

**PAULA VALLADARES PÓVOA GUERRA**

**O USO DE PROBIÓTICOS NA  
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DA  
CRIANÇA**

**BELO HORIZONTE  
2007**

**PAULA VALLADARES PÓVOA GUERRA**

**O USO DE PROBIÓTICOS NA  
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DA  
CRIANÇA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do Curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Elizabet Vilar Guimarães

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE**

**2007**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof.<sup>a</sup> Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

### **Faculdade de Medicina**

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Centro de Pós-graduação**

Coordenador: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador: João Lúcio dos Santos Jr.

### **Departamento de Pediatria**

Chefe: Prof.<sup>a</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota

### **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

### **Colegiado**

Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof.<sup>a</sup> Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof.<sup>a</sup> Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

Monografia intitulada “O Uso de Probióticos na Constipação Intestinal da Criança”, de autoria da pós-graduanda Paula Valladares Póvoa Guerra, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.<sup>a</sup> Elizabet Vilar Guimarães

---

Prof.<sup>a</sup> Maria do Carmo Barros de Melo

---

Prof. Paulo Pimenta Figueiredo Filho

---

Belo Horizonte, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

À Profª. Elizabet Vilar Guimarães, por todos ensinamentos, conhecimentos e incentivos.

Ao Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira pelo apoio e estímulo em momentos fundamentais.

À Profª. Mariza Roquete pela acolhida, pela amizade e pelo aprendizado.

À equipe de Gastroenterologia Pediátrica por todo apoio e ensinamentos.

À Juliana, Laura e Mariana, pela amizade e companheirismo.

Ao meu pai e irmãos por tudo que superamos juntos.

À minha mãe, pela presença mesmo na ausência.

Aos meus familiares, tias, madrinha e avó, por estarem ao meu lado em todos os momentos.

Em especial, agradeço ao Rodrigo, pela paciência, amor, apoio, incentivo e companheirismo.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>CI</b>	Constipação Intestinal
<b>CICF</b>	Constipação Intestinal Crônica Funcional
<b>EAI</b>	Esfíncter Anal Interno
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HF</b>	História Familiar
<b>ITU</b>	Infecção do Trato Urinário
<b>LM</b>	Leite Materno
<b>LV</b>	Leite de Vaca
<b>NEC</b>	Enterocolite Necrotizante
<b>RN</b>	Recém-nascido
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colônia
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	08
<b>1.CONSTIPAÇÃO INTESTINAL</b> .....	10
1.1.Conceito, Critérios de Roma III,Classificação e Epidemiologia.....	10
1.2 Fisiologia e Etiopatogenia.....	12
1.3 Manifestações Clínicas.....	14
1.4 Diagnóstico.....	15
1.5 Exames Complementares.....	16
1.6 Tratamento.....	17
<b>2. MICROBIOTA INTESTINAL</b> .....	20
<b>3.PROBIÓTICOS</b> .....	24
3.1 Conceito.....	24
3.2 História.....	25
3.3 Tipos de Probióticos.....	26
3.4 Mecanismos de Ação.....	27
3.4.1 Reforço à Barreira Gastrointestinal.....	27
3.4.2 Funções Intestinais.....	30
3.4.3 Efeitos no Trânsito Gastrointestinal.....	31
3.4.4 Efeitos Anti-Cancerígenos.....	31
3.5 Farmacocinética.....	32
3.6 Doses.....	33
3.7 Usos.....	34
3.7.1 Diarréia.....	34
3.7.2 Diarréia Relacionada ao Uso de Antibióticos.....	35
3.7.3 Outros Tipos de Diarréia.....	35
3.7.4 Prevenção de Infecções Agudas Gastrointestinais e do Trato Respiratório.....	35
3.7.5 Enterocolite Necrotizante.....	36
3.7.6 Síndrome do Cólon Irritável.....	36
3.7.7 Doença Inflamatória Intestinal.....	37
3.7.8 Infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	37

3.7.9 Alergia Alimentar.....	37
3.7.10 Infecção Urinária, Vaginoses e Candidíase Vaginal.....	38
3.7.11 Prematuridade.....	38
3.7.12 Constipação Intestinal.....	38
3.8 Riscos.....	39
3.9 Contra-indicações.....	40
3.10 Iogurtes.....	40
<b>4. PROBIÓTICOS NA NEONATOLOGIA.....</b>	<b>42</b>
4.1 Infecções.....	43
4.2 NEC.....	43
4.3 Atopias.....	43
4.4 Tolerância.....	44
<b>5.USO DE PROBIÓTICOS NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL EM CRIANÇAS.....</b>	<b>45</b>
5.1 Mecanismos de Ação.....	45
5.2 Estudos Sobre o Uso de Probióticos no Tratamento da CI em Crianças.....	47
5.2.1 Uso de <i>Lactobacillus GG</i> como Terapia Adjunta no Tratamento da CI.....	47
5.2.2 Probióticos nas Doenças Gastrointestinais em Crianças.....	48
5.2.3 Função de uma Mistura de Probióticos no Tratamento da CI na Infância.....	49
5.2.4 <i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> Lcr 35 na CI em Crianças.....	51
5.3 Indicações.....	53
5.4 Dose e Tipos.....	54
5.5 Tolerância.....	54
<b>6. PROPOSTA DE ESTUDO.....</b>	<b>55</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>

## INTRODUÇÃO

O interesse no uso de probióticos para tratamento da constipação intestinal (CI) tem crescido recentemente. A CI constitui problema comum na população pediátrica. Ela é definida como a eliminação de fezes com frequência inferior a duas vezes por semana, ou fezes endurecidas, com ou sem sensação de esvaziamento incompleto. A constipação intestinal crônica funcional (CICF) refere-se a toda constipação sem causa orgânica associada.<sup>1</sup> A definição de constipação crônica funcional tem sido continuamente revista. Os critérios mais atuais para sua caracterização constam no Consenso Roma III.<sup>2,3</sup> O tratamento atual da CICF é baseado em orientações dietéticas, psicológicas, comportamentais, medicamentosas (óleo mineral, hidróxido de magnésio, polietilenoglicol e outros).<sup>1,4,5</sup> O uso de probióticos tem sido recentemente estudado como opção terapêutica.

Os probióticos são definidos como microorganismos não patogênicos que, quando ingeridos, exercem efeito positivo à saúde e fisiologia do hospedeiro. Têm capacidade de produzir substâncias com função antimicrobiana; atuam na modulação do sistema imune e têm habilidade de influenciar atividades metabólicas. Estudos mostram que também podem estimular a absorção de água e acelerar o trânsito intestinal.<sup>6,7</sup> São citados usos de probióticos no tratamento de diarreia aguda infecciosa<sup>8,9,10,11</sup> ou associada ao uso de antibióticos,<sup>8</sup> enterocolite necrotizante,<sup>8,12</sup> doenças inflamatórias intestinais, prevenção de infecções do trato respiratório e no tratamento da CICF<sup>8</sup>.

Popularmente, pacientes têm creditado a melhora da constipação ao uso de alimentos industrializados que contêm probióticos. Estudos têm sido realizados para avaliar o uso dos probióticos para tratamento da CICF em crianças e adultos.<sup>13, 14, 15, 16,17</sup> Porém, existem controvérsias sobre essa abordagem, principalmente em crianças.

Portanto, a CI é uma patologia freqüente em Pediatria, sendo necessária uma

intervenção terapêutica eficaz. O objetivo desse trabalho é conhecer melhor sobre os probióticos, suas propriedades, funções e aplicação na CICF em crianças, através de revisão bibliográfica de artigos e livros que tratam do assunto.

# 1 CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

## 1.1 Conceito, Critérios de Roma III, Classificação e Epidemiologia

A constipação intestinal constitui problema comum na população pediátrica. Consiste na eliminação de fezes com frequência inferior a duas ou três vezes por semana (exceção aos lactentes em aleitamento materno exclusivo), e/ou fezes endurecidas com ou sem sensação de esvaziamento incompleto do reto. São também considerados presença de dor e ou esforço evacuatório, eliminação esporádica de fezes volumosas “que entopem o vaso”, dor abdominal e escape fecal.<sup>1</sup>

Existem outras definições envolvendo os sinais e sintomas de CI, como peso das fezes e tempo de trânsito intestinal. Para unificar o conceito, desde 1999, o Comitê de Coordenação do Roma II incluiu uma equipe de Pediatria para discussão dos critérios de diagnóstico das doenças gastrointestinais em crianças incluindo a CI. No Consenso Roma III, esses foram revistos para uma melhor abordagem dessa patologia.<sup>2,3</sup>

Os critérios diagnósticos de Roma III para CICF são discutidos para criação de linguagem científica comum.<sup>5</sup> Para o diagnóstico da CICF são utilizados esses critérios.

Para crianças com idade inferior a quatro anos, devem ser considerados, em um mês, pelo menos dois dos seguintes critérios:

- duas ou menos defecações por semana;
- um episódio por semana de incontinência fecal após aquisição de controle de esfíncter;
- história de retenção fecal excessiva;
- presença de movimentos intestinais dolorosos;
- presença de grande massa fecal no reto e

- história de fezes de calibre aumentado que podem obstruir o vaso sanitário.<sup>2</sup>

Para crianças com idade de desenvolvimento superior a quatro anos, devem ser incluídos dois ou mais dos seguintes critérios, ocorrendo pelo uma vez por semana nos últimos dois meses:

- duas ou menos defecações no banheiro por semana;
- pelo menos um episódio de incontinência por semana;
- história de postura retentiva ou retenção fecal voluntária excessiva
- história de grande massa fecal no reto
- fezes com calibre aumentado que podem obstruir o vaso sanitário.<sup>3</sup>

A CI pode ser classificada de acordo com a evolução em aguda ou crônica. A primeira ocorre durante ou após mudanças do hábito alimentar, estado mórbido ou viagem. A crônica é dividida em funcional e orgânica. Esta pode ser secundária a anormalidades estruturais do trato gastrointestinal (ânus exteriorizado, ectópico anterior, Hirschsprung), doença extra-intestinal (hipotireoidismo, hipocalcemia, hipercalcemia, paralisia cerebral) e uso de medicamentos. A maioria dos casos se enquadra na CI funcional, sem causa secundária associada.<sup>1,4</sup>

No Brasil, a prevalência da CI varia entre 14.7 a 38.4%.<sup>1</sup> Em um levantamento realizado no Ambulatório Geral de Pediatria no Hospital das Clínicas da Universidade federal de Minas Gerais (HC-UFMG), encontrou-se prevalência de 22%.<sup>5</sup> Há também variação citada na literatura com frequência de 0.3-8% na população pediátrica<sup>3</sup> e 16% em crianças menores de vinte e dois meses.<sup>4</sup> A CI é queixa principal em 3% das consultas em Pediatria.<sup>4</sup> Constitui um dos principais motivos de consulta na Gastroenterologia Pediátrica (10-25%).<sup>1</sup> Aproximadamente 40% das crianças com CI desenvolvem sintomas nos primeiros 22 meses de vida. Ocorre um pico de incidência na época do treinamento esfinteriano (2-4 anos).<sup>2</sup>

Uma história familiar (HF) tem sido encontrada em 26-50% dos casos de CI e há incidência aumentada em gêmeos monozigóticos em relação aos dizigóticos.<sup>2</sup>

A frequência é variável entre os sexos, dependendo da faixa etária. Alguns estudos demonstram que é mais comum em meninos. Estudo realizado no HC - UFMG encontrou incidência aumentada em meninos na faixa etária de 2-6 anos. Geralmente ocorre melhora até os 16 anos podendo persistir na vida adulta. Em adolescentes e adultos é mais comum no sexo feminino.<sup>1</sup>

## 1.2 Fisiologia e Etiopatogenia

As principais funções do cólon são: absorção de água e eletrólitos, ácidos orgânicos de cadeia curta, armazenamento e condução das fezes, a partir do delgado. A entrada de alimentos no aparelho digestivo acarreta uma série de movimentos gastrointestinais.

