

Efetividade e segurança dos probióticos nas doenças intestinais

Hernani Pinto de Lemos Júnior¹, André Luis Alves de Lemos¹

Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), Centro Cochrane do Brasil

RESUMO

Introdução e objetivo: Os probióticos são microrganismos vivos ditos protetores da microflora intestinal. O objetivo é verificar sua efetividade e segurança nas doenças intestinais. **Metodologia:** Revisão sistematizada da literatura. **Resultados:** Na doença de Crohn, os resultados foram insignificantes (*odds ratio* (OR) 0,80, intervalo de confiança (IC) de 0,04-17,20) e em outro estudo verificou-se que os pacientes conseguiam se manter sem atividade da doença. A *Escherichia coli* Nissle não reduziu o risco de recidiva em comparação com placebo (risco relativo (RR) 0,43, IC de 0,15-1,20), nem o *Lactobacillus* GG pôde induzir remissão (RR 0,83, IC de 0,25-2,80). Na comparação com a terapia com aminosalicilatos ou azatioprina versus probióticos, não houve significância estatística em reduzir o risco de recidiva (RR 0,67, IC de 0,13-3,30). Os probióticos reduziram duração da diarreia significativamente (diferença média (DM) de 24,76 horas, IC de 15,9-33; DM 4,02 dias, IC de 4,61-3,43 dias) diarreia com duração \geq 4 dias (RR 0,41; IC de 0,32-0,53) e frequência de evacuações no dia 2 (DM de 0,80, IC de 0,45-1,14). Os probióticos não reduzem a atividade da retocolite ulcerativa leve a moderada. Em crianças, os probióticos em altas doses reduzem a diarreia desencadeada por antibióticos (IC de 6-10). Os probióticos reduzem significativamente a incidência de enterocolite necrotizante (ECN) grave (RR 0,35, IC de 0,24-0,52) e mortalidade (RR 0,40, IC de 0,27-0,60), mas sem evidência significativa na sepse nosocomial (RR 0,90, IC de 0,76-1,07). Houve redução significativa no eczema infantil (RR 0,82, IC de 0,70, 0,95), mas não no eczema atópico (RR 0,80, IC 0,62-1,02). **Conclusão:** Na doença de Crohn, não há evidências suficientes sobre a eficácia dos probióticos. Os probióticos encurtam a duração e reduzem a frequência de evacuações da diarreia infecciosa aguda. Em crianças, o uso de probióticos em altas doses tem efetividade na diarreia. Os probióticos diminuem ECN grave e mortalidade por qualquer causa em prematuros.

PALAVRAS-CHAVE: Probióticos, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, diarreia, alergia e imunologia

INTRODUÇÃO

Os probióticos são definidos como preparações de células microbianas que podem ter benefícios na saúde humana. Os probióticos se incorporam à flora intestinal e são incapazes de causar dano. Eles são usados principalmente em patologias

gastrointestinais diversas, tais como: prevenção de diarreia desencadeada por antibióticos, doença inflamatória intestinal, infecção por *Helicobacter*, encefalopatia hepática, entre outras.¹⁻⁶ Os lactobacilos e as bifidobactérias parecem ter melhores resultados na melhora dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII), principalmente a dor abdominal, diarreia

¹Médico, mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de Pesquisas em Revisões Sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil e médico assistente da Universidade Federal de São Paulo. E-mail: hernani.lemos@unifesp.br

¹Médico, mestre e doutorando em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Pesquisador colaborador do Centro Cochrane do Brasil. E-mail: docandre.lemos@gmail.com

Editor responsável por esta seção:

Hernani Pinto de Lemos Júnior. Médico, mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de Pesquisas em Revisões Sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil e médico assistente da Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Hernani Pinto de Lemos Júnior

Centro Cochrane do Brasil – Rua Pedro de Toledo, 740 – 3º andar – Vila Clementino – São Paulo (SP) – CEP 04023-900

Tel./Fax. (11) 5575-2970/5579-0469

E-mail: hernani.lemos@unifesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada – Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 11 de março de 2014 – Última modificação: 1 de abril de 2014 – Aceite: 1 de abril de 2014

ou constipação, isso porque esses probióticos podem alterar a fermentação colônica, estabilizando a microflora intestinal e tendo efeito imunomodulador no órgão.^{7,8} Muitos ensaios clínicos controlados utilizando probióticos têm demonstrado melhorar sintomas como flatulência e inchaço em disfunções intestinais crônicas.⁹⁻¹¹

OBJETIVO

O objetivo foi verificar a efetividade e segurança do uso dos probióticos como protetores da microflora intestinal.

