



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO LTDA
CURSO DE MEDICINA**

**PEDRO WEVERTON RODRIGUES DA SILVA
TANANDA VASCONCELOS DE LIMA**

**O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DIARREIA AGUDA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

PEDRO WEVERTON RODRIGUES DA SILVA
TANANDA VASCONCELOS DE LIMA

**O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DIARREIA AGUDA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo científico submetido ao Curso de Medicina da FAPAC- Faculdade Presidente Antônio Carlos ITPAC Porto Nacional, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Espec. Alexandre Modesto Braune

PORTO NACIONAL-TO
2020



O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DIARREIA AGUDA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF ACUTE DIARRHEA IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Pedro Weverton Rodrigues da Silva¹

Tananda Vasconcelos de Lima¹

Alexandre Modesto Braune²

¹ Acadêmico(a) do Curso de Medicina – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

² Graduado em Enfermagem pela Universidade Severino Sombra, Especialista em Metodologia do Ensino, Professor de ensino superior no Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

RESUMO: Introdução – A diarreia aguda consiste em um problema de saúde presente em diversas regiões do mundo, principalmente onde há situações de extrema pobreza, e nos últimos anos, alguns estudiosos estão tentando encontrar uma alternativa de tratamento nos probióticos, principalmente os lactobacilos e as bifidobactérias. **Objetivo** - reunir evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia do uso dos probióticos no manejo da diarreia aguda em crianças e elencar seus principais benefícios para a população. **Metodologia** – Estudo descritivo do tipo revisão de literatura, que buscou responder a seguinte questão norteadora: Qual a efetividade do uso de probióticos no tratamento da diarreia aguda em crianças? A busca por literatura foi realizada nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e SciELO, publicadas entre 2015 e 2020. **Resultados** – 11 artigos foram selecionados para a revisão após aplicados os critérios de inclusão e exclusão. **Discussão** – A análise acerca da eficácia do uso dos probióticos foi realizada principalmente a partir dos resultados dos estudos ponderados e considerou a sua atuação na gravidade e duração da diarreia, tempo de internação dos pacientes, tempo de abstenção de creches e/ou escolas. Também foram avaliados parâmetros clínicos como vômitos, febre e efeitos adversos da droga. **Considerações finais** - A coletânea estudada sugere que o benefício no uso dos probióticos não seja tão evidente, embora suas metodologias apresentem, na maioria dos casos, uma falha no número de indivíduos estudados.

Palavras-chave: Criança. Diarreia. Probióticos.

ABSTRACT: Introduction - Acute diarrhea is a health problem present in several regions of the world, especially where there are situations of extreme poverty, and in recent years, some scholars have been trying to find an alternative treatment for

probiotics, especially lactobacilli and bifidobacteria. **Objective** - gather evidence available in the literature on the effectiveness of using probiotics in the management of acute diarrhea in children and list its main benefits for the population. **Methodology** - Descriptive study of the literature review type, which sought to answer the following guiding question: What is the effectiveness of using probiotics in the treatment of acute diarrhea in children? The literature search was performed in the PubMed, MEDLINE, LILACS and SciELO databases, published between 2015 and 2020. **Results** - Eleven articles were selected for review after applying the inclusion and exclusion criteria. **Discussion** - The analysis about the effectiveness of the use of probiotics was carried out mainly based on the results of the weighted studies and considered their role in the severity and duration of diarrhea, length of hospital stay for patients, time abstaining from daycare centers or schools. Clinical parameters such as vomiting, fever and adverse effects of the drug were also evaluated. **Final considerations** - The collection studied suggests that the benefit in the use of probiotics is not so evident, although its methodologies present, in most cases, a flaw in the number of individuals studied.

Keywords: Child. Diarrhea. Probiotics.

1 INTRODUÇÃO

Ao redor do mundo, cerca de 1,5 milhão de crianças com idade pré-escolar morrem pela desidratação causada pela diarreia aguda, que tem como principais agentes etiológicos os vírus, cerca de 70%, onde se destaca o Rotavírus. Este é responsável por cerca de 50% das internações por gastroenterite grave, das quais 80% estão concentradas em países em desenvolvimento. Em países industrializados, como os Estados Unidos, essa mazela raramente vai gerar complicações, contudo, isoladamente é responsável por cerca de 1,7 milhão de visitas de crianças aos pronto-atendimentos estadunidenses (LEE *et al.*, 2014; DAS *et al.*, 2016; FREEDMAN *et al.*, 2018).