No intestino grosso, o reflexo gastro cólico gerado após alimentação desencadeia ondas peristálticas originadas no sigmóide proximal que fazem progredir a massa fecal para porções distais. Ao chegar à ampola retal, o bolo fecal dilata a parede retal, estimulando receptores que determinam o relaxamento do esfíncter anal interno (reflexo reto anal).<sup>1</sup> A ausência deste reflexo pode ser avaliado pela manometria na doença de Hirschsprung, caracterizada por aganglionose.<sup>4</sup> Após relaxamento do esfíncter interno ocorre contração voluntária do esfíncter anal externo até chegada do indivíduo em local apropriado, naqueles com controle de esfíncter estabelecido. Este controle se estabelece em torno de 12 e 24 meses e depende do funcionamento coordenado dos esfíncteres, músculo puborretal e reto.<sup>1</sup>

Para a defecação ocorrer, existe uma posição ideal, que é equivalente ao agachado, com contração da musculatura abdominal durante inspiração e relaxamento do

esfíncter externo do ânus. Há também contração do músculo elevador do ânus que o mantém corretamente posicionado, além de tracioná-lo contra o bolo fecal.<sup>4</sup>

A constipação intestinal crônica funcional pode alterar a dinâmica de evacuação. Quando as fezes não são eliminadas ocorre à progressiva dilatação da parede retal com diminuição da sensibilidade. Pode ocorrer evolução para megacólon funcional pelo acúmulo de fezes no reto. Um ciclo vicioso se instala com eliminação dolorosa de fezes, levando a inibição da defecação através da contração anormal do esfíncter anal e paradoxal do assoalho pélvico (anismo). O esfíncter anal interno torna-se cronicamente distendido e deixa escapar fezes sem que a criança perceba (escape fecal). Com o tratamento, espera-se que a distensão do reto e cólon regrida espontaneamente.<sup>1</sup> A eliminação dolorosa de fezes, citada anteriormente, pode ser secundária à dieta pobre em fibras, fissuras anais ou mesmo proctite, associada à alergia de leite de vaca.<sup>4</sup>

A CI ocorre, principalmente, durante as seguintes fases: desmame, introdução dos alimentos sólidos, treinamento esfínteriano e período escolar (devido a inibição da defecação nessa fase).<sup>4</sup>

No passado, considerava-se que a CICF era causada por distúrbio emocional. Atualmente, esses distúrbios são considerados secundários à constipação.<sup>1</sup>

O papel da alimentação no desencadeamento e perpetuação da CI merece atenção. No primeiro ano de vida ocorrem mudanças marcantes no padrão evacuatório, sendo o leite materno (LM) fator de proteção. A dieta pobre em fibras ocasiona trânsito intestinal lentificado e diminuição do peso das fezes.

Existem fatores individuais e familiares que podem estar associados a prováveis distúrbios da motilidade intestinal, porém os hábitos alimentares da família devem ser considerados.

Os distúrbios da motilidade intestinal podem causar CI ou refletir em um maior

tempo de trânsito, observados nos indivíduos já constipados. Em crianças, o retardo do trânsito colônico se dá, predominantemente, no sigmóide e no reto, sendo denominada “obstrução” da via de saída. Pode, também, ser um retardo global do trânsito, como observado em outros estudos recentes. Em adolescentes constipados, é citada lentificação do trânsito no cólon direito e esquerdo.<sup>4</sup>

Apesar dos avanços dos estudos, não existe consenso sobre a importância de cada mecanismo na gênese da CI. Entre os distúrbios de motilidade descritos estão: pressão esfinteriana anormalmente alta, falência de relaxamento do esfíncter anal interno (EAI), sensibilidade retal alterada, impedimento do relaxamento ou contração paradoxal do EAI e ou músculo puborretal ou combinação de fatores.<sup>5</sup>

A CI orgânica se relaciona às patologias do trato gastrointestinal, extra-intestinal ou medicamentos. Ao se avaliar uma criança com CI, devem-se investigar causas prováveis como: estenose anal, ânus ectópico anterior, má formação anorretal, síndrome da pseudo-obstrução intestinal, meningomielocele, agangliose congênita (Hirschsprung) e espinha bífida. A CI pode estar presente no hipotireoidismo, hipocalcemia, hipercalcemia, trauma na região anorretal, tumores, paralisia e no uso de medicamentos como fenitoína, imipramina, preparações com ferro, alumínio, codeína e outros.<sup>1</sup>

### 1.3 Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da CI é variável. Em crianças menores pode ser caracterizada por evacuações acompanhadas de desconforto, gritos e manobras de retenção fecal, erroneamente interpretada pelos pais como tentativa de evacuação. Pode ocorrer escape fecal associado à grande quantidade de fezes na ampola retal.<sup>1</sup>

A encoprese pode também estar presente e consiste na eliminação voluntária ou

não de todo o volume fecal na roupa ou local não apropriado. Muitas vezes a criança é interpretada como preguiçosa pelos pais, pelos episódios de escape fecal e encoprese. Ou mesmo podem ser interpretadas como portadoras de diarreia.

Em todas as faixas etárias é comum a presença de fezes com calibre aumentado, podendo obstruir o vaso sanitário. A presença de evacuação dolorosa é citada em 70% das crianças atendidas no ambulatório do HC UFMG.<sup>5</sup> Pode ocorrer também a eliminação de sangue nas fezes, devido às fissuras.<sup>5</sup> Outros sintomas associados citados são: queda no rendimento escolar, ansiedade crônica, náuseas, vômitos, hiporexia, indisposição, flatulência, dor abdominal, baixo peso. A associação com a dismotilidade do trato genitourinário pode levar a enurese e infecção urinária.<sup>1</sup>

A dor abdominal pode ser o único sintoma apresentado. A CI oculta é definida como indivíduos que, embora evacuem com frequência normal, eliminam pequena quantidade de fezes. Ao exame físico ou radiológico simples é possível perceber massa fecal no cólon distal.<sup>1</sup>

#### 1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da CI é baseado nas manifestações clínicas citadas anteriormente, história e exame físico.

Na anamnese, é importante investigar, além das manifestações clínicas citadas, o início dos sintomas, história de retardo na eliminação de mecônio, dieta, HF, doença orgânica associada e uso de medicamentos.

No exame físico, é importante verificar a presença de distensão abdominal, massa fecal e inspeção perineal. O toque retal deve se realizado após empatia criada entre médico e paciente. É importante para verificar presença de massa fecal em caso de dúvida na

palpação abdominal, presença de estenose, alteração de esfíncter, compressão extrínseca, tumores e avaliação de segmento agangliônico.<sup>1</sup>

### 1.5 Exames Complementares

Geralmente não são necessários exames complementares. Eles são úteis apenas para descartar causas orgânicas ou em casos com evolução não esperada.

A radiografia simples de abdome pode ser útil para verificar presença de massa fecal. A radiografia de coluna lombossacra é usada para avaliação de espinha bífida.

O enema pela técnica de Neuhauser permite avaliação da existência de segmento colônico estreitado e a transição para dilatação a montante. É realizado sem preparo prévio do intestino, com utilização de pequeno volume e baixa pressão de perfusão do contraste diluído. O achado de zona de transição que corresponde ao segmento agangliônico sugere Hirschsprung, assim como a ausência de ar no reto e sigmóide na radiografia simples de abdome em ortostatismo em recém nascido (RN).<sup>1,5</sup>

A manometria anorretal fornece informações sobre pressão anal de repouso, função do esfíncter anal interno e externo, sensibilidade retal consciente, volume retal crítico e função do assoalho pélvico.<sup>5</sup> A ausência de reflexo reto esfíncteriano, associado à pressão anal de repouso normal ou elevado sugere Hirschsprung.<sup>1</sup> Na CICF, observa-se a diminuição da sensibilidade à distensão retal e da contração retal.<sup>5</sup>

A avaliação do trânsito colônico total e segmentar é usada para avaliação de inércia colônica e anismo.<sup>5</sup>

Exames para exclusão de doenças relacionadas com causas orgânicas devem ser solicitados de acordo com a suspeita clínica (hipotireoidismo, doença celíaca, Chagas,

Fibrose Cística). É aconselhável também exame de urina, devido a associação da CI e infecção urinária.<sup>1</sup>

## 1.6 Tratamento

O tratamento da CI tem como objetivo eliminação do fecaloma, quando presente (desimpactação), promover uma a duas evacuações diárias com fezes pastosas, não calibrosas sem esforço, recondicionamento esfinteriano e acompanhamento clínico para prevenção de recorrência.<sup>1,4</sup>

O tratamento basea-se na instituição de medidas gerais, dietéticas, atividade física, apoio e medicamentos.

É importante estabelecer relação de cooperação entre o médico e a família para o sucesso do tratamento. Orientações devem ser dadas sobre vários aspectos incluindo escape fecal, retenção. Problemas de relacionamento e escolares devem ser abordados.<sup>4</sup>

As medidas dietéticas são fundamentais e devem incluir uma alimentação balanceada que inclua grãos integrais, frutas, vegetais e água. O farelo de trigo pode ser usado em crianças maiores quando o aumento da ingestão de fontes naturais não está sendo alcançado ou trazendo benefícios.<sup>1,5</sup>

A redução da ingestão oral ou mesmo exclusão do leite de vaca (LV) pode se benéfica em alguns casos como nas alergias.<sup>5</sup>

Os laxativos são opções de tratamento e a escolha depende da idade e da gravidade da constipação.

O óleo mineral (1-3ml/kg/dia) pode ser utilizado no amolecimento das fezes e diminuição da absorção de água. A dose é ajustada semanalmente até o objetivo terapêutico. É contra - indicado em menores de dois anos, portadores de refluxo gastroesofágico, déficit

neurológico ou outro distúrbio de deglutição pelo risco de pneumonia lipoídica por aspiração. Doses superiores a 90 ml indicam necessidade de associação de medicamentos. A eliminação de óleo na roupa íntima indica reincidência de fecaloma ou necessidade de diminuição da dose da medicação.

O hidróxido de magnésio (leite de magnésia, 1-3 ml/kg/dia) é um laxante osmótico indicado em crianças que não toleram ou têm contra indicação ao óleo mineral. Pode ser misturado ao LV, chocolate para melhor aceitação. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal. Doses também superior a 90ml indicam associação de medicamentos.

A lactulose pode ser usada isolada ou associada, mas tem como desvantagem o alto custo, cólicas abdominais e flatulência. Tem efeito osmótico.