MÉTODOS

Foi realizada busca sistematizada da literatura na biblioteca Cochrane, na Lilacs, na Medline e na PubMed. Encontramos, na biblioteca Cochrane, 39 revisões sistemáticas com a palavra “probiotics”. Separamos aquelas que se referiam ao aparelho digestório (13) e eliminamos as demais. Ensaios clínicos encontrados em outras fontes foram eliminados por estarem contidos nas revisões sistemáticas escolhidas.

RESULTADOS

Sobre a doença de Chron, encontramos três revisões sistemáticas. Na primeira,¹² objetivou-se a indução da remissão dos sintomas na fase aguda da doença. Foi uma revisão sistemática que incluiu somente um estudo com poucos participantes e os resultados não foram significativos. Um número pequeno de participantes (n = 11) preencheu os critérios de inclusão e foi incluído na revisão. Quatro dos cinco pacientes no grupo probiótico tiveram remissão quando comparados a 5 de 6 no grupo placebo (OR 0,80, IC de 95%, 0,04-17,20). Na segunda,¹³ verificou-se se os pacientes com doença de Chron, após saírem da fase aguda, conseguiam se manter sem atividade da doença. Sete pequenos estudos foram identificados e variavam de acordo com probióticos testados. Não houve benefício estatisticamente significante da *Escherichia coli* Nissle em reduzir o risco de recidiva em comparação com placebo (RR 0,43; IC de 95%, 0,15-1,20), ou do *Lactobacillus* GG após a remissão induzida cirurgicamente (RR 1,58; IC de 95%, 0,30-8,40) ou remissão induzida clinicamente (RR 0,83; IC de 95%, 0,25-2,80). Na comparação com a terapia de manutenção de aminosalicilatos ou azatioprina *versus* probióticos, não houve benefício estatisticamente significativo dos probióticos em reduzir o risco de recidiva (RR 0,67; IC de 95%, 0,13-3,30). Todos os estudos incluídos possuíam pequeno número de pacientes e, portanto, sem poder estatístico para mostrar as diferenças que poderiam existir. Na terceira revisão,¹⁴ 23 estudos foram identificados para a inclusão. Os probióticos não

foram superiores ao placebo por qualquer resultado medido. Em conclusão, os autores dizem que não há evidências suficientes sobre a eficácia dos probióticos na doença de Crohn. Há falta de ensaios clínicos randomizados bem desenhados nesta área e são necessárias mais pesquisas.

Uma revisão sistemática¹⁵ com 63 estudos com 8.014 participantes verificou a efetividade dos probióticos na diarreia aguda. Os probióticos reduziram a duração da diarreia, embora o tamanho do efeito variasse consideravelmente entre os estudos. A média do efeito foi significativa para a duração média da diarreia (diferença média (DM) de 24,76 horas, IC de 95%, 15,9-33,6 horas; n = 4.555, 35 estudos), diarreia com duração ≥ 4 dias (RR 0,41; IC 0,32-0,53, n = 2.853, 29 estudos) e frequência de evacuações no dia 2 (DM de 0,80, IC de 0,45-1,14, n = 2.751, 20 estudos). Os autores concluem que, usados junto com a terapia de reidratação, os probióticos parecem ser seguros e ter efeitos benéficos claros em encurtar a duração e reduzir a frequência de evacuações da diarreia infecciosa aguda. No entanto, mais pesquisas são necessárias para orientar o uso de determinados regimes de probióticos em grupos específicos de pacientes.

Na retocolite ulcerativa (RCU) duas revisões sistemáticas tentaram demonstrar a eficácia dos probióticos na manutenção da remissão dos sintomas e no tratamento da fase aguda. Na primeira,¹⁶ quatro estudos (n = 587) preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão. Três estudos compararam probióticos com mesalazina e outro com placebo. Os estudos variaram em seguimento de 3 a 12 meses. O risco de viés foi elevado em dois estudos devido a resultados incompletos. Os métodos utilizados para a alocação sigilosa não estavam claros para os quatro estudos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre probióticos e mesalazina para manutenção da remissão em RCU. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de eventos adversos. Vinte e seis por cento dos pacientes no grupo de probióticos apresentaram pelo menos um evento adverso em comparação com 24% dos pacientes no grupo de mesalazina (2 estudos, 430 pacientes, OR 1,21; IC de 95%, 0,80-1,84). Os eventos adversos relatados nos estudos controlados com mesalazina incluem diarreia, secreção de muco, fezes com sangue, dor abdominal, flatulência, náuseas, vômitos e dor de cabeça. 75% dos pacientes tratados com probióticos tiveram recaída em um ano, em comparação a 92% dos doentes tratados com placebo (OR 0,27; IC de 95%, 0,03-2,68). Dado o número relativamente pequeno de pacientes na análise conjunta, o pequeno número de eventos e o risco alto de viés nos estudos incluídos, não há evidências suficientes para tirar conclusões sobre a eficácia dos probióticos para a manutenção da remissão em RCU. Nenhum dos estudos incluídos relatou diferenças estatisticamente significativas em remissão