Em contrapartida, em países semi-industrializados, como a Índia, as crianças estão mais vulneráveis, sendo que ocorrem anualmente cerca de 150.000 mortes, mais de 500.000 internações e em torno de 2 milhões de consultas por conta de infecções por rotavírus (FREEDMAN *et al.*, 2018).

No Brasil, um país classificado como em desenvolvimento, dados da Sociedade Brasileira de Pediatria, apontam que 4,1% das causas de mortalidade infantil em 2005 eram por conta de diarreia e desidratação, número que já chegou a ser de 24,3% em 1980 (SBP, 2017).

O principal esquema terapêutico adotado ao redor do mundo é composto por um soro de reidratação oral (SRO), que em casos mais graves, será administrado por via intravenosa. Em países em desenvolvimento, a administração de zinco também vem se mostrando benéfica, tendo em vista, que o zinco diminui a duração e quantidade das evacuações (HEGAR *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2014; MARAGKOUDAKI *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, alguns estudiosos estão tentando encontrar uma alternativa de tratamento nos probióticos, principalmente os lactobacilos e as bifidobactérias. Probióticos são espécies de microrganismos não patogênicos que podem modificar o metabolismo da flora intestinal, trazendo, na maioria das vezes, um benefício para o indivíduo. A forma como esses probióticos agem no organismo não é muito clara, mas estima-se que eles dificultam a colonização por outros microrganismos, diminuindo a adesão epitelial, além de modular as respostas imunológicas de seu hospedeiro. Dessa forma, potencializam a secreção de IgA, o que confere uma proteção extra contra a infecção por enteropatógenos. Por esse motivo, acredita-se que os microrganismos dessa classe têm um papel fundamental na construção da imunidade adquirida das crianças (FREEDMAN *et al.*, 2015; LONNERMARK *et al.*, 2015; PARK *et al.*, 2017; LAI *et al.*, 2019).

Desse modo, esse microrganismo surge como uma alternativa a otimizar o tratamento já existente, no que tange à diminuição da gravidade e do tempo de apresentação dos sintomas associados à diarreia aguda. Visto que não há um consenso entre os profissionais sobre o uso dos probióticos, o estudo justifica-se pela necessidade de dados efetivos acerca das suas vantagens. Neste sentido, a presente revisão sistemática, objetivou reunir evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia do uso dos probióticos no manejo da diarreia aguda em crianças e elencar seus principais benefícios para a população.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual disponibiliza um resumo das evidências científicas acerca de determinado tema, realizada por meio da aplicação de métodos explícitos e sistematizados. Dessa forma, essa ferramenta contribui para analisar de forma crítica os estudos acerca do objeto investigado.

A revisão foi dividida em etapas, na qual a primeira etapa definiu-se a seguinte questão norteadora: Qual a efetividade do uso de probióticos no tratamento da diarreia aguda em crianças? Na segunda etapa foi realizada a busca por literatura nos bancos de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Delimitou-se como recorte temporal o período entre 2015 e 2020.

A estratégia de busca foi baseada na articulação dos descritores “probiotics”, “diarrhea” e “child”, obtidos na consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Os termos foram utilizados na língua inglesa em conjunto com o operador booleano AND.

Como critérios de inclusão foram selecionados os ensaios clínicos e os ensaios controlados randomizados publicados entre 2015 e 2020, com texto completo disponível, que abordassem a população pediátrica e o uso dos probióticos no tratamento da diarreia aguda. Foram excluídos os artigos duplicados, os que não continham as palavras probióticos ou lactobacilos no título, os artigos cujo desfechos não abordassem diarreia ou gastroenterite e que tratassem de infecções que não fossem as comunitárias.

Os estudos foram avaliados com base no título e no resumo pelos dois autores, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi possível a seleção de 11 artigos para compor a amostra.