O polietilenoglicol sem adição de eletrólitos (0.5-1 g/kg/dia) tem bons resultados. Possui ação osmótica e apresenta fácil aceitação.<sup>1,5</sup>

Os probióticos têm sido citados no uso da CI não complicada. As considerações serão feitas a seguir.<sup>15</sup>

A desimpactação está indicada depois de achado ao exame físico, toque retal ou radiografia de fecaloma. Pode ser por via retal (solução salina glicerinada a 12% 10-20ml/kg por 1-7 dias) ou oral (óleo mineral 15-30ml/cada ano de idade por 2-4 dias ou polietilenoglicol 1.5 g/kg).<sup>3</sup>

Os laxativos devem ser mantidos até que os objetivos terapêuticos sejam alcançados que variam de seis a vinte e quatro meses. A retirada deve ser gradual entre três e seis meses e o acompanhamento mantido para evitar recorrência.<sup>1,5</sup>

Quando a criança apresentar melhora do quadro com perda do medo para evacuar deve-se estimular o treinamento esfinteriano. Ela deve ser estimulada a sentar se no vaso com os pés devidamente apoiados com suporte adequado por 5-10 minutos após

refeições (após reflexo gastro cólico).<sup>1,5</sup>

## 2 MICROBIOTA INTESTINAL

O homem e a sua microbiota digestiva representam juntos um dos ecossistemas mais complexos e menos conhecidos e controlados. Nesse sistema os microrganismos podem ser classificados em dois grupos: autóctone (indígena, microrganismos sempre encontrados em níveis populacionais estáveis em um nicho anatômico específico e numa época da vida determinada) e alóctone (transitório e encontrado de maneira esporádica e acidental em qualquer local anatômico). Esse último grupo não é implantado somente se instala provisoriamente no local aonde ele chegou com o alimento, bebida ar ou proveniente da pele ou de membranas respiratórias superiores.<sup>18</sup>

Os diferentes componentes da microbiota gastrointestinal estão presentes, em determinados momentos e locais dados, em níveis populacionais diferentes. No intestino grosso humano, três níveis distintos podem ser identificados: a microbiota dominante (99% da população) constituída somente por bactérias anaeróbias estritas (*Bacteróide*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*); microbiota subdominante (0.99% da população), predominantemente anaeróbia facultativa (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*) e a microbiota residual (0.01% da população) contendo uma grande variedade de microrganismos procarióticos (outras espécies de Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*) e eucarióticos (leveduras e protozoários). Em geral, quanto mais numerosa é uma população de uma espécie bacteriana, mais estável ela é no seu nincho ecológico. Por isso, ao nível de gêneros, as microbiotas digestivas dominantes e subdominantes permanecem relativamente estáveis no tempo e de um indivíduo para outro. Ao contrário, a microbiota residual é bastante variável de um indivíduo para outro e flutua consideravelmente ao longo do tempo no mesmo indivíduo.<sup>18</sup>

Há em torno de 400 espécies agrupadas em 40 gêneros presentes na microbiota

digestiva de uma única pessoa. A microbiota normal associada é um ecossistema extremamente complexo que pode ser assimilado a uma entidade funcional dentro do hospedeiro onde desenvolve diversas funções. Contudo somente as espécies bacterianas presentes em níveis populacionais superiores  $10^7$  /g unidades formadoras de colônia (UFC) estão em níveis suficientes para ter um impacto e função sobre o hospedeiro. Existem três funções importantes: proteção ecológica do hospedeiro através da inibição a instalação de microorganismos patogênicos; imunomodulação do hospedeiro que permite uma resposta mais rápida e elevada, mas também adequada em caso de infecção e contribuição para a nutrição do hospedeiro através do fornecimento de nutrientes e regulação da fisiologia digestiva. A influência da microbiota normal sobre a nutrição do hospedeiro manifesta-se por contribuições ou atividades que derivam de sua capacidade em metabolizar compostos da dieta, principalmente carboidratos não-digeríveis. Entre elas estão: controle da motilidade e trânsito intestinal, da absorção de íons (Cálcio, Magnésio e Ferro) e de água, da proliferação e diferenciação das células da mucosa e do pH dos intestinos grosso; fornecimento de vitaminas (K, B12, folato, biotina, riboflavina); recuperação de substratos energéticos da dieta, por meio do fornecimento de ácidos graxos de cadeia curta e transformação metabólica de diversos componentes de origem endógena ou exógena que atravessam o trato digestivo.<sup>18</sup>

A microbiota gastrointestinal varia quantitativa, qualitativa e metabolicamente em função das localizações longitudinais. O ambiente intraluminal do estômago é praticamente estéril com níveis baixos de bactérias anaeróbias facultativas ácidas resistentes. A presença de oxigênio reduz a presença de anaeróbios estritos. Já os níveis populacionais da microbiota do intestino delgado variam consideravelmente ao longo da porção anatômica. Na parte proximal (duodeno) são encontradas contagens baixas de anaeróbias facultativas semelhantes ao estômago. Anaeróbios estritos são subdominantes devidas à alta concentração de oxigênio nessa localização. Na parte distal (íleo), os perfis populacionais se aproximam do

intestino grosso. O aumento gradual das populações bacterianas e a inversão simultânea do tipo respiratório observados no duodeno para o íleo são devidos aos decréscimos progressivos da velocidade do trânsito intestinal e do potencial de oxirredução, respectivamente. A manutenção de níveis baixos nas zonas de absorção do intestino delgado é importante para que não haja competição nutricional entre microbiota e seu hospedeiro, levando a má absorção. As maiores populações bacterianas são encontradas no intestino grosso.<sup>18</sup>

A composição da microbiota e, portanto suas funções podem ser influenciadas por diversos fatores como a ingestão de drogas antimicrobianas, estresse e o tipo ou mudança de alimentação.

Os componentes dos alimentos ingeridos pelo hospedeiro que não são processados e absorvidos no delgado são fontes nutricionais para a microbiota. Logo, o tipo de regime nutricional do hospedeiro pode influenciar a microbiota que se aloja.<sup>18</sup>

É claramente estabelecido que a composição do leite influencie a função, atividade e composição da microbiota colônica em lactentes. A maior susceptibilidade à interferência alimentar apresentada pelos recém nascidos pode ser explicada pelo de fato de ser um ecossistema em via de instalação, instável. Considera-se que a microbiota digestiva atinge seu equilíbrio e sua maior estabilidade somente aos seis meses.<sup>18</sup>

O LM influencia a composição da microbiota intestinal.<sup>15</sup>No leite humano, além de anticorpos, outros componentes exercem efeitos importantes na imunidade e microbiota do RN como a lactoferrina (efeitos bacteriostáticos), lisozima (efeito antimicrobiano), nucleotídeos (auxílio na síntese de ácidos nucléicos e no crescimento e proliferação da célula intestinal) e oligossacarídeos (ação contra adesão bacteriana, estímulo ao crescimento e atividade das bactérias do gênero *Bifidus*).<sup>18</sup> Bifidobactérias são espécies predominantes nas crianças alimentadas com LM. Enquanto crianças que usaram fórmulas não suplementadas, a microbiota é composta por enterobactérias, lactobacilos, bacterióides,

clostrídios, bífidos e estreptococos.<sup>15</sup>

Os microorganismos maternos constituem a primeira fonte de contato de bactérias para os RN. As primeiras bactérias a colonizar o intestino são: cocos gram positivos (estafilococos, estreptococos e enterococo) e enterobactérias. Lactobacilos vaginais da mãe podem colonizar transitoriamente, porém são substituídos posteriormente por outros lactobacilos. Colonização por anaeróbios aparece no segundo dia de vida e bifidobactérias começam a predominar a seguir em crianças em uso de LM. Vários fatores incluindo via de parto e fatores dietéticos influencia a colonização no período neonatal.<sup>12</sup>

Como foi visto, a microbiota digestiva representa uma biomassa considerável alojada no hospedeiro humano, para o qual ela oferece diversas funções benéficas e interfere profundamente nos vários aspectos da sua biologia, tanto na saúde e doença. Para usufruir dos benefícios oferecidos pela microbiota normal, é fundamental que os seus componentes se instalem o mais rápido possível no RN e que, uma vez instalados, os seus níveis populacionais e funções sejam preservados e reforçados. Um melhor conhecimento da ecologia microbiana é indispensável para poder aperfeiçoar as relações entre hospedeiro humano e sua microbiota normal, ou seja, favorecer os componentes com funções benéficas e reduzir aqueles que apresentam influências ruins.<sup>18</sup>

### 3 PROBIÓTICO

#### 3.1 Conceito

Os probióticos podem ser definidos como microorganismos que quando ingeridos possuem efeito benéfico na saúde, bem estar e fisiologia do hospedeiro. Consistem em bactérias (especialmente lactobacilos e bífidobactérias) e leveduras (especialmente *Saccharomyces*). Podem estar presentes em alimentos (especialmente leites fermentados), suplementos e drogas.<sup>6,7</sup> Seus benefícios dependem da capacidade em preservar sua função através da acidez estomacal até a chegada em seu sítio alvo.<sup>8</sup>

Existem critérios estabelecidos para a definição de um microorganismo como probiótico. São eles:

- total segurança para o hospedeiro (não patogênico)
- origem humana
- resistência à acidez gástrica e secreções pancreáticas
- capacidade de adesão a células epiteliais
- habilidade em persistir no trato gastrointestinal
- atividade antimicrobiana
- inibição a adesão de bactérias patogênicas
- resistência a antimicrobianos
- tolerância a aditivos alimentares
- estabilidade na matriz dos alimentos
- capacidade de modular o sistema imune
- capacidade de influenciar atividades metabólicas.<sup>6,8,9</sup>

### 3.2 História

O conceito de probiótico provavelmente envolveu uma teoria inicialmente proposta por Elian Metchnikoff, um cientista russo ganhador do prêmio Nobel, que sugeriu em 1908 que a longa vida dos camponeses da Bulgária resultava do consumo de produtos de leite fermentado.<sup>6</sup>

A origem do termo probiótico é creditada a Werner Kollath como relatado em uma publicação na Alemanha em 1954. Ele propôs o termo “probiotika” para designar substâncias ativas essenciais à saúde e desenvolvimento da vida.<sup>9</sup>

O termo probiótico foi usado por Lily e Stillwell em 1965 para descrever substâncias secretadas por um microorganismo que estimulavam o crescimento de outra. Em 1971, outros cientistas americanos usaram o termo probiótico com o mesmo significado: fatores que estimulam o crescimento. Uma importante evolução foi feita por Parker em 1974 que propôs que probióticos são organismos ou substâncias que contribuem para o balanço da microbiota intestinal. Fuller modificou a definição em 1989 para microorganismo vivo alimentar que beneficia o animal hospedeiro pela melhora no balanço da microbiota. Em 1992 Havenaar & Huis incluíram na definição a microflora de outro habitat diferentes do intestino como trato respiratório superior e urogenital. Probióticos são mono ou mistura de culturas de microorganismos vivos que se aplica aos animais ou homens e afetam beneficemente o hospedeiro pela melhora nas propriedades da microflora indígena.

