

O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções com probióticos em crianças?

Osmar Clayton Person^I, Paula Ribeiro Lopes Almeida^{II}, Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: Os probióticos constituem microrganismos vivos que, em quantidades adequadas, podem ser benéficos à saúde. Foram incorporados a produtos industrializados e suplementos e, atualmente, são amplamente utilizados. Entretanto, os efeitos podem ser diferentes em crianças e adultos, o que demanda cautela quanto à generalização de seus efeitos e a utilização exagerada. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar as revisões sistemáticas desenvolvidas pela Cochrane no que concerne às intervenções com probióticos para crianças. **Metodologia:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca por revisões sistemáticas na Cochrane Library. Foi utilizado o termo MeSH “probióticos”. Os critérios de inclusão envolveram intervenções quaisquer com probióticos para crianças. **Resultados:** A estratégia de busca recuperou 56 revisões sistemáticas e, destas, 11 foram incluídas, diante dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, totalizando 50.647 participantes avaliados a partir de 277 ensaios clínicos randomizados. **Discussão:** A maior evidência, em nível moderado, para o uso de probióticos em crianças encontra respaldo nas revisões sistemáticas Cochrane no que tange à prevenção da diarreia concomitante ao uso de antibióticos e na prevenção da diarreia causada por *Clostridium*. Para análise e qualificação de melhor nível de evidência de outros desfechos, é necessária a realização de novos ensaios clínicos de qualidade. **Conclusão:** A utilização de probióticos, amplamente recomendada atualmente, não tem efetividade tão promissora encontrada nas revisões sistemáticas Cochrane realizadas até esse momento.

PALAVRAS-CHAVE: Prática clínica baseada em evidências, revisão sistemática, terapêutica, probióticos, criança

CONTEXTUALIZAÇÃO

Os probióticos (pro=a favor de/bio=vida) são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela

Organização das Nações Unidas (ONU) para a Alimentação e Agricultura como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde.¹

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Otorrinolaringologista e pós-graduanda em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0002-4982-4831>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo, Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil
R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001
E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 8 de junho de 2021. Última modificação: 8 de junho de 2021. Aceite: 10 de junho de 2021.

Os probióticos, em geral, estão disponíveis no mercado como fármacos ou suplementos alimentares, assumindo-se que, como regra geral, os primeiros apresentam melhor padronização e qualidade.²

Cada parte do organismo tem uma microbiota específica com uma composição que reflete sua estrutura e função. O número de células microbianas no intestino humano é 10 vezes maior que o número total de células eucarióticas do corpo humano.³ A projeção indica que o microbioma humano representa cerca de 1% a 3% da massa total do indivíduo. E é justamente nesse universo que os probióticos atuam na tentativa de manutenção do equilíbrio.⁴

O maior número de estudos sobre os probióticos relaciona-se às bactérias *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis* e a levedura *Saccharomyces boulardii*. Esses agentes atuam na tentativa de corrigir a disbiose (desestruturação da comunidade microbiana de uma área do corpo) por meio da reposição de bactérias em falta, o que melhora as condições homeostáticas microbianas, proporcionando barreira contra a invasão de agentes nocivos, tanto no contexto preventivo como terapêutico.²

Os riscos associados ao uso de probióticos em humanos são descritos como baixos, embora sejam pouco descritos nos ensaios clínicos. Em geral, os efeitos adversos mais comuns são flatulência e distensão abdominal, que são moderados e intermitentes.²

Vários estudos descrevem os benefícios atrelados à utilização de probióticos, sendo a maioria relacionada a doenças gastrointestinais e alergias. Entretanto, os efeitos podem ser diferentes em crianças e adultos, o que demanda cautela quanto à generalização dos efeitos e a utilização exagerada.⁵

