

Disponibilizado por:



**Alquevitta**

Farmácia de Manipulação

# Probióticos na Prevenção da Diarreia Infantil

Redução do risco da incidência de diarreia associada aos cuidados de saúde em crianças hospitalizadas, incluindo as causadas por rotavírus<sup>1</sup>.



Estudos demonstram redução da incidência de diarreia e aumento da consistência das fezes a partir da administração de probióticos nos casos de diarreia aguda<sup>10</sup>.

Efeito imunomodulador sobre a redução de episódios de diarreia e melhora da função intestinal em crianças com gastroenterite por rotavírus e *Cryptosporidium*<sup>11</sup>.

## Uso de probióticos na prevenção da diarreia infantil associada aos cuidados de saúde: metanálise de estudos clínicos randomizados<sup>1</sup>.

O referente artigo trata de um *review* sistemático e metanálise de estudos clínicos randomizados (ECR) utilizando-se bases de dados, considerando-se estudos com crianças entre 1 a 18 anos de idade, em que são comparados os efeitos da administração de probiótico (sozinho ou em associação) em relação ao placebo ou sem intervenção, na prevenção de diarreia associada a cuidados de saúde (IACS), quando hospitalizadas em situação aguda ou crônica. Os relatos foram levantados para *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e associações com o mesmo, em número limitado, pois se considera que nem todos os probióticos são equivalentes e existem questionamentos sobre dados relativos ao agrupamento de diferentes probióticos<sup>2,3</sup>. Segundo os critérios de inclusão estabelecidos, somente seis ECR's foram selecionados para passarem pelo processo de metanálise, envolvendo 1343 crianças. Em todos os estudos, a administração de probióticos foi mantida durante toda a permanência no hospital.

Autores	Dose do probiótico / Período	Diagnóstico / peculiaridades	Resultados
HOJSÁK ET AL. <sup>1,4</sup>	LGG 10 <sup>9</sup> UFC/dia em 100 mL de laticínio fermentado por 7 dias*.	Diarreia (≥ 3 x/dia) com fezes moles ou aquosas, com ou sem vômito, por infecção no trato gastrointestinal. AAD não foi considerado. Média de idade: 9,9 anos.	O agrupamento dos resultados dos ECRs realizados por Hojsak <i>et al.</i> , Mastretta <i>et al.</i> e Szajewska <i>et al.</i> , com <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), demonstrou que foi possível observar a <b>redução significativa de diarreia associada à gastroenterite por rotavírus</b> em 3 ECRs (n = 1043; RR 0,49; 95% IC 0,28 – 0,86), mas não havendo a <b>redução do risco de infecção assintomática por rotavírus</b> 2 ECRs (n = 301; RR 1,39; 95% IC 0;74 – 2,62). A <b>redução do risco da incidência de diarreia de outras IACS</b> em 2 ECRs também foi detectada a partir deste grupo de estudos (n = 823; RR 0,37; 95% IC 0,23 - 0,59).
MASTRETTA ET AL. <sup>1,5</sup>	LGG 10 <sup>10</sup> UFC/cápsula 2 doses na admissão e 1 cápsula/dia durante a hospitalização por 3 dias*.	Gastroenterite por infecção com rotavírus (diarreia ≥ 3 x/dia com fezes moles após a admissão, com antígeno de rotavírus detectado nas fezes).	
SZAJEWSKA ET AL. <sup>1,6</sup>	LGG 6 x 10 <sup>9</sup> UFC em 1 sachê (2x/dia) por 3 dias.	Diarreia (≥ 3 x/dia com fezes moles ou aquosas). AAD não foi excluído.	
WANKE ET AL. <sup>1,7</sup>	<i>L. reuteri</i> 10 <sup>8</sup> UFC em 5 gotas/dia por 3 dias.	Diarreia (≥ 3 x/dia com fezes moles ou aquosas). AAD não foi excluído.	A administração não foi efetiva.
PENNA ET AL. <sup>1,8</sup>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> 2,6 x 10 <sup>8</sup> UFC em laticínio fermentado, durante a permanência no hospital.	Diarreia (≥ 3 x/dia com fezes moles ou aquosas). Neste estudo, nenhum teste para detecção de rotavírus foi realizado.	A administração não foi efetiva.
SAAVEDRA ET AL. <sup>1,9</sup>	Leite com fonte de <i>Bifidobacterium bifidum</i> 1,9 x 10 <sup>8</sup> UFC e <i>Streptococcus thermophilus</i> 0,14 x 10 <sup>8</sup> UFC Ambos, durante a permanência no hospital.	Diarreia (≥ 5 x/dia com fezes moles ou aquosas). Foram admitidas no estudo crianças em situação crônica.	<b>Redução do risco de diarreia</b> (1 ECR; n = 55; RR 0,22; 95% IC 0,05 – 0,96), <b>gastroenterite por rotavírus</b> (1 ECR; n = 55; RR 0,27; 95% IC 0,08 – 0,87), e <b>de infecção assintomática por rotavírus</b> (1 ECR; n = 55; RR 0,27; 95% IC 0,08 - 0,87). Em um ECR foi possível observar a <b>redução do risco gastroenterite por rotavírus</b> (n = 55, RR 0,27, 95% IC 0,08 – 0,87).