Em definições mais modernas, Salminen et al em 1998 definiu probióticos como alimentos que contém bactérias vivas que tem benefícios à saúde. E Marteu et al em 2002 definiu como preparações celulares de microorganismos ou componentes desses que têm efeito benéfico na saúde e bem estar. Outras definições incluem mais precisamente ações preventivas e terapêuticas dos probióticos. Por exemplo, Chateris et al define como

microorganismos que quando ingeridos podem ter um efeito positivo na prevenção e tratamento de condições patológicas específicas. Finalmente, desde que probióticos têm sido considerados eficazes no tratamento de algumas doenças gastrointestinais, eles podem ser considerados agentes terapêuticos.<sup>6,9</sup>

### 3.3 Tipos de Probióticos

Os probióticos usados atualmente nem sempre preenchem os critérios previamente estabelecidos (item 3.1). Os mais comumente usados são cadeias de bactérias como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. As duas primeiras podem ser usadas isoladas ou misturadas a outras bactérias. São sabidamente resistentes à acidez gástrica, sais biliares e enzimas pancreáticas, aderem à mucosa colônica e colonizam o trato intestinal. Os *Lactobacillus* têm também demonstrado in vitro inibição ao crescimento de vários patógenos incluindo *Salmonella typhinurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* e *C. difficile*. *Saccharomyces boulardii*, uma preparação patenteada de leveduras, também possui propriedades de probióticos. Ela inibe o crescimento de vários patógenos, sobrevive no trato gastrointestinal e não é afetado pela terapia antimicrobiana.

Outros gêneros de microorganismos não patogênicos usados são *Escherichia*, *Enterococcus* e *Bacillus*. Existe discussão sobre a inclusão de outros tipos de bactérias como *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* usados em leite fermentado para iogurtes. Essas bactérias não são resistentes ao estômago e intestino delgado e geralmente não atingem o trato gastrointestinal em altos números. Por outro lado, elas parecem melhorar a digestão da lactose e possuem efeitos imunológicos. Por esses motivos são freqüentemente considerados probióticos.<sup>6,8</sup>

### 3.4 Mecanismos de Ação

Os probióticos diferem entre si. As condições clínicas na qual sua eficácia tem sido relatada são várias: infecções, alergias, inflamações e neoplasias, sugerindo que um simples mecanismo de ação para todos os tipos de probióticos e seus efeitos parece improvável. O efeito final na saúde e fisiologia pode ser direta ou indiretamente através da modificação do ecossistema endógeno ou resposta imune. Mútuas interações competitivas, competição por nutrientes essenciais e produção de fatores antimicrobianos como bactericinas, protegem o hospedeiro do super crescimento dos patógenos. Probióticos podem também promover essa defesa através de modificações na resposta imune da mucosa e na barreira funcional. Múltiplos mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito anti cancerígeno no cólon. Assim como a flora indígena comensal exerce uma influência regulatória nas estruturas epiteliais e subepiteliais dentro do intestino, os probióticos parecem ter função semelhante.<sup>7</sup>

#### 3.4.1 Reforço à Barreira Gastrointestinal

Uma das funções do intestino é agir como barreira entre o meio interno e externo para prevenir a entrada de componentes potencialmente prejudiciais. Essa barreira possui duas estruturas básicas: uma física (estrutura epitelial) e outra funcional (células imunes da parede intestinal)

A barreira física tem com destaque a junção paracelular que possui relação com a permeabilidade intestinal. A alteração dessa permeabilidade se relaciona as várias doenças como Crohn, doença celíaca, intolerâncias alimentares e enteropatias induzidas por drogas como os antiinflamatórios não esteróides (AINE). No cólon, a flora comensal modula a

barreira funcional. Os probióticos parecem estar envolvidos na prevenção de alterações na permeabilidade paracelular. Mas parecem existir outros mecanismos de ação envolvidos.<sup>6</sup>

Uma ação protetora dos probióticos parece envolver também a barreira da mucosa gástrica. Em um estudo com voluntários foi observada uma menor alteração da permeabilidade gástrica com ingestão de *Lactobacillus* em relação aos que ingeriram indometacina isoladamente.<sup>6</sup>

Essa melhora da permeabilidade com o uso dos probióticos não é observada em situações graves como cirurgias abdominais grandes, translocação bacteriana e septicemia.<sup>7</sup>

Os probióticos também se relacionam aos efeitos positivos no funcionamento intestinal por ação trófica na mucosa colônica. Os mecanismos envolvidos não são conhecidos.

Outro fator de proteção do trato gastrointestinal é o muco encontrado na superfície do lúmen. A capacidade de degradar esse muco é considerada um indicador de patogenicidade. Estudos indicam que os probióticos têm capacidade de se ligarem ao muco intestinal e são incapazes de o degradarem. Inibem também a adesão de bactérias patogênicas ao muco. Além dessas propriedades, os probióticos estão também envolvidos no controle da quantidade e natureza do muco secretado.

A barreira funcional é outro mecanismo de ação dos probióticos. É bem estabelecido que microorganismos intestinais sejam necessários ao desenvolvimento do sistema imune intestinal, como exemplo: linfócitos epiteliais intestinais e células produtoras de imunoglobulina (IgA). A secreção de IgA tem função significativa na criação de uma barreira contra infecções de bactérias e vírus patogênicos. Um aumento significativo na produção de IgA pelos probióticos tem sido enfatizado em vários estudos incluindo estudos com *Saccharomyces boulardii* e *L. rhamnosus*. A resistência a infecções parasitárias demonstra exemplo da conseqüente estimulação da imunidade intestinal pelos probióticos.

Alguns estudos indicam que os probióticos têm também ação moduladora na produção de IgE. Porém eles não podem até o momento ser considerados para o tratamento de alergias.

Os probióticos parecem também modular a produção de citocinas. Porém a expressão de uma citocina não pode ser extrapolada para outro tipo de probiótico. Um estudo in vitro mostrou que três diferentes bactérias (*E. coli*, *L. sakei*, *L. johnsonii*) possuem diferentes efeitos na secreção das citocinas (IL-1 beta, IL-8, IL-10 e TNF-alfa).<sup>6</sup> Os probióticos têm impacto direto na resposta epitelial e mediada por citocinas. Apresentam também influência no desenvolvimento e atividade das células T reguladoras. Esse fato parece estar relacionado à eficácia clínica em distúrbios envolvendo processos imunes Th 1 e Th 2. As células T reguladoras da mucosa parecem ser semelhantes às encontradas dentro da maioria dos tecidos periféricos que são responsáveis pela prevenção da auto imunidade de self antígenos específicos dos tecidos.<sup>7</sup>

A consequência dessas ações dos probióticos na função imune, provavelmente associada a outros mecanismos desconhecidos, é que alguns probióticos reduzem o infiltrado de neutrófilos durante uma inflamação colônica experimental (*L. reuteri*).<sup>6</sup>

Além dessas ações na função imune, probióticos podem modular a produção de mediadores inflamatórios no epitélio intestinal, apesar desses achados terem suporte em apenas alguns relatos. Por exemplo, o óxido nítrico é um mediador envolvido no processo inflamatório e sua oxidação pode ser induzida pelo *Lactobacillus rhamnosus*. Essa produção de óxido nítrico é mediada através da indução pela oxido nítrico sintetase (evento pró - inflamatório). Algumas bactérias como a *L. farciminis* são capazes de reduzir o nitrito a óxido nítrico in vitro e se essa capacidade for demonstrada in vivo essas bactérias podem ser capazes de reduzir a inflamação colônica.<sup>6</sup>

### 3.4.2 Funções Intestinais

As principais funções do intestino são: digestão dos alimentos, absorção de nutrientes, água e eletrólitos e impulsionar o material digerido em uma velocidade que permita uma ótima digestão e absorção. Os probióticos parecem melhorar ou modificar essas funções.

Os efeitos dos probióticos na digestão de alimentos são bem documentados. Em humanos, os aspectos mais investigados se referem à absorção de lactose. Numerosos estudos mostram que a absorção de lactose ocorre melhor em indivíduos que consomem iogurtes em relação aos que consomem leite. Duas hipóteses sugerem que esse efeito não corresponde à substituição de lactase endógena pela beta-galactosidase bacteriana. O esvaziamento gástrico do iogurte parece ser mais lento que o do leite, provavelmente devido parâmetros como viscosidade e pH independentes da presença da bactéria. Essa passagem mais lenta da lactose deve dar mais tempo para ação da lactase endógena. A segunda hipótese é baseada no fato da microbiota colônica contribuir para degradação da lactose em indivíduos com deficiência. Como as bactérias probióticas podem estimular a atividade de bactérias colônicas, têm sido sugeridos efeitos benéficos do iogurte na absorção de lactose resultante de melhora da digestão de lactose no cólon. Mesmo que essas duas hipóteses não possam ser excluídas, beta-galactosidase bacteriana provavelmente degrada lactose em galactose e glicose no delgado.<sup>6</sup>

Microorganismos exibem uma matriz de enzimas que podem ser úteis na melhora da digestão em humanos, mas esse aspecto tem sido pouco investigado. A digestão de proteínas na presença de leite fermentado modifica a liberação de aminoácidos e leva a formação de novos peptídeos que parecem ter atividade biológica. Como exemplo, pode ser citada a produção de um peptídeo anti hipertensivo que parece inibir a ação da enzima conversora de angiotensina.<sup>6</sup>

Finalmente um uso promissor dos probióticos na digestão é o uso de enzimas bacterianas geneticamente modificadas.

O efeito dos probióticos parece acontecer também no estímulo a absorção de água e eletrólitos o que explicaria sua ação no tratamento de diarréias. Porém os experimentos não têm conseguido reproduzir esses resultados.<sup>6</sup>

### 3.4.3 Efeitos no Trânsito Gastrointestinal

É conhecido que o trânsito gastrointestinal é mais lento em meio livre de microorganismos. Estudos indicam que cadeias de probióticos como *B. animalis* são capazes de modificar esse trânsito. Uma aceleração específica do sigmóide em um estudo foi observada apenas em mulheres. Esse efeito foi observado em outro estudo, no qual também foi observado que probióticos usados no tratamento não afetaram o peso fecal, pH, massa bacteriana e ácidos biliares. Existem dúvidas sobre esse mecanismo de ação o que leva a conclusão incerta sobre essa ação dos probióticos no trânsito intestinal ou qualquer efeito direto no componente motor.<sup>6</sup>

### 3.4.4 Efeitos Anti - Cancerígenos

Os probióticos (*Lactobacillus e Bifidobactérias*) parecem diminuir a quantidade de enzimas da microbiota fecal como as betas glucoronidasas, beta glucosidade, nitroreductase e urease que estão envolvidas no metabolismo de ativação de genes mutantes e carcinogênicos.<sup>10</sup>

É importante ressaltar que cada probiótico exibe propriedades próprias. Resultados obtidos de uma cadeia não podem ser extrapolados para outra. Os efeitos na

função gastrointestinal dependem do estado de saúde ou doença do hospedeiro e também não podem ser estendidos para outra doença ou do estado basal para uma patologia específica.<sup>6</sup>

### 3.5 Farmacocinética

A farmacocinética dos probióticos é difícil de ser estudada sendo a melhor maneira a realizada in vivo. A maioria dos estudos descreve o destino do probiótico no trato gastrointestinal. Esses microorganismos protegem suas propriedades contra a acidez estomacal até sua chegada no sítio de ação.<sup>7</sup>

A sobrevivência dos probióticos depende da resistência intrínseca, fatores do hospedeiro e o veículo no qual foram ingeridos. Por exemplo, a sobrevivência do *Lactobacillus gasseri* é maior em meios com hipocloridria. A resistência à acidez difere bastante entre os probióticos. Alguns são destruídos no estômago e outros sobrevivem até alcançarem as fezes podendo ser secretados dias após a ingestão. Os sais biliares são também fatores importantes. O suco pancreático pode exercer atividade antimicrobiana. As influências de outras secreções digestivas são desconhecidas até o momento.<sup>7</sup>

A motilidade também contribui para o mecanismo de defesa. Um peristaltismo lentificado favorece a colonização crônica por bactérias no delgado. O equilíbrio entre a flora e o destino depende de interações entre os microorganismos, incluindo competição por substratos, adesão em sítios e modificações no meio. Essas propriedades diferem entre as cadeias.