A expressiva popularidade dos probióticos tem ganhado força com ações da mídia e, cada vez mais, produtos são oferecidos em farmácias e supermercados sob a perspectiva de benefícios à saúde. Nos últimos anos, por exemplo, os iogurtes têm como rótulo de venda os benefícios agregados a partir da incorporação de probióticos. Essas ações maciças nos despertaram interesse em compilar as melhores evidências científicas relativas às ações dos probióticos na saúde humana.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à eficácia dos probióticos em crianças.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Critérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo probióticos para crianças, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Foi estabelecido como limite para inclusão os participantes com idade inferior a 18 anos, cujos resultados puderam ser analisados por grupo de faixa etária.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas com probióticos, independentemente da doença de base. As intervenções puderam ser comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Foram considerados quaisquer resultados (melhora clínica, evolução da doença, melhora na qualidade de vida, eventos adversos etc.) encontrados nos estudos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 29 de março de 2021 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [Probiotics] this term only 56
ID Search Hits
#1 MeSH descriptor: [Probiotics] this term only 56
Date Run: 03/29/2021 19:07:33

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em março de 2021 um total de 56 revisões sistemáticas na *Cochrane Library*. Dessas, foram encontrados 16 estudos, realizados a partir de ensaios clínicos randomizados em crianças. Cinco estudos foram excluídos, um por tratar de crianças abaixo de cinco anos e os demais por não utilizarem probióticos, mas modificações dietéticas não relacionadas ao escopo proposto nessa pesquisa.

Onze revisões sistemáticas foram incluídas, sendo que oito apresentam cunho de prevenção de doenças e três de tratamento de doenças.

Foi avaliado um total de 50.647 participantes de 277 ECRs.

As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na **Tabela 2**.⁶⁻¹⁶

DISCUSSÃO

Os probióticos mais comumente utilizados incluem o *Bifidobacterium* e os produtores de ácido láctico, como o *Lactobacillus* e o *Streptococcus*. Tais organismos têm sido vastamente utilizados com boa aceitação devido aos baixos índices de efeitos adversos.² Essas informações corroboram com os achados de todos os estudos incluídos nessa revisão, que não identificaram eventos adversos graves.

A utilização de probióticos segue duas linhas: a parametrizada na prevenção e a linha envolvida no tratamento. A maioria das revisões sistemáticas incluídas abordou aspectos da prevenção (n = 9) atrelada às intervenções com probióticos. Somente duas revisões envolveram tratamento. O enfoque preventivo parece ser uma tendência dos estudos realizados até o momento nessa temática.

Dos estudos com abordagem preventiva incluídos, seis (prevenção de cólica infantil,⁵ alergias,¹¹ infecções do trato urinário,¹² infecções virais das vias aéreas superiores,¹³ crise

