem evidências claras para apoiar seu uso. Os efeitos dos probióticos têm objetivos específicos. A duração ideal da administração, a dosagem microbiana preferencial e a espécie utilizada necessitam de maior validação, tanto para os probióticos quanto para os prebióticos. A maior ameaça para o conceito de atribuir um papel importante para a manipulação da microbiota intestinal na saúde é a comercialização de produtos que alegam benefícios para a saúde sem validação suficiente. O efeito dos micro-organismos probióticos varia devido a fatores como idade, saúde, gênero, dieta, residência e ambiente. A consequência dessa variação é que os resultados de estudos em crianças/idosos, em pessoas doentes ou do Terceiro Mundo não podem ser transferidos sem um exame mais detalhado para adultos, pessoas saudáveis ou de países industrializados, respectivamente⁶.

Referências

- Bartick M, Reinhold A. *The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis*. *Pediatrics*. 2010;125:e1048-56.
- Vandenplas Y. *Oligosaccharides in infant formula*. *Br J Nutr*. 2002;87 Suppl 2:S293-6.
- Picciano MF. *Nutrient composition of human milk*. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:53-67.
- Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. *Prebiotics in human milk: a review*. *Dig Liver Dis*. 2006;38 Suppl 2:S291-4.
- Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. *A microbial world within us*. *Mol Microbiol*. 2006;59:1639-50.
- Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Probiotics and prebiotics in pediatrics*. *Pediatrics*. 2010;126:1217-31.
- Round JL, Mazmanian SK. *The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease*. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:313-23.
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, 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;30:61-7.
- Kleessen B, Bunke H, Tovar K, Noack J, Sawatzki G. *Influence of two infant formulas and human milk on the development of the faecal flora in newborn infants*. *Acta Paediatr*. 1995;84:1347-56.
- Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. *Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR*. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;243:141-7.
- Sakata S, Tonooka T, Ishizeki S, Takada M, Sakamoto M, Fukuyama M, et al. *Culture-independent analysis of fecal microbiota in infants, with special reference to Bifidobacterium species*. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;243:417-23.
- Satokari RM, Vaughan EE, Favier CF, Doré J, Edwards C, de Vos WM. *Diversity of Bifidobacterium and Lactobacillus spp. in breast-fed and formula-fed infants as assessed by 16S rDNA sequence differences*. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14:97-105.
- Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. *The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:378-88.
- Shadid R, Haarman M, Knol J, Theis W, Beermann C, Rjosk-Dendorfer D, et al. *Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity--a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1426-37.
- Heyman MB; Committee on Nutrition. *Lactose intolerance in infants, children, and adolescents*. *Pediatrics*. 2006;118:1279-86.
- McClure RJ, Newell SJ. *Randomized controlled study of digestive enzyme activity following trophic feeding*. *Acta Paediatr*. 2002;91:292-6.
- Quan R, Barness LA. *Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition?* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11:429-34.
- Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. *Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:291-5.
- Haarman M, Knol J. *Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula*. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-24.
- Scholten PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, et al. *Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides*. *J Nutr*. 2008;138:1141-7.
- Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, De Vuyst L. *Cross-feeding between Bifidobacterium longum BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose*. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72:7835-41.
- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. *Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents*. *Pediatrics*. 2005;115:5-9.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. *Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:454-75.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. *Use of probiotics in children with acute diarrhea*. *Paediatr Drugs*. 2005;7:111-22.
- Hojsak I, Abdović S, Szajewska H, Milošević M, Krznarić Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections*. *Pediatrics*. 2010;125:e1171-7.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. *Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants*. *J Pediatr*. 2001;138:361-5.
- Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. *Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children*. *Pediatrics*. 2009;124:e172-9.
- Saran S, Gopalan S, Krishna TP. *Use of fermented foods to combat stunting and failure to thrive*. *Nutrition*. 2002;18:393-6.
- Sazawal S, Dhingra U, Sarkar A, Dhingra P, Deb S, Marwah D, et al. *Efficacy of milk fortified with a probiotic Bifidobacterium lactis (DR-10TM) and prebiotic galacto-oligosaccharides in prevention of morbidity and on nutritional status*. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004;13:S28.
- Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. *Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum*. *Epidemiol Infect*. 2010;30:1-8.
- Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. *Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Pediatr*. 2006;149:367-72.