\*ADD: antibiótico associado à diarreia. LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG. \* após a entrada no hospital.

Em crianças hospitalizadas, a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus* reduziu a incidência de diarreia, incluindo causadas por rotavírus, e de diarreia infantil causada por infecções associadas a cuidados de saúde (IACS). Outros estudos são recomendados para complemento da avaliação custo-efetividade do uso de LGG, considerando-se essencial a utilização de relatórios de eventos adversos de forma padronizada<sup>1</sup>.



## Estudo clínico randomizado avalia a eficácia e segurança do uso de *Lactobacillus casei* GG no tratamento da diarreia aguda em crianças<sup>10</sup>.

Participaram do estudo 200 crianças entre 6 meses a 5 anos de idade, durante a permanência no ambulatório e na sala de emergência por 5 dias, utilizando-se o protocolo da OMS para o monitoramento da diarreia:

### Grupo 1:

*Lactobacillus casei* GG 10<sup>9</sup> UFC/dia em cápsula (conteúdo removido e dissolvido em leite) durante 5 dias.

### Grupo 2:

Placebo, sem administração do probiótico.

Os resultados atribuídos em função do tempo de duração da diarreia e do início da mudança na consistência das fezes. Também foram monitorados eventos adversos como: como febre, vômito, dor abdômen, necessidade de internação, o desenvolvimento de qualquer outros novos sintomas e qualquer reação de hipersensibilidade como erupções cutâneas.

### Resultados:

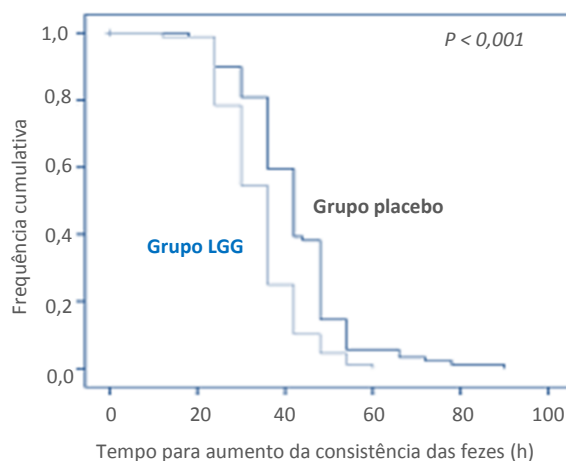
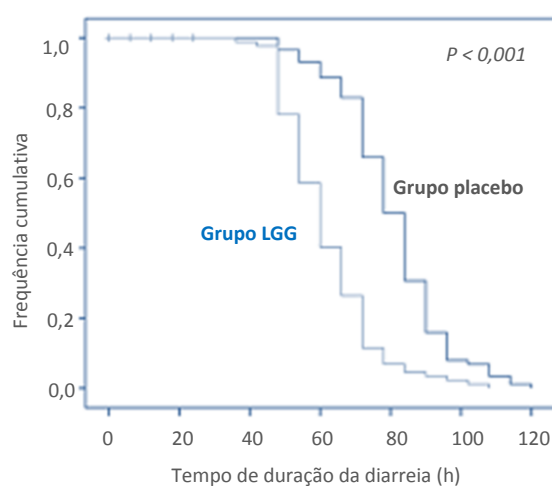
- A administração de LGG durante 5 dias, em crianças abaixo de 5 anos de idade com episódios de diarreia aguda, reduziu a duração da diarreia e promoveu rápido aumento da consistência das fezes, de forma independente da presença de rotavírus.
- Considera-se necessário confirmar a eficácia e efetividade dos estudos numa escala maior, visto a restrição demográfica.