ou taxas de melhora clínica entre os grupos de comparação probiótico *versus* placebo ou ativos. Na segunda revisão sistemática¹⁷ nenhum dos quatro estudos incluídos relatou diferenças estatisticamente significativas em remissão ou taxas de melhora clínica da RCU entre os grupos de comparação probiótico *versus* placebo ou ativos. Os autores concluem que os probióticos, quando adicionados à terapia padrão, podem fornecer benefícios modestos, não significativos, em termos de redução da atividade da doença em pacientes com RCU leve a moderada.

Quatro revisões sistemáticas foram realizadas em crianças. A primeira¹⁸ teve 16 estudos com 3.432 participantes e objetivou verificar a efetividade dos probióticos na diarreia desencadeada por antibióticos (DDA). Os estudos utilizaram os seguintes probióticos: *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* Nove estudos utilizaram uma única cepa probiótica, quatro combinaram duas cepas probióticas, um combinou três cepas probióticas, outro incluiu 10 agentes probióticos, e um estudo incluiu dois braços probióticos que utilizaram três e duas cepas, respectivamente. O risco de viés foi alto em oito estudos e baixo em oito estudos. A incidência de DDA em um grupo probiótico foi de 9% em comparação com 18% no grupo controle (2.874 participantes; RR 0,52; IC de 95%, 0,38-0,72). Este benefício não foi estatisticamente significativo, pois houve 60% de perda de seguimento no grupo probiótico e perda de 20% de seguimento no grupo controle com diarreia. A incidência de diarreia em outro grupo probiótico foi de 16% em comparação com 18% no grupo controle (3.392 participantes; RR 0,81, IC de 95%, 0,63-1,04). Uma análise de subgrupo explorando heterogeneidade indicou que doses elevadas de probióticos (≥ 5 bilhões/dia) são mais eficazes do que doses baixas (< 5 bilhões/dia). Nesses estudos, na dose elevada, a incidência de diarreia no grupo probiótico foi de 8% em comparação com 22% no grupo controle (1.474 participantes; RR 0,40; IC 95%, 0,29-0,55). Para os estudos de dose baixa, a incidência de diarreia no grupo probiótico foi de 8% em comparação com 11% no grupo controle (1.382 participantes; RR 0,80; IC de 95%, 0,53-1,21). Apesar da heterogeneidade na cepa probiótica, bem como na qualidade do estudo, a evidência geral sugere efeito protetor dos probióticos na prevenção da DDA. Os resultados indicam que o efeito subgrupo com base em dose (≥ 5 bilhões/dia) foi credível. Baseado em probióticos em altas doses, o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um caso de diarreia é de 7 (NNT 7; IC de 95%, 6 a 10). A segunda revisão¹⁹ teve quatro estudos, com número total de 464 participantes. Metanálise demonstrou que os probióticos reduziram a duração da diarreia persistente (DM) 4,02 dias; IC de 95%, 4,61-3,43 dias, n = 324, dois estudos). A frequência de evacuações foi