Finalmente, o sistema imune também está envolvido no controle da flora e provavelmente na farmacocinética. Porém não há estudos que comprovem efetivamente essa relação.

Os probióticos podem ser ingeridos em várias condições, por exemplo, durante

alimentação, jejum ou protegidos por cápsulas. A queda do pH e o tempo de permanência da comida no estômago diferem entre diferentes refeições. Como consequência a farmacocinética pode ser influenciada pelo vetor com ou no qual são consumidos.

Vários estudos têm sido realizados atualmente sobre farmacocinética dos probióticos, porém ainda são necessárias várias definições.<sup>7</sup>

### 3.6 Doses

A concentração dos probióticos necessária para obtenção de efeito clínico é citada como superior a  $10^6$  UFC no delgado e superior a  $10^8$  no cólon. A base científica para esses achados é fraca. A concentração no delgado foi proposta devido à relação com efeitos clínicos em estudos com essa colonização bacteriana. No cólon, essa concentração representa o limite inferior da flora dominante. O percentual sobrevivente permite comparação entre os diferentes tipos de probióticos.<sup>7</sup>

Uma preparação com probióticos deve conter uma quantidade mínima de UFC. Apesar de não haverem estudos disponíveis definindo relação entre dose e efeito, a Natural Health Products Directorate of Canada recomenda uma dose de  $5 \times 10^9$  de UFC por dia por cinco dias consecutivos. Muitos produtos têm mais de  $50 \times 10^9$  por dose. As doses usadas em estudos terapêuticos e preventivos variam. Uma ingestão diária de  $10^6$  a  $10^9$  UFC tem sido reportada como a dose necessária para proposta terapêutica. A dose relacionada aos efeitos tem sido sugerida, porém como citado anteriormente estudos sobre a farmacocinética são necessários.<sup>8</sup>

### 3.7 Usos

Um grande número de benefícios à saúde tem sido atribuído aos probióticos. No entanto apenas alguns desses podem ser confirmados em estudos randomizados, controlados. Há poucos estudos em crianças.

#### 3.7.1 Diarréia

O uso do probióticos no tratamento e prevenção da diarréia é baseado na modificação da microflora colônica e ação contra patógenos entéricos. Os *Lactobacillus* parecem ser capazes de produzir substâncias inibitórias contra patógenos gram positivos e negativos. Eles competem por nutrientes necessários ao crescimento desses patógenos, inibem a adesão dos mesmos e modificam toxinas ou seus receptores. Outros estudos mostram que os probióticos estimulam ou modificam respostas imunes específicas ou inespecíficas e aumentam o número de linfócitos circulantes e sua proliferação. Eles estimulam a fagocitose e produção de anticorpos específicos em resposta à vacina para rotavírus e aumentam secreção de citocinas incluindo gama interferon.

Baseado em estudos bem conduzidos, a eficácia do uso dos probióticos em crianças com diarréia tem sido encorajador. Tem sido benéficos na diarréia aguda incluindo rotavírus em crianças. Não parecem atuar nas diarréias invasivas. Seu papel parece se relacionar a redução da duração da diarréia. Os estudos com melhor resultado usaram o *Lactobacillus GG* em doses superiores a  $10^{10}$ UFC. Os probióticos são mais eficazes quando administrados precocemente no curso da doença e pacientes em países em desenvolvimentos.

Portanto, é recomendado o uso de *Lactobacillus* na diarréia aguda principalmente na fase inicial da doença em países em desenvolvimentos em doses superiores

a  $10^{10}$ UFC por cinco dias.<sup>8</sup>

### 3.7.2 Diarréia Relacionada ao Uso de Antibióticos

O agente mais frequentemente envolvido na diarréia relacionada a antibióticos de largo espectro é o *Clostridium difficile*. Porém quando organismos gram negativos normalmente encontrados nas fezes estão ausentes, o crescimento de estafilococos e fungos pode ser observado. O uso de probióticos é baseado no fato da origem desse tipo de diarréia se relacionar a alteração da microflora intestinal normal.

O uso de probióticos como *Lactobacillus GG*, *B.lactis*, *S. thermophilus* e *S. boulardii* tem eficácia comprovada na prevenção da diarréia relacionada ao uso de antibióticos.<sup>8</sup>

### 3.7.3 Outros Tipos de Diarréias

O uso de probióticos tem sido proposto para tratamento e prevenção de diarréia recorrente pelo *C. difficile* e diarréias nosocomiais.

Não existe comprovação até o momento da eficácia do uso dos probióticos para tratamento e prevenção de recorrência da diarréia por *C. difficile* e para diarréia nosocomial. Os resultados até o momento são conflitantes. Outros estudos são necessários.<sup>8</sup>

### 3.7.4 Prevenção de Infecções Agudas Gastrointestinais e do Trato Respiratório

A prevenção de infecções agudas gastrointestinais e do trato respiratório pelos probióticos é creditada ao estímulo imunológico desses microorganismos.

Estudos mostram evidência modesta no efeito de algumas cadeias de

probióticos na prevenção de infecções do trato respiratório e gastrointestinal em crianças saudáveis. Novos estudos são necessários.<sup>8</sup>

### 3.7.5 Enterocolite Necrotizante

Prematuros em Unidades Neonatais desenvolvem uma flora intestinal diferente dos RN saudáveis. Os fatores envolvidos são: menor exposição à microflora materna, utilização de alimentação esterilizada e uso indiscriminado de antibióticos. Essa colonização diferente contribui para o aparecimento da enterocolite. Os probióticos podem alterar essa flora.<sup>8</sup>

A eficácia do uso dos probióticos na prevenção da enterocolite necrotizante (NEC) é demonstrada em estudos. Essa é considerada uma das maiores aplicações de uso dos probióticos, porém devem ser ponderados os riscos envolvidos.

### 3.7.6 Síndrome do Cólon Irritável

Em condições normais, a motilidade intestinal, absorção, permeabilidade e secreção são influenciadas por interações entre microflora intestinal e mucosa colônica. Evidências levam a crer que alteração na população bacteriana comensal contribui para alterações na motilidade, hipersensibilidade visceral, interações anormais entre cérebro e intestino associada à síndrome do cólon irritável. O uso de probióticos parece ser benéfico pela melhora no balanço da microbiota intestinal, redução da fermentação e regulação da mobilidade do trato digestivo.

Estudos em adultos parecem mostrar benefícios do uso de probióticos para síndrome do cólon irritável. Em crianças, a falta de publicações não permite estabelecer tal

associação.<sup>8</sup>

### 3.7.7 Doença Inflamatória Intestinal

A eficácia do uso dos probióticos na abordagem das doenças inflamatórias intestinais é baseada no conceito que a microflora intestinal tem função na patogênese dessas patologias, reduzindo a produção e liberação de citocinas pró - inflamatórias.

Evidências da eficácia do uso de probióticos em adultos na indução e manutenção da remissão não são adequadas. Estudos em crianças são também necessários.<sup>8</sup>

### 3.7.8 Infecção por *Helicobacter pylori*

Estudos têm demonstrado que alguns *Lactobacillus* ou seus produtos metabólicos podem inibir ou matar o *H. pylori* in vitro, sugerindo que os probióticos poderiam ter ação nessa infecção. Porém não há evidências comprovando essa relação em adultos ou crianças.<sup>8</sup>

### 3.7.9 Alergia Alimentar

O uso dos probióticos nas alergias alimentares é baseado no conceito que um estímulo microbiano é necessário ao desenvolvimento imunológico precoce. A flora intestinal dos atópicos parece ser diferente com aumento dos clostrídeos e diminuição dos bifidobactérias. Há evidência indireta que diferenças na microflora intestinal neonatal parecem coincidir com desenvolvimento precoce de atopia.<sup>8</sup>

Administração de *Lactobacillus GG* a grávidas ou mulheres durante amamentação e nos bebês nos primeiros meses parece ser seguro e eficaz em crianças com

risco no desenvolvimento de alergias. Estudos adicionais são necessários.<sup>8</sup>

#### 3.7.10 Infecção urinária, Vaginose e Candidíase vaginal

Os probióticos têm sido estudados na abordagem das vaginose, infecção do trato urinário (ITU) e candidíase vaginal.

O uso no tratamento das vaginose é baseado no fato dessa patologia estar associada à depressão de lactobacilos na vagina e colonização por gram negativos, anaeróbios e em raros casos aeróbios. Certas cadeias de probióticos parecem inibir o crescimento desses patógenos, porém não foi estabelecida correlação clínica em estudos assim como na candidíase vaginal.

Em relação a ITU, o uso dos probióticos se relaciona a inibição do crescimento e adesão de patógenos por algumas cadeias desses microorganismos. Até o momento existem mais evidências a favor que contra o uso de probióticos na redução do risco de ITU.<sup>11</sup>

#### 3.7.11 Prematuridade

O uso dos probióticos tem sido relacionado à redução do risco de partos prematuros. A ausência de lactobacilos é um preditor de risco para parto prematuro (inferior a 33 semanas), porém faltam estudos para melhor confirmação dessa relação.<sup>11</sup>

#### 3.7.12 Constipação intestinal

O uso dos probióticos na CI se relaciona a melhora da motilidade intestinal e alteração da flora intestinal. As considerações serão feitas posteriormente.<sup>8</sup>

### 3.8 Riscos

O uso dos probiótico é seguro, mas como se tratam de organismos vivos teoricamente eles podem ser responsáveis por infecções, atividades metabólicas deletérias, estimulação imune excessiva e transferência de genes.

Os probióticos são selecionados e o risco teórico de infecção é baixo. O risco da passagem para o sangue, eventualmente por translocação deve ser determinado. Bactérias indígenas continuamente translocam e são rapidamente eliminadas pelos órgãos linfóides. Não há evidências que a ingestão de lactobacilos e bifidobactérias possa apresentar risco de infecção superior a cadeias comensais, mas há insuficiente conhecimento dos riscos e benefícios na imunodeficiência.<sup>7</sup>

Endocardite, pneumonia e meningite são raramente associadas com lactobacilos. Um estudo recente na Finlândia mostrou que um aumento no uso de *Lactobacillus GG* nos alimentos não aumentou a incidência de bacteremia por esse microorganismo ou qualquer outro.<sup>5</sup>

Enquanto uns aceitam que os probióticos podem ser veículos para promoção de atividades metabólicas com efeitos positivos, outros acreditam que eles podem induzir atividades metabólicas deletérias ao hospedeiro. No intestino delgado um número alto de microorganismos pode induzir a diarreia e lesões intestinais especialmente pela desconjugação e dehidroxilação dos sais biliares.

Efeitos adversos imunológicos dos probióticos não foram relacionados em humanos. Há relato de um caso de hepatite auto imune relacionada a consumo alto de iogurtes. Essa relação entre probióticos e doenças auto imunes deve ser estudada.

Alguns genes de resistência podem ser transferidos através da ingestão de lactobacilos para a flora endógena do trato digestivo em ratos. A probabilidade dessa

transferência depende da natureza do material genético a ser transferido, do doador, da concentração. É difícil definir *in vitro* e *in vivo* e estabelecer qual a probabilidade do nível do gene a ser aceitável.