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores/ ano	Amostra	Intervenção	Viés	Resultados	Conclusão
Collinson e cols. ⁷ /2020	82 ECR n = 11.526	Tratamento da diarreia aguda (redução no número de dias da diarreia). Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo a alto	- Risco de diarreia maior que 48 horas: RR = 1,00 (IC 95% 0,91-1,09) - 2 ECRs/ n = 1.770 - Evidência muito baixa - Redução do tempo de diarreia: DM = 8,64 horas (IC 95% 29,4-12,1) - 6 ECRs/n = 3.058 - Evidência muito baixa - Ausência de eventos adversos sérios	Evidência incerta (nenhum efeito a redução muito discreta no número de dias de diarreia).
Scott e cols. ⁷ /2019	17 ECR n = 3.488	Prevenção de ocorrência e severidade de otite média. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo a alto	- Ocorrência de otite média em crianças propensas – RR = 0,77 (IC 95% 0,63-0,93) - 16 ECRs/n = 2.961 - Evidência moderada - Ocorrência de otite média em crianças sem propensão - RR = 0,64 (IC 95% 0,49-0,84) - 11 ECRs/n = 2.227 - Evidência moderada - Ausência de eventos adversos sérios	Evidência moderada – os autores sugerem cautela. Há necessidade de análises por subgrupos.
Guo e cols. ⁸ /2019	33 ECR n = 6.352	Prevenção de diarreia associada ao uso de antibióticos. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção em crianças em uso de antibióticos.	Baixo ou incerto	- Ocorrência de diarreia com uso de probióticos versus não uso ou placebo - RR = 0,45 (IC 95% 0,36-0,56; I ² = 57%) - n = 6.352 - Evidência moderada - Eventos adversos: rash cutâneo, náuseas, flatulência e constipação	Evidência moderada de fator protetivo dos probióticos.
Ong e cols. ⁹ /2019	6 ECR n = 1.886	Prevenção de cólica infantil. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo	- Ocorrência de cólicas – RR = 0,46 (IC 95% 0,18-1,19; I ² = 72%) - 3 ECRs/n = 1.148 - Ausência de diferenças entre os grupos para eventos adversos (RR = 1,02 - IC 95% 0,14-7,21) - 6 ECRs/n = 1.851	Evidência incerta.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores/ ano	Amostra	Intervenção	Viés	Resultados	Conclusão
Goldenberg e cols. ¹⁰ /2017	39 ECR n = 9955	Prevenção de diarreia por clostridium. Probióticos versus outras intervenções ou nenhuma.	Alto ou incerto	- Probióticos versus outras intervenções ou nenhuma - RR = 0,40 (IC 95% 0,30-0,52) - GRADE moderado) - 31 ECRs/n = 8.672 - Probióticos reduzem o risco de evento adverso em 17% (RR = 0,83; IC 95% 0,71-0,97) - GRADE muito baixo	Evidência moderada. Favorável.
Osborn e cols. ¹¹ /2007	12 ECR n = 1549	Prevenção de doença alérgica ou hipersensibilidade alimentar. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo a alto	- Redução de eczema: RR = 0,82 (IC 95% 0,70-0,95) - n = 1.477 - Heterogeneidade elevada	Evidência limitada. Há necessidade de novos estudos de qualidade.
Schwenger e cols. ¹² /2015	9 ECR n = 735	Prevenção de ITU. Probióticos versus placebo, nenhuma ou qualquer outra intervenção.	Baixo ou incerto	- Redução do risco de ITU (probióticos versus placebo) - RR = 0,82 (IC 95% 0,60-1,12; I ² = 23%) - 6 ECRs/n = 352 - Risco de recorrência de ITU (probióticos x tratamento prévio com antibióticos) - RR=1,12 (IC95% 0,95-1,33) - 1 ECR/n=223 Eventos adversos: diarreia, náusea, vômitos, constipação e sintomas vaginais (nenhum grave)	Ausência de evidência.
Hao e cols. ¹³ /2015	12 ECR n = 3.720	Prevenção de IVAS. Probióticos versus placebo.	Baixo ou incerto	Redução na ocorrência de IVAS OR = 0,53 (IC 95% 0,37-0,76; P < 0,001) - Qualidade muito baixa da evidência	Evidência limitada. Qualidade muito baixa a baixa da evidência.
Aponte e cols. ¹⁴ /2013	4 ECR n = 464	Tratamento de diarreia persistente (> 14 dias). Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo a alto	- DM = 4,02 dias; IC 95% 4,61-3,43 (2 ECRs/n = 324). - Ausência de eventos adversos	Evidência limitada favorável.
Rolfe e cols. ¹⁵ /2006	7 ECR n = 160	Prevenção de crises de Crhon. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo ou incerto	- Probióticos versus placebo - RR = 1,85 (IC 95% 0,77-4,40)	Ausência de evidência.
Sharif e cols. ¹⁶ /2020	56 ECR n = 10.812	Prevenção de enterocolite necrotizante em crianças de muito baixo peso ao nascimento. Probióticos versus placebo ou nenhuma intervenção.	Baixo a alto	- Probióticos versus placebo - RR = 0,54 (IC 95% 0,45-0,55; I ² = 17%) - 54 ECRs/n = 10.604 - Baixo grau de certeza devido às limitações na qualidade dos ECRs	Evidência baixa a moderada. Necessidade de novos ECRs de qualidade.