reduzida com probióticos em dois estudos. Um estudo relatou menor permanência hospitalar significativa, mas os números eram pequenos. Não foram relatados eventos adversos. Os autores concluem que há evidências limitadas sugerindo que os probióticos podem ser eficazes no tratamento de diarreia persistente em crianças. A terceira revisão²⁰ teve 16 estudos elegíveis com 2.842 recém-nascidos. Ela objetivou comparar o uso profilático dos probióticos *versus* placebo ou nenhum tratamento na prevenção de enterocolite necrotizante (ECN) e/ou sepse em prematuros. Os estudos incluídos foram muito variáveis em relação aos critérios de inclusão (ou seja, peso ao nascer e idade gestacional), risco basal de ECN nos grupos controle, como também na dose, formulação dos probióticos e nos regimes alimentares. Em uma metanálise, os probióticos reduziram significativamente a incidência de ECN grave (RR 0,35; IC de 95%, 0,24-0,52) e mortalidade (RR 0,40; IC de 95%, 0,27-0,60). Não houve evidência de redução significativa da sepse nosocomial (RR 0,90; IC de 95%, 0,76-1,07). Os autores concluíram que a suplementação enteral de probióticos impede ECN grave e mortalidade por qualquer causa em prematuros, porém mais estudos são necessários para avaliar a eficácia em recém-nascidos de extremo baixo peso e avaliar a formulação mais eficaz, assim como a dose a ser utilizada. A quarta revisão sistemática em crianças²¹ teve 12 estudos e objetivou determinar o efeito dos probióticos na prevenção de doenças alérgicas ou a hipersensibilidade alimentar. Os desfechos doença alérgica e hipersensibilidade alimentar foram avaliados por 6 estudos com 2.080 crianças, mas os resultados relatados foram para somente 1.549 crianças. Houve perdas em excesso no acompanhamento dos pacientes (17% a 61%). A metanálise de cinco estudos com resultados de 1.477 crianças encontrou redução significativa no eczema infantil (RR 0,82; IC de 95%, 0,70-0,95). No entanto, houve heterogeneidade significativa e substancial entre estudos. Um estudo relatou que a diferença entre os grupos no eczema persistiu até os quatro anos de idade. Quando a análise foi restrita aos estudos referentes ao eczema atópico (confirmado por teste cutâneo ou imunoglobulina, IgE específica), os resultados não foram significativos (RR 0,80; IC 95%, 0,62-1,02). Todos os estudos que relataram benefícios significativos utilizaram suplementos probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosus* e foram feitos em crianças com alto risco de alergia. Os autores concluem que não há evidências suficientes para recomendar a adição de probióticos em alimentos infantis para a prevenção de doenças alérgicas ou hipersensibilidade alimentar. Embora tenha havido redução no eczema, este efeito não foi consistente entre os estudos e recomenda-se cautela, tendo em vista diferenças metodológicas entre os estudos incluídos. Mais estudos são necessários para determinar se os resultados são reprodutíveis.

DISCUSSÃO

Descrevemos nove revisões sistemáticas relativas à ação dos probióticos no intestino. Nessas, estão contidos 102 estudos clínicos randomizados e quase randomizados contendo milhares de participantes. As diferenças metodológicas dos estudos incluídos geraram viés de confusão na interpretação dos resultados, assim como as altas perdas de seguimento em alguns estudos. Nem por isso deixamos de vislumbrar alguma ação dos probióticos nas doenças intestinais. Acontece que trabalhamos com evidências e elas não são plenamente confiáveis. Indicar ou não indicar o probiótico nas doenças intestinais nunca pode ser questão de preferência e sim de evidências e, se elas não são plenamente confiáveis, temos que nos ater aos custos e benefícios do conjunto científico apresentado. Não é uma intervenção cara e pode se acoplar a qualquer protocolo desde que os efeitos adversos sejam escassos. Diante dessa exposição, cabe-nos ater aos estudos apresentados e indicar como coadjuvante o uso de probióticos nas doenças intestinais.

CONCLUSÃO

Na doença de Crohn, não há evidências suficientes sobre a eficácia dos probióticos. Os probióticos usados em conjunto com a terapia de reidratação parecem ser seguros e ter efeitos benéficos claros em encurtar a duração e reduzir a frequência de evacuações da diarreia infecciosa aguda. Os probióticos, quando adicionados à terapia padrão, podem fornecer benefícios modestos, não significativos, em termos de redução da atividade da doença em pacientes com RCU leve a moderada. Em crianças, o uso de probióticos em altas doses tem efetividade na diarreia aguda, porém há evidências limitadas sugerindo que os probióticos podem ser eficazes no tratamento de diarreia persistente em crianças. Os probióticos diminuem ECN grave e mortalidade por qualquer causa em prematuros, mas sua eficácia é inconclusiva em recém-nascidos de extremo baixo peso. Não há evidências suficientes para recomendar a adição de probióticos em alimentos infantis para a prevenção de doenças alérgicas ou hipersensibilidade alimentar.

REFERÊNCIAS

- Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut*. 1991;32(4):439-42.
- Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1634-43.
- Mínguez M, Benages A. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable. *Med Clin Monograf (Barc)*. 2003;4(2):37-40.
- Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(5):387-94.
- Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):385-96 40.
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155-68.
- Quigley EM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):166-72.
- Boirivanta M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(6):679-92.
- Aragon G, Graham DB, Borum M, Doman DB. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(1):39-44.
- Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):48-57.
- Lyra A, Krogus-Kurikka L, Nikkilä J, et al. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:110
- Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006634.
- Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004826.
- Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006873.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
- Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD007443.
- Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005573.
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD004827.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD007401.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD005496.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006475.