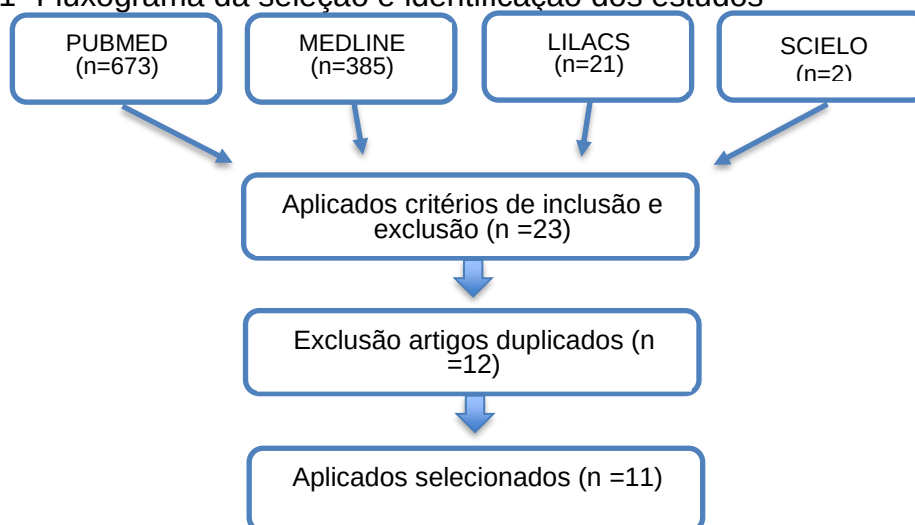
Na terceira etapa foi realizada a avaliação crítica dos artigos a partir dos critérios definidos pela lista de verificação do Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Os artigos foram analisados de acordo com a relevância do tema, a validade e a precisão dos resultados. A aplicação desse instrumento foi realizada por ambos autores e tem como função prover confiabilidade ao estudo. A classificação baseou-se nos seguintes critérios: 1- clareza do tema proposto; 2- pacientes randomizados; 3- toda a amostra foi contabilizada; 4- estudo cego; 5- grupos semelhantes; 6- tratamento dos grupos; 7- efeito do tratamento; 8- precisão dos resultados; 9- aplicabilidade dos resultados; 10- importância dos resultados; 11- sobreposição dos benefícios aos danos. Todos os estudos preencheram os critérios de 1 a 11 propostos pelo instrumento de avaliação.

Na quarta etapa, após a classificação segundo o CASP, os estudos foram organizados e compilados em um banco de dados de acordo com título, ano de publicação, país de origem, idioma, métodos e resultados. E por fim, foram agrupados os artigos de conteúdos semelhantes.

3 RESULTADOS

Ao início da pesquisa, foram listados 1081 artigos, dos quais foram excluídos 722 (66,79%) estudos que não foram publicados entre 2015 e 2020. Desses, foram incluídos 336 (31,08%) que possuíam texto completo disponível na base de dados, e excluiu-se os que não eram ensaios clínicos ou controlados randomizados, totalizando 105 estudos. Por fim, foram excluídos 30 (2,77%) artigos que não continham a palavra “probióticos” ou “lactobacilos” no título, 17 (1,57%) trabalhos que não tinham como o foco o uso dos probióticos no tratamento da diarreia, 18 (1,66%) cujo o desfecho não abordava a diarreia aguda ou gastroenterite, 5 (0,46%) estudos pilotos, 5 (0,46%) que tinham como população alvo de estudos indivíduos fora da faixa etária pediátrica. Dos 23 artigos restantes, 12 eram duplicados. Ao final desse processo, foram selecionados 11 (1,01%) estudos para leitura completa, os quais foram selecionados para participar do artigo. Essa busca foi descrita no fluxograma na figura 1, enquanto o resumo com os principais resultados é apresentado no quadro 1.

Figura 1- Fluxograma da seleção e identificação dos estudos



Fonte: elaborado pelos autores.

O estudo mais recente da coletânea é o desenvolvido por Szymański e Szajewska (2019). Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Participaram da pesquisa 100 pacientes, todos com menos de 5 anos, sendo que foram divididos em grupo de tratamento (n=50) e grupo controle (n=50). Foram ministrados uma dose de 2 x 10⁸ Unidades Formadoras de Colônia (UFC) de *L. reuteri* ou placebo, por 5 dias, além da terapia de reposição padrão. Não houve uma diferença significativa na diminuição da duração da diarreia (diferença média: 8,3 horas; IC 95%: -17,8–22 horas; P = 0,6). Contudo, quando avaliado o tempo de internação, evidenciou-se que o grupo que recebeu o *L. reuteri* teve seu tempo de internação reduzido (média da diferença: 6,1 horas; IC 95%: 0,1–17,7; P = 0,048).