Apesar dos probióticos serem seguros ainda é necessária cautela no seu uso.<sup>7</sup>

### 3.9 Contra-indicações

O uso de probióticos é contra indicado em pacientes com imunodepressão. O risco nesses pacientes é desconhecido. Os *Saccharomyces boulardii* têm mostrado efeito protetor contra patógenos em ratos com imunodeficiência, mas infecções por leveduras têm também sido reportadas em imunossuprimidos.<sup>7</sup>

Pacientes com imunossupressão, hospitalização prolongada e intervenções cirúrgicas têm sido identificados como de risco para uso de probióticos. Em estudos envolvendo prematuros não foi observado nenhum efeito adverso grave.<sup>11</sup>

Outros fatores de risco para infecção oportunista não têm sido identificados para infecções por probióticos como extremos de idade, gravidez e lesões digestivas.<sup>7</sup>

### 3.10 Iogurtes

O iogurte é o produto obtido da fermentação do leite por culturas de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii sp bulgaricus*. Existem também iogurtes que contêm bactérias probióticas ou que as bactérias acima citadas são substituídas por outros tipos de *Lactobacillus*.<sup>9</sup>

Esses iogurtes podem ser probióticos desde que possuam os critérios que definem um probiótico. (item 3.1). De acordo com conceitos científicos, iogurtes com culturas

de microorganismos probióticos podem ser também definidos como tal, pois podem exercer efeito fisiológico benéfico quando consumidos.

Estudos mostram melhora na digestão e absorção da lactose com o consumo de iogurtes assim como redução de sintomas gastrointestinais. Também têm sido usados no manejo de diarreia aguda (diminuem a frequência e duração da diarreia). Podem também ter efeito positivo no sistema imune.

Bactérias do iogurte podem ser encontradas em fezes de indivíduos que o consumiram. Apresentam também viabilidade e atividade metabólica no intestino humano.

O consumo de iogurtes com bactérias vivas tem mostrado benefícios à saúde quando comparados a produtos com bactérias mortas por calor. Apesar de iogurtes com microorganismo probióticos poderem estar relacionados a benefícios para a saúde maiores estudos e evidências são necessários.<sup>9</sup>

#### 4 PROBIÓTICO NA NEONATOLOGIA

Os probióticos têm mostrado vários efeitos benéficos para os neonatos incluindo modulação da microbiota intestinal, degradação de antígenos, promoção de funções da barreira da mucosa, inibição da aderência de patógenos e melhora da maturação do sistema imune. Resultados sugerem redução do risco de NEC, infecções e atopia.

O sistema imune neonatal é dependente de estímulos externos para o desenvolvimento da competência imune. O LM e a microbiota indígena intestinal são considerados as fontes mais importantes para o estímulo dessa maturação. O LM pode também ter efeito na saúde infantil pela influência na composição dessa microbiota. Bifidobactérias são espécies predominantes nas crianças alimentadas com LM. Enquanto crianças que usaram fórmulas não suplementadas, a microbiota é composta por enterobactérias, lactobacilos, bacterióides, clostrídios, bífidos e estreptococos. Conseqüentemente pesquisas têm sido feitas para avaliar a suplementação dessas fórmulas com probióticos.

Os microorganismos maternos constituem a primeira fonte de contato com bactérias para os RN. As primeiras bactérias a colonizar o intestino são: cocos gram positivos (estafilococos, estreptococos e enterococo) e enterobactérias. Lactobacilos vaginais da mãe podem colonizar transitoriamente, porém são substituídos posteriormente por outros lactobacilos. Colonização por anaeróbios aparece no segundo dia de vida e bífidobactérias começam a predominar a seguir em crianças em uso de LM. Vários fatores incluindo via de parto e fatores dietéticos influenciam a colonização no período neonatal.

Estudos mostram que a modulação do sistema imune neonatal pode ser alcançada pela administração de cadeias específicas de probióticos e essas intervenções parecem reduzir o risco de doenças na infância.<sup>12</sup>

#### 4.1 Infecções

Probióticos têm vários efeitos incluindo modulação da microbiota intestinal, promoção das funções de barreira, inibição da adesão dos patógenos na mucosa e estímulo a produção de IgA.

Uma redução modesta da gravidade de infecções do trato respiratório foi alcançada com leite suplementado com *Lactobacillus GG*, mas a ocorrência de infecções não foi reduzida significativamente.<sup>12</sup>

#### 4.2 NEC

Probióticos parecem melhorar a barreira intestinal. Agem também inibindo crescimento e aderência de bactérias patogênicas.

#### 4.3 Atopias

Os probióticos parecem ter efeito benéfico na atopia através da modulação da colonização inicial, degradação de alérgenos intraluminais, promoção da barreira funcional e aprimoramento da maturação imune (indução da produção de IgA, sinalização através de mecanismos imunes, modulação de células dendríticas e indução de células T reguladoras).

Mães que receberam suplementação com probióticos durante a lactação aumentaram a concentração de citocinas no LM e concentração de CD14. Crianças que receberam fórmula suplementada com *Lactobacillus GG* e *B. lactis* apresentaram aumento da produção de IgA o que colabora para a tolerância imune.

Em um estudo randomizado e duplo cego envolvendo crianças com eczema

atópico, que receberam fórmulas suplementadas com probióticos *Lactobacillus GG* e *B. lactis Bb 12* ocorreram melhora da pele e diminuição de marcadores de inflamação em comparação com crianças que receberam fórmulas sem probióticos. Resultados semelhantes foram encontrados no tratamento do eczema atópico com *Lactobacillus fermentum* e com a combinação de *L rhamnosus* e *L reuteri* que parecem estabilizar a permeabilidade intestinal alterada associada com eczema atópico em crianças. Entretanto, *Lactobacillus GG* parecem ser efetivos apenas no tratamento do eczema atópico em crianças com sensibilização por IgE documentada e nessa mesma linha, fórmulas hipoalergênicas fortificadas com *Lactobacillus GG* mostraram alívio dos sintomas e da inflamação intestinal em crianças com alergia à LV e eczema atópico.<sup>12</sup>

Um maior conhecimento das cadeias de probióticos usadas e das fisiopatologias das doenças tratadas é necessário para estabelecimento dos guidelines para o uso clínico dos probióticos.

#### 4.4 Tolerância

O uso de probióticos em neonatos não foi correlacionado a efeitos colaterais importantes, porém os estudos não tiveram essa avaliação como objetiva principal.

Os probióticos têm vários usos potenciais na neonatologia incluindo prevenção de NEC, redução do risco de infecções e atopias. Porém um número de questões deve ser resolvido antes dos guidelines de suplementação com probióticos serem estabelecidos.<sup>12</sup>

## 5 USO DO PROBIÓTICOS NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL EM CRIANÇAS

O interesse no uso de probióticos para tratamento de patologias gastrointestinais tem crescido recentemente. A CI em crianças tem prevalência considerável e atualmente é tratada com associação de laxativos e treinamento esfíncteriano. Apenas 60% das crianças constipadas alcançam sucesso com esse tratamento. Logo, o desenvolvimento de outras opções terapêuticas é necessário.<sup>13</sup>

Um número limitado de estudos foi publicado sobre os efeitos dos probióticos na abordagem da CI em pacientes adultos, idosos e em crianças<sup>14</sup>.

Uma razão racional para o uso dos probióticos para tratar CI é baseada na disbiose da flora intestinal em pacientes com CIF e provável melhora da motilidade intestinal.<sup>8</sup> Pesquisadores acreditam em um efeito positivo no trânsito intestinal e na consistência das fezes. Estudos são necessários para o esclarecimento dos mecanismos e da eficácia clínica do uso dos probióticos em crianças com distúrbios da defecação.<sup>15</sup>

### 5.1 Mecanismos de Ação

A interação entre a microflora intestinal e sua motilidade é demonstrada em modelos animais. O ceco alargado na ausência de bactérias é reduzido ao tamanho normal após introdução da microflora adequada. O trânsito parece ser lentificado na ausência de bactérias durante jejum e após alimentação em animais. Também já foi demonstrado que a microflora intestinal exerce um estímulo à propagação temporal e espacial para migração de complexos motores no intestino delgado. Quando os animais são contaminados com cadeias de *Lactobacillus* essa migração muda para um tipo próximo ao convencional. Estudo realizado em crianças por Ling-Nan Bu et al observou aumento da frequência evacuatória no

grupo em uso de probióticos em relação ao placebo provavelmente relacionada à estimulação da motilidade intestinal.<sup>14</sup> Outros estudos em humanos usando probiótico *B. animalis* também foi capaz de modificar o trânsito intestinal. O consumo de leite com essa bactéria foi associado à aceleração do trânsito intestinal em voluntários selecionados com trânsito superior a 40 horas. Em outro estudo essa mesma cadeia acelerou o trânsito colônico após três semanas em voluntários saudáveis. Uma aceleração do sigmóide foi observada apenas em mulheres. Esse achado foi confirmado em outro estudo no qual não houve alteração do peso fecal, pH, massa bacteriana e ácidos biliares. Porém esse estudo utilizou um tipo de cadeia de probiótico e não foi proposto mecanismo de ação não permitindo nenhuma conclusão.<sup>6</sup>

Como foi citada, a microflora colônica influencia o peristaltismo. Logo, desequilíbrios dessa microflora parecem estar envolvidos nas doenças gastrointestinais em crianças como a CI.<sup>3</sup> A idéia do uso de bactérias ácido lácticas na abordagem da CI é sustentada no relato da disbiose da flora intestinal em pacientes com essa patologia.<sup>16</sup> A disbiose é definida como uma condição na qual há alteração do ecossistema intestinal.<sup>17</sup> É sugerido que os probióticos podem diminuir o pH colônico contribuindo para normalização das funções intestinais.<sup>16</sup> Essa diminuição do pH é resultante da produção de ácido láctico e acético por algumas cadeias de probióticos como bifidobactérias e lactobacilos. Essa redução no pH melhora o peristaltismo no cólon e conseqüentemente diminuem o trânsito colônico o quê beneficia o tratamento da CI.<sup>13</sup> Uma flora anormal observada em crianças constipadas inclui um número alto de clostrídios comparados com outros gêneros (bacterióides e *E. coli*). Em crianças saudáveis raramente são isolados clostrídios e espécies de enterobacteriaceas. No entanto, não é claro se a disbiose é um fenômeno secundário ou se é realmente um fator contribuinte para a patogênese da CIF.<sup>16</sup>

Os probióticos têm sido associados ao amolecimento das fezes pelo estímulo à secreção de água e eletrólitos, como por exemplo: algumas cadeias de probióticos como *L*

*shirota* e *B. infantis* em adultos com CI e Síndrome do Cólon Irritável e *L rhamnosus* em crianças. Outros exemplos são: *L rhamnosus* e *Propionibacterium freudemeichei*.<sup>13</sup>

Estudos são necessários para esclarecimentos dos mecanismos de ação que envolve os probióticos e a CI em crianças.<sup>15</sup>

## 5.2 Estudos sobre O Uso de Probióticos no Tratamento da CI em Crianças

Estudos em adultos têm estabelecido a eficácia de algumas cadeias de probióticos como as bactérias ácidas lácticas no tratamento da CI. Entretanto essa correlação em crianças não é clara. Esses estudos são descritos a seguir.