32. Corrêa NB, Péret 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.
33. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion.* 2005;72:51-6.
34. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324:1361.
35. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:119-26.
36. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD004827.
37. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1019-21.
38. Kalliomäki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr.* 2010;140:713S-21S.
39. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:116-21.
40. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:255-62.
41. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD006475.
42. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e355-67.
43. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62:1223-36.
44. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology.* 2010;97:93-9.
45. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197-202.
46. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;93:81-6.
47. Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, Lehtonen L. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of *Lactobacillus* GG. *Acta Paediatr.* 2010;99:1135-8.
48. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;115:1-4.
49. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122:693-700.
50. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60 Suppl 6:27-31.
51. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:417-22.
52. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology.* 2004;126:1620-33.
53. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:47-54.
54. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:437-43.
55. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:679-86.
56. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814-9.
57. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-4.
58. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138:1091-5.
59. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 2009;28:156-61.
60. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138:1141-7.
61. Raes M, Scholtens PA, Alliet P, Hensen K, Jongen H, Boehm G, et al. Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e377-85.
62. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A, et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One.* 2010;5:e12164.
63. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:454-75.
64. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2005;94:44-7.
65. Eren M, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Clinical efficacy comparison of *Saccharomyces boulardii* and yogurt fluid in acute non-bloody diarrhea in children: a randomized, controlled, open label study. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:488-91.
66. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:18-23.
67. Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:871-81.
68. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *Lactobacillus* GG in infantile diarrhea. *J Pediatr.* 2009;155:129-32.
69. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y, Butler RN. Efficacy of *Lactobacillus* GG in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: a randomised clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:619-24.
70. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:208-13.
71. 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 Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 2: S17-25.
72. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002;109:678-84.
73. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2625-34.

74. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003048.
75. Dinleyici EC, Eren M, Yargic ZA, Dogan N, Vandenplas Y. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:953-5.
76. Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, Erdem H, Tanyuksel M, Avci IY, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:479-81.
77. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:960-1.
78. Gutiérrez Castrellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:220.e1-220.e20.
79. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. 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;46:619-21.
80. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:33-40.
81. Sachdeva A, Naggal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:45-53.
82. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:692-8.
83. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006135.
84. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevis Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al; Synbad Study Group. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:795-804.
85. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004826.
86. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniario R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119:e124-30.
87. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-33.
88. Elmer GW, McFarland LV, Surawicz CM, Danko L, Greenberg RN. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:1663-8.
89. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1103-7.
90. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect*. 1998;36:171-4.
91. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009;44:26-46.
92. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:833-9.
93. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1260-7.
94. Zhang L, Li N, Caicedo R, Neu J. Live and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2005;135:1752-6.
95. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevech R, Romero G, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2007;96:538-41.
96. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:417-9.
97. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller 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.
98. Yuan Q, Walker WA. Innate immunity of the gut: mucosal defense in health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:463-73.
99. Martín R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol*. 2007;103:2638-44.
100. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119:e724-32.
101. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2005;94:44-7.
102. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:146-55.
103. Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1661-5.
104. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira M, Devreker T, Hauser B. Probiotics in infectious diarrhoea in children: are they indicated? *Eur J Pediatr*. 2007;166:1211-8.
105. Oudhuis GJ, Bergmans DC, Dormans T, Zwaveling JH, Kessels A, Prins MH, et al. Probiotics versus antibiotic decontamination of the digestive tract: infection and mortality. *Intensive Care Med*. 2011;37:110-7.
106. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371:651-9.
107. Moran JP, Walter J, Tannock GW, Tonkonogy SL, Sartor RB. *Bifidobacterium animalis* causes extensive duodenitis and mild colonic inflammation in monoassociated interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1022-31.
108. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fail to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:184-91.

Correspondência:

Yvan Vandenplas

Universitair Kinderziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel

Laarbeeklaan 101, 1090

Bruxelas - Bélgica

Tel.: +32 (2) 477.5780

Fax: +32 (2) 477.5783

E-mail: yvan.vandenplas@uzbrussel.be