Outro estudo do mesmo ano é o elaborado por Lai e colaboradores (2019). Um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, que contou com 81 crianças entre 6 e 72 meses (média de idade: 2,31 anos) internadas em um hospital no norte de Taiwan. O grupo de pacientes randomizados (n=42) recebeu por sete dias, duas vezes ao dia, uma solução com a variante *rhamnosus* do *L. casei*. Dessa forma, notou-se que esse probiótico reduziu a gravidade da diarreia com uma significância estatística de $p < 0,05$. Outro aspecto com resultados positivos foi a capacidade dos probióticos reduzirem as dores abdominais, ou episódios de diarreia com cólica, bem como as distensões abdominais, principalmente no sétimo e décimo quarto dia. Os pais dos pacientes que receberam os probióticos também relataram que os seus filhos pareciam apresentar uma melhora no apetite e por consequência um aumento no ganho ponderal médio.

Nessa mesma linha Schnadower e colaboradores (2019) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, envolvendo 971 crianças de 3 meses a 4 anos (média de 1,4 anos) com gastroenterite aguda. O estudo foi randomizado em um grupo (n=483) que foi submetido ao tratamento com 1 x 10¹⁰ Unidades Formadoras de Colônia (UFC) de *L. rhamnosus* GG e outro grupo (n=488) onde foi administrado o placebo, ambos por 5 dias. Não houve diferenças significativas entre o grupo *L. rhamnosus* GG e o grupo placebo no que se refere ao tempo de duração da diarreia (média de 49,7 horas no grupo *L. rhamnosus* GG e de 50,9 horas no grupo placebo; P = 0,26), nem na duração do vômito (média de 0 horas em ambos os grupos; P = 0,17) ou nos dias sem poder ir a creche (média de 2 dias em ambos os grupos; P = 0,67) ou na taxa de transmissão domiciliar (10,6% e 14,1% nos dois grupos, respectivamente; P = 0,16).

Outro estudo analisado foi o de Maragkoudaki e colaboradores (2018), que lançaram mão de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em pacientes (n=58) de 3 a 36 meses, com diarreia aguda que foram acompanhadas em ambulatórios pediátricos em Atenas, Grécia durante 30 meses. As crianças foram alocadas aleatoriamente em um grupo (n=30) que recebeu um soro de reposição oral enriquecido com *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 e zinco (SRO + Lr & Z), e outro grupo (n=28) que recebeu apenas o SRO. O estudo evidenciou que tanto o tratamento com SRO + Lr&Z quanto o que utilizou apenas SRO foram eficazes em reduzir a gravidade da diarreia em dois dias, além de reduzirem também a duração da diarreia aquosa e o tempo sem ir à creche. Todos os resultados mostraram uma tendência de melhor performance do SRO + Lr&Z, contudo, sem fortes indicadores estatísticos, os autores atribuem isso à possibilidade do grupo recrutado ter sido relativamente pequeno.

Freedman e colaboradores (2018), por sua vez, comandaram um estudo o randomizado, duplo-cego, envolvendo 886 crianças de 3 a 48 meses de com gastroenterite. Foram randomizadas 444 crianças para receberem um probiótico combinado contendo *Lactobacillus rhamnosus* R0011 e *L. helveticus* R0052, em uma dose de $4,0 \times 10^8$ UFCs duas vezes ao dia por cinco dias, enquanto 442 deveriam receber um placebo pelo mesmo período. Não houve uma diferença significativa nos resultados dos dois grupos quanto à duração da diarreia e a combinação de probióticos não impediu o desenvolvimento de gastroenterite moderada a grave.