### 5.2.1 Uso de *Lactobacillus GG* como Terapia Adjunta no Tratamento da CI

Banazkiewik et al desenvolveram um estudo duplo cego randomizado placebo controlado para avaliar a eficácia do *Lactobacillus GG* em associação com lactulose para tratamento da CI em crianças.

Oitenta e quatro crianças entre dois e dezesseis anos com CIF (menos de três evacuações por semana nas últimas doze semanas) foram alocadas aleatoriamente para receber tratamento com 1 ml/kg de lactulose e 10<sup>9</sup>UFC de *Lactobacillus GG* de 12/12 horas por doze semanas ou placebo e lactulose (2002-2003).

O sucesso do tratamento foi similar em ambos os grupos. O *Lactobacillus GG* na dose do estudo não foi eficaz como terapia adjunta no tratamento da CI em crianças.

Vários fatores podem explicar porque a adição de *Lactobacillus GG* à lactulose não provocou benefício adicional ao tratamento com lactulose isoladamente.

O primeiro aspecto é que a bactéria *Lactobacillus GG* pode não ser benéfica ao

tratamento da CI. O segundo aspecto pode estar relacionado à dose e duração. A dose escolhida foi de  $2 \times 10^9$  UFC que excede a dose mínima de  $10^9$ . Porém a dose e duração do tratamento com *Lactobacillus GG* não foi claramente estabelecida. A terceira possibilidade para o resultado negativo pode ser decorrente do fato das populações (adultos x crianças) não serem comparáveis. A experiência clínica com probióticos no tratamento da CI é limitada a adultos, diferenças relacionadas à idade na composição da microbiota intestinal podem explicar as diferenças na resposta ao tratamento.

Esse estudo concluiu que a adição de *Lactobacillus GG* a lactulose não promoveu benefício adicional ao uso da lactulose isoladamente no tratamento da CI em crianças. Entretanto o desenho do estudo não permitiu determinar se o *Lactobacillus* sozinho tem eficácia ou se há sinergismo com outras cadeias de probióticos. A eficácia em populações mais velhas também não foi analisada. Esse fato enfatiza a necessidade de novos estudos randomizados, placebo controlado para explorar esses aspectos.<sup>16</sup>

### 5.2.2 Probióticos nas Doenças Gastrointestinais em Crianças

Em 2006 foi publicado por Szajewska et al uma revisão sobre evidências da eficácia do uso de probióticos na população pediátrica em doenças gastrointestinais. Os estudos analisados foram duplo cego, randomizados, placebo controlado ou metanálises.

Em relação a CI em adultos, um estudo duplo cego randomizado com *Lactobacillus casei shirota* melhorou sintomas gastrointestinais em adultos. O consumo de probióticos resultou em melhora significativa na gravidade da CI e na consistência das fezes a partir da segunda semana de intervenção. A melhora da CI grave ou moderadamente grave foi menos observada. Os resultados indicaram que a administração de probióticos pode ser recomendada como terapia adjuvante na abordagem da CI.

Um pequeno estudo randomizado também em adultos com 28 indivíduos mostrou que a suplementação com uma combinação de *Lactobacillus rhamnosus* e *Propionibacterium freudenreichii* no suco resultou em vinte e quatro por cento de aumento da frequência na defecação comparado ao grupo recebendo *L. reuteri* e o grupo não suplementado.

Apenas um estudo em criança com CI foi citado nessa revisão. Esse foi anteriormente citado (*Lactobacillus GG* e lactulose realizado por Banazkiewik et al).

Nessa revisão, não foi possível estabelecer evidência para recomendar o uso de probióticos em crianças com CI.<sup>8</sup>

### 5.2.3 Função de uma Mistura de Probióticos no Tratamento da CI na Infância

Em 2007 foi publicado por Bekkali et al um estudo piloto para determinar o efeito de uma mistura de probióticos contendo bifidobactérias e lactobacilos para tratamento da CI na infância realizado em 2006.

Crianças com idade entre 4-16 anos com CI definidas pelos critérios de Roma III foram eleitas para o estudo. Foram excluídas crianças em uso de qualquer laxante nas últimas quatro semanas, portadoras de retardo mental, doenças metabólicas, incontinência fecal não retentiva e história de cirurgia gastrointestinal. Antes do início do tratamento, todas as crianças receberam uma vez ao dia por três dias um enema retal para desimpactação.

Durante quatro semanas, as crianças receberam uma mistura com  $4 \times 10^9$  UFC de probióticos (Ecologic<sup>R</sup> Relief) contendo bifidobactérias (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. congum*), lactobacilos (*L. casei*, *L. plantarum* e *L. rhamnosus*). Durante o tratamento as crianças foram instruídas a iniciar o treinamento esfinteriano (três vezes ao dia por cinco minutos após alimentação). O uso de laxativos não foi permitido durante o período de tratamento. O

acompanhamento foi realizado após 2-4 semanas após início do tratamento.

As respostas primárias medidas foram frequência evacuatória por semana e consistência das fezes. As respostas secundárias foram episódios de incontinência fecal por semana, dor abdominal e efeitos colaterais.

Esse estudo demonstrou que a mistura de probióticos, contendo diferentes cadeias de bifidobactérias e lactobacilos, aumentou a frequência evacuatória nas crianças constipadas. Ocorreu também diminuição do número de episódios de incontinência fecal e dor abdominal. Alterações da consistência das fezes não foram observadas.

Probióticos podem ser um atrativo para abordagem da motilidade gastrointestinal em crianças constipadas. Entretanto os mecanismos exatos envolvendo o trânsito gastrointestinal não são claros. A hipótese proposta por esse estudo é baseada na produção de ácidos por essa bactéria que resulta na diminuição do pH do cólon. Essa redução melhora a motilidade do cólon diminuindo assim o tempo de trânsito colônico.

Nesse estudo, a administração da mistura de probióticos teve um efeito positivo na frequência evacuatória conseqüentemente levando a uma redução dos episódios de incontinência fecal. Esses resultados diferem dos achados por Banazkiewik et al com *Lactobacillus GG* e placebo em crianças constipadas tratadas com lactulose.

Não foi observada uma significativa alteração da consistência das fezes como inicialmente esperado já que os probióticos são associados ao amolecimento das fezes pelo estímulo a secreção de água e eletrólitos.

Uma diminuição significativa na dor abdominal foi encontrada após quatro semanas de tratamento com a mistura. Esse achado é semelhante a uns estudos pediátricos e vários em adultos na síndrome do cólon irritável com dor abdominal ou desconforto. Essa ação parece estar ligada à diminuição da hipersensibilidade visceral por efeitos antiinflamatórios na mucosa entérica pelos probióticos.<sup>13</sup>

Esse estudo concluiu que a mistura de probióticos mostra benefícios nos sintomas da CI e na diminuição da dor abdominal. Porém um estudo randomizado placebo controlado é necessário para confirmar esses dados.

A interpretação de estudos com cadeias de probióticos nas doenças gastrointestinais funcionais é dificultada por vários fatores. Os resultados são difíceis de comparar pelos diferentes desfechos, variações na dose e cadeias de probióticos usados. Grupos usando misturas de probióticos prejudicam a determinação das frações ativas dos mesmos. Até o momento, há evidências suficientes para garantir novas avaliações segundo esse estudo.<sup>13</sup>

#### 5.2.4 *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr 35 na CI em Crianças

Em 2007 foi publicado por Ling et al um estudo duplo cego placebo controlado com o propósito de avaliar a eficácia dos probióticos (*Lactobacillus casei* Lcr 35) no tratamento das crianças com CI e comparar esses efeitos com o óxido de magnésio e placebo.

O estudo foi desenvolvido com quarenta e cinco crianças abaixo dos dez anos com CI durante dezembro de 2004 a março de 2005. Foram incluídas crianças com critério de CI funcional, ou seja, sem causas orgânicas. Eles foram randomizados para receber Lcr 35,  $8 \times 10^8$  UFC, (grupo A), óxido de magnésio 50mg/kg/dia (grupo B) e placebo (grupo C) por via oral duas vezes ao dia por quatro semanas. O uso da lactulose foi permitido quando não houve evacuação por três dias. Clister glicerinado foi usado apenas quando a evacuação não ocorresse por período superior a cinco dias ou houve dor abdominal relacionada à impactação fecal. Os pacientes foram orientados a evitar alimentos com probióticos por pelo menos duas semanas antes e durante a terapia.

Cultura das fezes foi realizada antes e após o tratamento para avaliar a mudança na flora. As fezes foram processadas e analisadas os percentuais de *E coli* e *Lactobacillus*.

Comparação entre frequência da defecação, consistência das fezes, uso de lactulose ou enema durante o período de tratamento foram realizadas entre os três grupos. Foram também comparadas à frequência de episódios de perda fecal e dor abdominal.

Os pacientes recebendo óxido de magnésio ou probióticos tiveram maior frequência evacuatória e percentagem de sucesso terapêutico, menor uso de clister glicerinado e fezes endurecidas em relação ao grupo placebo. Não houve diferença entre o óxido de magnésio e probióticos nesses parâmetros analisados. Os primeiros efeitos foram observados com óxido de magnésio (segunda semana) em relação aos probióticos (terceira semana). Dor abdominal ocorreu com frequência inferior no grupo com probiótico em relação aos outros dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação ao uso de lactulose, escape fecal e mudanças no apetite.

O percentual de pacientes que apresentou sucesso terapêutico foi maior no grupo em uso de óxido de magnésio e probióticos em relação ao placebo. As diferenças encontradas apresentaram significância estatística ( $p=0.01$ ). A diferença entre o óxido de magnésio e probióticos não apresentou significância estatística.

Em relação à flora intestinal, quando comparados os três grupos, não houve diferença nas amostras das fezes antes do tratamento. O percentual de *Lactobacillus* entre o total de anaeróbios no pós - tratamento foi maior no grupo com probióticos em relação aos outros dois grupos. O percentual de *E coli* não alterou após o tratamento em todos os grupos. Resultado diferente de um estudo in vitro com Lcr 35. Nesse estudo foi observado efeito do Lcr 35 na aderência da *E coli* enteropatogênica, enterotoxigênica e *Klebsiella pneumoniae*. O transporte inadequado das fezes nesse estudo pode explicar o porquê do não efeito do Lcr 35 na colonização da *E coli*.

Não houve correlação entre o percentual de *Lactobacillus* após o tratamento e a frequência evacuatória nos grupos.

O Lcr 35 tem sido explorado comercialmente como um produto farmacêutico por mais de vinte anos. A maioria das indicações terapêuticas se relaciona ao tratamento e prevenção da diarreia aguda. Estudos com doses de Lcr 35 de  $10^8$ ,  $10^{10}$  e  $10^{12}$  UFC/ dia não estabeleceram relação com o número de UFC nas fezes. Nesse estudo a dose escolhida foi  $8 \times 10^8$  UFC.

Baseado nesse estudo, o uso de óxido de magnésio e probióticos parece melhorar sintomas da CI leve ou moderada. Casos graves necessitam de associação com outros laxativos.

Efeitos adversos mínimos foram observados entre os grupos. Apenas um paciente em uso de óxido de magnésio apresentou diarreia. Porém, um período maior de observação é necessário.