#### Resultados após administração do *Lactobacillus casei* GG.

Resultados ao final do acompanhamento	LGG (média)	Controle (média)
Duração da diarreia (h)		
Todos participantes	60 (54 - 72)	78 (72 - 90)
Rotavírus negativo	60 (54 - 72)	78 (72 - 90)
Rotavírus positivo	60 (54 - 66)	84 (72 - 90)
Aumento da consistência das fezes (h)	25 %	46 %
Todos participantes	36 (30 - 36)	42 (36 - 48)
Rotavírus negativo	36 (30 - 36)	42 (36 - 48)
Rotavírus positivo	36 (30 - 36)	42 (36 - 48)

95 % IC;  $P < 0,001$

#### Resultados após administração do *Lactobacillus casei* GG.



A eficácia quanto ao uso de *Lactobacillus casei* GG em crianças com episódios de diarreia aguda foi apresentada de forma independente da presença de rotavírus, pela redução da duração da diarreia e aumento da consistência das fezes<sup>10</sup>.

## Estudo randomizado avalia o efeito do uso de probióticos *Lactobacillus rhamnosus GG* sobre a resposta imune na função intestinal de crianças com gastroenterite causada por rotavírus ou espécies de *Cryptosporidium*<sup>11</sup>.

Neste estudo, 124 crianças com gastroenterite, entre 6 meses a 5 anos de idade (destas, 82 estavam infectadas com rotavírus e 42 com espécies de *Cryptosporidium*), com sintoma de diarreia em média por 4 dias (1/3 das crianças com diarreia grave) foram submetidas ao seguinte tratamento por 4 semanas:

**Grupo 1:**  
*Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) 1x/dia.

**Grupo 2:**  
Placebo

Foram mantidos os dados demográficos e os parâmetros clínicos ao longo do estudo. O teor de imunoglobulina G (IgG) e de anticorpos da imunoglobulina A (IgA) para *Cryptosporidium* e rotavírus e a proporção lactulose/manitol, para verificação da permeabilidade intestinal, foram comparáveis entre as crianças que receberam LGG e placebo.

### Resultados após administração do *Lactobacillus rhamnosus GG*.

Resultados ao final do acompanhamento:	LGG	Controle
Incidência de episódios repetidos de diarreia (rotavírus positivo) $p = 0,048$	25 %	46 %
Incidência da função intestinal comprometida $p = 0,027$	48%	72 %
Níveis de IgG pós-intervenção (rotavírus positivo) $p = 0,003$	456 UE	2215 UE

### Resultados:

- Crianças do grupo tratado com LGG, infectadas por rotavírus, apresentaram poucos episódios repetidos de diarreia e baixo comprometimento da função intestinal, além do aumento dos níveis séricos de IgG.
- Adicionalmente, entre as crianças com diarreia criptosporídica, aquelas que receberam LGG apresentaram influência positiva significativa da permeabilidade intestinal em relação ao controle.

***Lactobacillus rhamnosus GG* apresenta um efeito imunomodulador positivo, favorecendo a redução de episódios repetidos de diarreia causada por rotavírus e o período de hospitalização. A melhoria da função intestinal em crianças com rotavírus e gastroenterite criptosporídica enfatiza o papel dos probióticos no tratamento da disfunção intestinal após a infecção<sup>11</sup>.**

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### CAPSULAS OU SACHÊ CONTENDO *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS*<sup>6,10</sup>

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	6 bilhões
Fos	200mg
Excipiente	1 capsula

Administrar uma 1 capsula ou sachê ao dia, pela manhã.