Por sua vez, Chau *et al.* (2018), conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com crianças (n=300) que deram entrada no serviço com diarreia aquosa aguda no Vietnã. Os pacientes foram randomizados em dois grandes grupos de 150 cada, onde o primeiro grupo recebeu duas doses orais diárias de 2×10^8 UFCs de um probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* ou placebo por 5 dias como um complemento ao tratamento padrão. Observou-se que o tempo médio das interrupções da diarreia foram de 43 horas no grupo placebo e de 35 horas no grupo que recebeu o probiótico, ou seja, apesar de uma diferença de oito horas na média das interrupções da diarreia, as estatísticas não mostraram uma diferença significativa nesse parâmetro ($p = 1,62$). Se tratando do tempo de internação, também não se alcançou um resultado significativo, sendo que a média

foi de 78 horas e 79 horas, no grupo placebo e probiótico, respectivamente. Ou seja, não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos.

Na Coreia do Sul, Park *et al.* (2017) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, onde foram estudadas 57 bebês de 9 a 16 meses, que estavam infectados por rotavírus. Dividiu-se, então, de forma randomizada, esses bebês em um grupo (n=28) que receberia uma fórmula probiótica contendo *Bifidobacterium longum* BORI e *Lactobacillus acidophilus* AD031, enquanto os demais (n=29) receberam um placebo. Constatou-se, no grupo que recebeu o probiótico, uma ligeira redução na febre ($p = 0,119$), frequências da diarreia ($p = 0,119$) e dos vômitos ($p = 0,331$), contudo, essa diferença não foi tão significativa. Todavia, o tempo de instalação da diarreia durante o tratamento de três dias mostrou uma diferença significativa entre o grupo de probióticos ($4,38 \pm 1,29$) e o grupo placebo ($5,61 \pm 1,23$) com de p de 0,001.

Grenov e colaboradores (2017) foram responsáveis por mais um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebos, que envolveu 400 crianças de 6 a 59 meses, internadas com diarreia aguda randomizadas em dois grupos, com 200 crianças em cada, onde recebem diariamente um sachê de 1g de pó banco, que continham maltodextrina com ou sem *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* e *Lactobacillus rhamnosus* contendo 10 milhões de UFCs, esse tratamento podia durar de 8 a 12 semanas. Não houve uma diferença para os que estavam internados nos dias de diarreia entre os grupos que usaram o probiótico ou o placebo (diferença ajustada $\pm 0,2$ dias, intervalo de confiança de 95% 0,8 para 1,2; $P = 0,69$). Porém, naqueles que receberam o tratamento ambulatorial, os que usaram a mistura com probiótico reduziram os dias com o quadro (diferença ajustada 2,2 dias, intervalo de confiança de 3,5 a 0,3; $P = 0,025$).

O próximo estudo duplo-cego, randomizado e com grupo controle foi o de Das e colaboradores (2016), onde 60 crianças (3 a 5 meses) com diarreia aguda por rotavírus foram randomizadas em um grupo (n=30) que recebeu *Saccharomyces boulardii* em uma dose de 250g via oral duas vezes ao dia por cinco dias, enquanto os demais (n=30) receberam um placebo com as mesmas doses. No grupo que utilizou o SB observou-se uma redução significativa no encurtamento do tempo com diarreia em cerca de 29 h [IC 95%: 41,2 a 16,8] e de hospitalização (menor em cerca de 11 h) em relação ao grupo controle, embora não houvesse efeito sobre a duração da febre ou vômito (diminuíram em cerca de 7 horas).

Outro estudo com grande importância foi o de Freedman *et al.* (2015), um estudo de 3 locais, duplo-cego, controlado por placebo, onde bebês de 4 a 48 meses ($n=132$) com gastroenterite foram randomizados em dois grupos similares divididos entre o grupo placebo, que receberia por 5 dias, doses baixas (4 milhões de UFCs), e um grupo que receberia doses altas (8 milhões de UFCs) e probiótico (*Lactobacillus helveticus* e *Lactobacillus rhamnosus*). A proporção de crianças que faltaram ao menos um dia na creche foi de 63% no grupo placebo e de 61% no grupo que recebeu a combinação de probióticos ($p=0,73$; diferença absoluta 2,2%, IC95% = -14,6% a 18,9%). As proporções de vezes que as crianças precisaram buscar assistência médica durante o quadro de gastroenterite foram de 24% e 30% no placebo e do grupo que recebeu o probiótico, respectivamente ($P=0,52$). Os demais sintomas não obtiveram diferenças relevantes