Concluiu-se que probióticos (*L casei rhamnosus* Lcr 35) foram eficazes no tratamento de crianças com CI. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o óxido de magnésio e Lcr 35. Estudos com maior número de casos e período de observação são necessários.<sup>14</sup>

### 5.3 Indicações

As indicações para o uso de probióticos para tratamento da CI na infância não estão bem estabelecidas até o momento. Eles foram utilizados com sucesso em estudos com crianças com CI funcional, ou seja, sem causa orgânica associada.<sup>13,14</sup> Foram observadas melhora em casos leves ou moderados sendo que casos graves necessitaram de associação terapêutica.<sup>14</sup>

#### 5.4 Dose e Tipos:

Não são bem estabelecidas as doses e tipos de probióticos eficazes na abordagem da CI em crianças. O uso de *Lactobacillus casei*  $8 \times 10^8$  duas vezes ao dia<sup>14</sup> e uma mistura  $4 \times 10^9$  UFC de probióticos (Ecologic<sup>R</sup> Relief) contendo bifidobactérias (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*), lactobacilos (*L. casei*, *L. plantarum* e *L. rhamnosus*) se mostrou eficaz.<sup>13,14</sup> Já o uso de *Lactobacillus GG*,  $2 \times 10^9$  UFC, não obteve sucesso terapêutico.<sup>16</sup>

#### 5.5 Tolerância

Apesar das indicações, doses e tipos de probióticos não estarem bem estabelecidas, todos os estudos concordaram em relação à boa tolerância dos mesmos.

O *Lactobacillus GG* foi bem tolerado e a incidência de efeitos adversos não foi superior ao grupo placebo no estudo que testou sua associação à lactulose.<sup>16</sup> Também não foram observados efeitos colaterais com o *L. casei shirota*. por Ling et al. Porém, ele chama a atenção para um período maior de observação<sup>16</sup> A mistura utilizada de probióticos por Bekkali et al também não foi associada a efeitos colaterais como vômitos, aumento de flatulência durante o estudo. Esse achado concorda com a literatura sobre a boa tolerância dos probióticos. A segurança no uso especialmente das bifidobactérias é baseada no consumo histórico longo de leite fermentado e no crescimento do conhecimento sobre a fisiologia e taxonomia dessas bactérias. Estudos com *Lactobacillus* e bifidobactérias mostram que eles são bem tolerados por adultos e crianças.<sup>16</sup>

## 6 PROPOSTA DE ESTUDO

O uso de probióticos tem sido testado em diversas morbidades digestivas. Popularmente, pacientes têm creditado a melhora da constipação ao uso de alimentos industrializados que contém probióticos. Estudos realizados até o momento não foram conclusivos em definir a eficácia destes na CI da criança e em identificar grupos de pacientes que se beneficiam da prescrição dos mesmos.

A proposta de estudo a seguir tem como objetivo avaliar se o uso de probiótico melhora o hábito evacuatório de crianças e adolescentes com constipação intestinal crônica e avaliar se a resposta ao tratamento é mantida após a retirada do mesmo.

Pacientes serão selecionados a partir da população geral (escola pública freqüentada por criança de 6 a 18 anos). Cada aluno será identificado com um número. A partir de uma seqüência de números aleatórios gerada por meio eletrônico serão selecionados 300 candidatos. Todos os alunos selecionados serão convidados a participar do estudo. Quando um aluno não concordasse, o convite será feito ao aluno subsequente da lista de aleatorização que não foi selecionado. Todos os candidatos serão submetidos a uma entrevista direcionada a identificar constipação intestinal funcional. Será realizado exame físico completo. Estima-se uma prevalência de 20% de pacientes com constipação (60 crianças e adolescentes).

Serão admitidos pacientes com CICF (critério ROMA III) sem massa fecal (ou com massa fecal pequena) e sem escape fecal. Esses pacientes não poderão estar recebendo tratamento médico para CI ou fazer uso de alimentos com probiótico em quantidade equivalente a 50% ou mais da dose terapêutica. Serão excluídos portadores de doença possível de causar CI, pacientes em uso de medicação constipante e com contra indicação ao uso de probióticos. Paciente com história de escape fecal, massa fecal ao exame físico também serão excluídos e encaminhados para acompanhamento médico.

A partir de aleatorização dois grupos serão formados. Em um primeiro momento um grupo receberia probiótico e outro receberia placebo por seis semanas. Somente o fornecedor saberia identificar placebo e probiótico. A seguir, a administração seria cruzada por mais seis semanas. O pesquisador responsável por todo o processo de seleção e acompanhamento dos pacientes não terá conhecimento sobre qual intervenção está sendo realizada em nenhuma das etapas. Os pacientes registrarão o hábito evacuatório por 15 dias antes do início da intervenção e durante todo o período (probiótico e placebo). Com o propósito de avaliar a manutenção de qualquer efeito terapêutico depois de finalizada a intervenção, os pacientes serão entrevistados de 15/15 dias e questionados sobre o hábito evacuatório, por um período de 03 meses. Nenhum gasto por parte do paciente está previsto.

Probióticos representam risco para indivíduos da faixa etária do estudo se estes apresentarem imunodepressão. A entrevista e exame físico terão o objetivo de identificar tais condições. Nestes casos há risco teórico de infecções de gravidade não previsível. Apesar deste risco teórico, diversos alimentos são comercializados (com registro na ANVISA) e consumidos maciçamente no Brasil com probiótico sem o registro de efeitos indesejáveis. Assim, o risco de infecções pode ser considerado teórico.

Os pacientes que apresentarem efeitos colaterais sérios serão retirados do estudo e acompanhados clinicamente com instituição das medidas médicas necessárias.

Todos os testes estatísticos serão realizados ao nível de 5% de significância com p bilateral. Teste t de student será usado para comparar médias de variáveis contínuas de distribuição normal. Para variáveis que não apresentem distribuição normal, será usado o teste de Mann-Whitney. O teste  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher será usado, se apropriado, para comparar percentagens. Todas as análises serão realizadas baseadas na intenção de tratar, segundo a qual todos os participantes serão analisados de acordo com a intervenção para a qual foram eleitos, independentemente se receberam ou não a intervenção.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não, em congressos e periódicos especializados. Todos os dados coletados serão usados apenas com a finalidade da pesquisa.

O estudo descrito acima será: avaliação do uso de probióticos no tratamento de crianças e adolescentes com constipação intestinal crônica funcional não complicada- um estudo randomizado e cego.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A constipação intestinal crônica é queixa comum em Pediatria. Segundo levantamento realizado no Ambulatório Geral de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG 22% das crianças apresenta o quadro. A CIC é definida como a eliminação de fezes com frequência inferior a duas vezes por semana, e/ou fezes endurecidas, com ou sem sensação de esvaziamento incompleto do reto assim como presença de dor ou esforço evacuatório, eliminação esporádica de fezes volumosas, dor abdominal e escape fecal. A CIC funcional refere-se a toda constipação sem causa orgânica associada.<sup>5</sup>

A alta frequência da CICF em Pediatria reforça a importância de uma intervenção terapêutica eficaz.<sup>13</sup> O tratamento atual é baseado em orientações dietéticas, psicológicas, comportamentais, medicamentosas (óleo mineral, hidróxido de magnésio, polietilenoglicol).<sup>5</sup> Porém, apenas 60% das crianças constipadas alcançam sucesso com esse tratamento. Logo, o desenvolvimento de outras opções terapêuticas é necessário. Por esse motivo o interesse no uso de probióticos para tratamento de patologias gastrointestinais tem crescido recentemente.<sup>13</sup>

O uso de probióticos tem sido testado em diversas morbidades digestivas. Popularmente, pacientes têm creditado a melhora da constipação ao uso de alimentos industrializados que contêm probióticos. Estudos têm sido realizados para avaliar o uso dos probióticos para tratamento da CIC funcional em crianças. Efeitos positivos nos sintomas da CICF foram observados com o uso de uma mistura de probióticos em crianças por Berkkali et al e também por Ling et al. Porém não houve evidências dos benefícios do uso dos mesmos na CIC citado por Szajewska et al e Babaszkievicz et al. Existem controvérsias sobre esse tipo de tratamento. Estudos realizados até o momento não foram conclusivos em definir a eficácia dos probióticos na CIC da criança e em identificar grupos de pacientes que se beneficiam da prescrição dos mesmos. Porém há evidências suficientes para garantir novas avaliações em

relação ao uso de probióticos para tratamento da CI em crianças.

Portanto, novos estudos são necessários para avaliar os efeitos desse tratamento: benefícios, tipos, doses, população a ser beneficiada e manutenção da resposta depois da retirada dos probióticos. Propõe-se então um estudo randomizado placebo controlado e cego para avaliação do uso de probióticos no tratamento da CI em crianças e adolescentes. Este estudo deverá ser realizado no setor de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melo MCB, Torres MRF, Guimarães EV, Figueiredo RCP, Penna JF. Constipação intestinal. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2003; 13 (4 Suppl 2) : 35- 43.
2. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson JP, Fleischer DF, Tamineau J. Childhood Functional Gastroenterology Disorders Neonate e Toddler. *Gastroenterol*. 2006; 130: 1519-26.
3. Rasquim A, Lorenzo CD, Forbes D, Guiraldes C, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood Functional Gastroenterology Disorders Children e Adolescents. *Gastroenterol*. 2006; 130: 1527-37.
4. Morais MB, Maffei HV. Constipação Intestinal Artigo de revisão. *Jornal de Pediatria*. 2000; 76 Suppl 2: 147-56.
5. Torres MF, Figueiredo RCP, Penna FJ. Constipação intestinal. In: Leão E, Corrêa EJ, Mota JAM, Viana MB. *Pediatria Ambulatorial*. Quarta edição. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica; 2005. p 366-78.
6. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: What are they? What are their effects on gut physiology? . *Best Practice & Research Clin Gastroenterol*. 2003; 17 (Pt5):711-24.
7. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side- effects. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol*;2003: 17 (Pt 5): 725-40.
8. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy.[Review]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2006;42(5): 454-75.
9. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen, S, Koletzko B, Morelli L. Should yoghurt cultures be considered probiotic?[Review]. *Br J Nutr*. 2005 ; 93(6): 783-6
10. Roberfroid M. Prebiotic and probiotics: are they functional foods?. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71 Suppl 6: 1682-7
11. Reid G, Devillard E. Probiotic for mother and child. *J Clin Gastroenterol*.2004;38 Suppl 2: 94-9
12. Rautava S .Potencial uses of probiotics in the neonate .Seminar in Fetal Neonatal Medicine.2007; 12:45-53
13. Bekkali N, Bongers MEJ, Berg MMVB, Liem O, Benninga MA. The role of probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J*. 2007; 6:17.
14. Bu, L N, Chang MH, Ni Y, Chen LH , Cheng CC .Lactobacillus casei rhamnosus Lcr 35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int*. 2007; 49:485-90.

15. Benninga MA, Candy DCA, Taminiu JA. New treatment options in childhood constipation?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41:56-7.
16. Babaszkieicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *JPediatr.* 2005; 146 (6): 364-9.
17. Amenta M, Cascio MT, Fiore PD, Venturini I. Diet and chronic Constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zir FOS (*Bifid bacterium longum W11 +FOS Actilight*). *Acta Biomed.* 2006; 77 (3): 157-62.
18. Leite JA, Nicoli JR. Nutrição e Microbiota Intestinal Normal. In: Filho L A P. *Terapia Nutricional nas doenças do aparelho digestivas na infância*. 2ª Edição. Belo Horizonte: Editora Médica e Científica Ltda Medsi; 2003: p15-30.
19. Souza MSL. *Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses*. 3ª edição. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica; 2005.