ECR = ensaios clínicos randomizado; RR = risco relativo; DM = diferença das médias; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; ITU = infecções do trato urinário; IVAS = infecções de vias aéreas superiores.

de doença de Chron¹⁵ e enterocolite necrotizante¹⁶) não demonstraram evidência ou apresentaram evidência incerta ou limitada. Os autores consideraram a heterogeneidade metodológica uma barreira significativa na busca da melhor evidência e sugeriram a realização de novos ensaios clínicos de qualidade. As conduções não parametrizadas dos ECRs têm sido objeto de muitas discussões na comunidade científica,

que vislumbra que os novos estudos sejam realizados sob técnica que permita a realização de futuras metanálises.

Poucas revisões sistemáticas demonstraram melhor evidência. Apenas os estudos de prevenção de otite média,⁷ prevenção de diarreia associada ao uso de antibióticos⁸ e prevenção de diarreia por *Clostridium difficile*¹⁰ apresentaram nível de evidência moderada. Dentre os motivos citados para

esse achado, destacam-se erros metodológicos advindos do processo de randomização, diversos tipos de viés e erros de seguimento de pacientes nos estudos.

As duas revisões sistemáticas de cunho terapêutico tiveram como escopo a diarreia. A primeira⁶ (82 ECRs/n = 11.528) não demonstrou benefícios significativos do uso dos probióticos e a segunda,¹⁴ que avaliou diarreia persistente (4 ECRs/n = 464), encontrou evidência limitada favorável ao uso de probióticos. As dificuldades encontradas aqui foram relativas à heterogeneidade de pacientes e de métodos de avaliação de resolução clínica do quadro. Em seguimento aos demais estudos com resultados semelhantes, os autores sugeriram a realização de novos ECRs para elucidação das questões.

Os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane até o momento e relacionadas à

possível efetividade preventiva ou terapêutica dos probióticos destoam das recomendações que justificam a incorporação deles a produtos da indústria ou suplementos largamente consumidos. A evidência científica, aqui, ainda não segue em sintonia com a prática mercadológica.

CONCLUSÃO

O uso de probióticos como prevenção ou tratamento de doenças, amplamente recomendado, majoritariamente não encontra evidência científica nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane. A análise de muitos desfechos de interesse depende ainda da realização de novos ensaios clínicos de qualidade, o que se justifica na alta heterogeneidade metodológica dos ensaios clínicos disponíveis nesse momento.

REFERÊNCIAS

1. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada: FAO/WHO; 2002. Disponível em: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Acessado em 2021 (10 jun).
2. Cruchet S, Fumes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatric Drugs*. 2015;17(3):199-216. PMID: 25799959; <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0124-6>.
3. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512-9. PMID: 12583961; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0).
4. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013;11(8):e1001631. PMID: 23976878; <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001631>.
5. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):6-21. PMID: 25458874; <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.005>.
6. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD003048. PMID: 33295643; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub4>.
7. Scott AM, Clark J, Julien B, et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012941. PMID: 31210358; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012941.pub2>.
8. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. PMID: 31039287; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub5>.
9. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 13;3(3):CD012473. PMID: 30865287; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012473.pub2>.
10. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. PMID: 29257353; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.
11. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006475. PMID: 17943912; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006475.pub2>.
12. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD008772. PMID: 26695595; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008772.pub2>.
13. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3;(2):CD006895. PMID: 25927096; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub3>.
14. Bernaldo Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD007401. PMID: 23963712; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007401.pub3>.
15. 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. PMID: 17054217; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004826.pub2>.
16. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD005496. PMID: 33058137; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub5>.