Por fim, Dinleyici e colaboradores (2015), comandaram uma pesquisa multicêntrica, randomizada, prospectiva, controlada, duplo-cega, realizada em 363 crianças (de 3 a 60 meses) com diarreia aquosa aguda, que após aplicado os critérios de exclusão foram randomizadas em crianças atendidas em hospital ($n=240$), em unidades de atendimento de urgência ($n=51$) e em ambulatório ($n=160$). O grupo probiótico hospitalar ($n=160$) recebeu intervenção com 250 mg de *S. boulardii* liofilizado duas vezes ao dia, sachê de 5 milhões de UFCs/250 mg por 5 dias, além de solução de reidratação (SRO) e / ou terapia intravenosa, enquanto o grupo placebo hospitalar ($n=80$) recebeu somente a solução de reidratação oral e / ou terapia intravenosa. Já no grupo ambulatorial, metade dos pacientes recebeu o probiótico ($n=80$) enquanto a outra metade ($n=80$) serviu como grupo controle. Os mesmos parâmetros foram utilizados nas crianças que deram entrada pelo serviço de emergência, com 51 crianças recebendo o *S. boulardii*, enquanto 50 receberam um placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$). Também não foram encontrados dados relevantes nos demais parâmetros avaliados.

Tabela 1- Sinopse dos artigos incluídos na revisão sistemática

Título/Autor	Ano/País	Métodos/ População/ Objetivos	Resultados
Lack of Efficacy of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial/	2019/ Polônia	Qualitativo/ Crianças < 5 anos ($n=100$)/ Avaliar a eficácia do <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Entre as crianças com gastroenterite aguda mais jovens com idade superior a 5 anos, <i>L. reuteri</i> comparado ao placebo, como adjuvante à terapia de

Henryk Szymański, MD and Hania Szajewska, MD.		(<i>L. reuteri</i>) para o tratamento da gastroenterite aguda em crianças	reidratação, não reduziu a duração da diarreia; no entanto, reduziu a duração da hospitalização.
Probiotic <i>Lactobacillus casei</i> : Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers/ Hung-Hsiang Lai, Cheng-Hsun Chiu, Man-Shan Kong, <i>et al.</i>	2019/ Taiwan	Qualitativo/ Crianças entre 6 meses e 6 anos (n=81)/ Avaliar se os probióticos inibem a infecção gastrointestinal e reduzem a resposta inflamatória associada	Preparações probióticas (<i>Lactobacillus casei</i> variedade <i>rhamnosus</i>) atenuaram a gravidade clínica e a reação inflamatória intestinal na diarreia aguda em crianças hospitalizadas.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children/ D Schnadower, PI Tarr, TC Casper, <i>et al.</i>	2019/ Estados Unidos	Quanti-qualitativo/ Crianças entre 3 meses e 4 anos (n=971). Avaliar a eficácia do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG para o tratamento da gastroenterite aguda em crianças	O tratamento com <i>L. rhamnosus</i> GG não resultou em uma proporção menor de participantes com gastroenterite moderada a grave e não conseguiu mostrar benefício em relação à duração ou frequência de vômitos ou diarreia.
Efficacy of an Oral Rehydration Solution Enriched with <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 and Zinc in the Management of Acute Diarrhoea in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial/ Maria Maragkoudaki, George Choularas, Antonia Moutaf, <i>et al.</i>	2018/ Grécia	Qualitativo/ Crianças entre 6 e 35 meses (n=51)/ Avaliar a eficácia de um SRO enriquecido com <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 e zinco (ORS + Lr & Z) em lactentes bem nutridos e não hospitalizados com diarreia.	A SRO suplementada com <i>L. reuteri</i> DSM 17938 e zinco teve eficácia equivalente a SRO de composição e osmolaridade semelhantes sem adição de probiótico e zinco, no tratamento da diarreia aguda, em pacientes bem nutridos e não hospitalizados lactentes e crianças com diarreia aguda.
Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis/ Stephen B. Freedman, Sarah Williamson-Urquhart, Ken J. Farion, <i>et al.</i>	2018/ Canadá	Qualitativo/ Crianças entre 3 e 48 meses (n=886)/ Avaliar a eficácia de probióticos em crianças de 3 a 48 meses de idade que presente ao DE com gastroenterite aguda	Em crianças que se apresentaram no departamento de emergência com gastroenterite, a administração duas vezes ao dia da combinação <i>L. rhamnosus</i> – <i>L. helveticus</i> , o probiótico não impediu o desenvolvimento de gastroenterite moderada a grave dentro de 14 dias após a inscrição.
A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of <i>Lactobacillus acidophilus</i> for the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Vietnamese Children/ Tran Thi Hong Chau, Nguyen Ngoc Minh Chau, Nhat Thanh Hoang Le, <i>et al.</i>	2018/ Vietnã	Qualitativo/ Crianças entre 9 e 60 meses (n=300)/ Verificar a eficácia do <i>Lactobacillus acidophilus</i> no tratamento da diarreia aguda em crianças	<i>Lactobacillus acidophilus</i> não foi benéfico no tratamento de crianças com diarreia aquosa aguda. Não houve diferença entre o probiótico e o placebo na duração da diarreia, no tempo de hospitalização e na frequência das fezes durante o primeiro três dias de tratamento.