#### CAPSULAS OU SACHÊ CONTENDO *BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM*<sup>9</sup>

<i>Bifidobacterium bifidum</i>	190 milhões
Fos	200mg
Excipiente	1 capsula

Administrar 1 capsula ou sachê 1xx ao dia, pela manhã.

#### CAPSULAS OU SACHÊ CONTENDO *LACTOBACILLUS CASEI*<sup>6,10</sup>

<i>Lactobacillus casei</i>	1 bilhão
Fos	200mg
Excipiente	1 capsula

Administrar uma capsula ou sachê pela manhã.

#### SOLUÇÃO ORAL CONTENDO *STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS*<sup>9</sup>

<i>Streptococcus thermophilus</i>	14 milhões
Suco base para probióticos com vitamina C qsp	5ml

Administrar 5 gotas por dia. A fórmula é estável por seis semanas a 4°C.

\*Contém vitamina C, utilizada para aumentar a estabilidade da formulação e viabilidade das colônias bacterianas<sup>14</sup>.



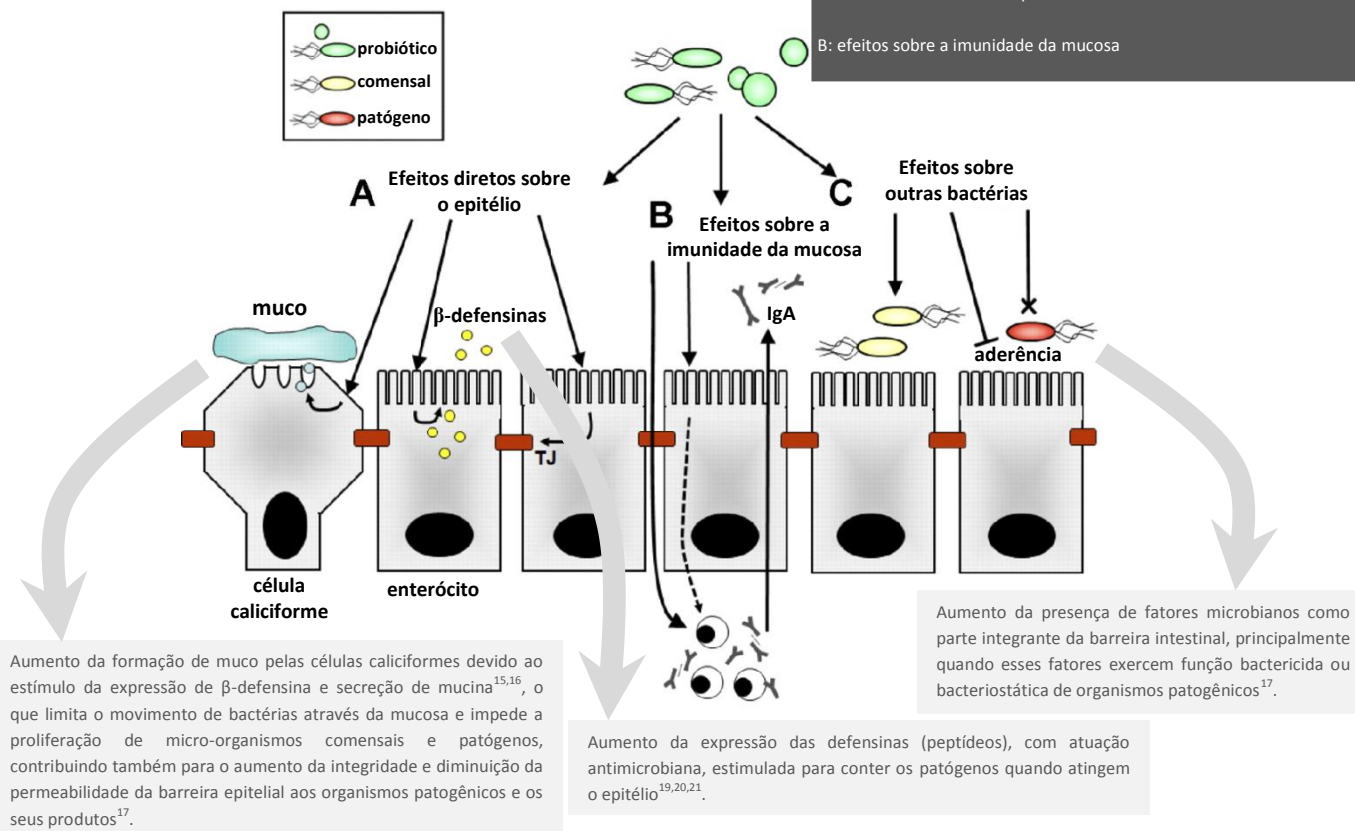
## Propriedades & Mecanismos

As infecções associadas a cuidados de saúde (IACS) ocorrem a partir de 48 horas após a internação hospitalar, com incidência entre 5% e 15%, e são caracterizadas como um problema em relação à segurança do paciente em internação prolongada ou ao aumento da resistência dos micro-organismos aos antimicrobianos. Infecções gastrointestinais, particularmente por rotavírus, são as principais causas de IACS, na faixa de risco em 2,9% dos casos de hospitalização infantil<sup>1,12</sup>. Probióticos são micro-organismos vivos que propiciam o equilíbrio e combatem os distúrbios da flora intestinal e reduzem o risco de colonização por bactérias patogênicas<sup>1,13</sup>.

### Ação dos probióticos no tratamento de diarreia infecciosa<sup>14</sup>:

A: efeitos diretos sobre o epitélio

B: efeitos sobre a imunidade da mucosa



## Literatura Consultada

Pesquisado em Maio de 2014.

1. Wanke M, Szajewska H. Probiotics for preventing healthcare-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrica Polonica*, 2014; 89: 8–16.
2. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1079–1087.
3. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine – impact for probiotics. *Ann Nutr Metab* 2010;57:6–9.
4. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznarić Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125:1171–1177.
5. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A. Effect of *Lactobacillus* GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:527–531.
6. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–365.
7. Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2012;161:40–43.
8. Penna FGC, Loures BM, Ribas de Carvalho A. Lack of effect of *Lactobacillus delbrueckii* H2B20 in the prevention of diarrhea in children hospitalized for short period. *Pediatrics* (Sao Paulo) 2009;31:76–80.
9. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046–1049.
10. Sunny Aggarwal, Amit Upadhyay, Dheeraj Shah\*, Neeraj Teotia, Astha Agarwal & Vijay Jaiswal. *Lactobacillus* GG for treatment of acute childhood diarrhoea: An open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res* 139, March 2014, pp 379-385.
11. Sindhu KN1, Sowmyanarayanan TV, Paul A, Babji S, Ajjampur SS, Priyadarshini S, Sarkar R, Balasubramanian KA, Wanke CA, Ward HD, Kang G. Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1107-15.
12. World Health Organisation/Patient Safety. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
13. Zlomy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:112.
14. Shah NP, Ding WK, Fallour DJ, Leyer G. Improving the stability of probiotic bacteria in model fruit juices using vitamins and antioxidants. *J Food Sci*. 2010 Jun;75(5):M278-82.
15. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. *Lactobacillus* GG for treatment of acute childhood diarrhoea: An open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res*. 2014 Mar;139(3):379-85.
16. McCool DJ, Forstner JF, Forstner GG. Synthesis and secretion of mucin by the human colonic tumor cell line Ls180. *Biochem J* 302: 111–118, 1994.
17. Robbe-Masselot C, Herrmann A, Carlstedt I, Michalski JC, Capon C. Glycosylation of the two O-glycosylated domains of human MUC2 mucin in patients transposed with artificial urinary bladders constructed from proximal colonic tissue. *Glycoconj J* 25: 213–224, 2008.
18. Ohland CL1, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Jun;298(6):G807-19.
19. Kelsall BL. Innate and adaptive mechanisms to control pathological intestinal inflammation. *J Pathol* 214: 242–259, 2008.
20. Menendez A, Brett Finlay B. Defensins in the immunology of bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 19: 385–391, 2007.
21. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K, Meissner BW, Schlee M, Enders C, Sonnenborn U, Nuding S, Bengmark S, Fellermann K, Schroder JM, Stange EF. NF- $\kappa$ B- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun* 72:5750–5758, 2004.