The Efficacy of <i>Bifidobacterium longum</i> BORI and <i>Lactobacillus acidophilus</i> AD031 Probiotic Treatment in Infants with Rotavirus Infection/ Myeong Soo Park, Bin Kwon, Seockmo Ku and Geun Eog Ji.	2017/ Coreia do Sul	Qualitativo/ Crianças entre 9 e 16 meses (n=57)/ Determinar a eficácia de um produto probiótico comercialmente disponível contendo dois tipos de células probióticas em lactentes e/ou crianças com sintomas associados ao rotavírus.	Os resultados do presente estudo demonstraram que uma fórmula probiótica contendo <i>Bifidobacterium longum</i> BORI e <i>Lactobacillus acidophilus</i> AD031 reduziram a duração da diarreia por rotavírus em lactentes coreanos.
Effect of Probiotics on Diarrhea in Children With Severe Acute Malnutrition: A Randomized Controlled Study in Uganda/ Benedikte Grenov, Hanifa Namusoke, Betty Lanyero, <i>et al.</i>	2017/ Uganda	Qualitativo/ Crianças entre 6 e 59 meses (n=400)/ Avaliar o efeito dos probióticos na diarreia durante o tratamento hospitalar e ambulatorial de crianças com quadro de desnutrição aguda grave.	<i>Bifidobacterium animalis</i> subespécie <i>lactis</i> e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> não teve efeito na diarreia em crianças com desnutrição aguda grave durante hospitalização, mas reduziu o número de dias com diarreia em tratamento ambulatorial em 26%.
Efficacy and Safety of <i>Saccharomyces boulardii</i> in Acute Rotavirus Diarrhea: Double Blind Randomized Controlled Trial from a Developing Country/ Susrut Das, Pradeep Kumar Gupta and Rashmi Ranjan Das.	2016/ Índia	Qualitativo/ Crianças entre 3 meses e 5 anos (n=60)/ Estudar a eficácia e segurança de <i>Saccharomyces boulardii</i> (SB) na diarreia aguda por rotavírus na infância.	A administração do <i>Saccharomyces boulardii</i> durante um episódio agudo diarreia por rotavírus resultou em encurtamento significativo da duração da diarreia e da hospitalização sem nenhum evento adverso. Não houve efeito sobre a duração da febre ou vômito.
Emergency Department Treatment of Children With Diarrhea Who Attend Day Care: A Randomized Multidose Trial of a <i>Lactobacillus helveticus</i> and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Combination Probiotic/ Stephen B. Freedman, Philip M. Sherman, Andrew Willan, <i>et al.</i>	2015/ Canadá	Qualitativo/ Crianças entre 4 e 48 meses (n=281)/ Avaliar o impacto do absenteísmo na creche por meio da combinação dos agentes probióticos <i>L. helveticus</i> / <i>L. rhamnosus</i> em crianças que frequentam creches que apresentam gastroenterite aguda em um pronto socorro.	Probióticos da combinação <i>L. helveticus</i> / <i>L. rhamnosus</i> avaliada neste estudo não reduziram o absenteísmo da creche em crianças que procuram atendimento no pronto-socorro devido a sintomas de gastroenterite aguda.
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea/ E.C. Dinleyici, A. Kara, N. Dalgic, <i>et al.</i>	2015/ Turquia	Qualitativo/ Crianças entre 3 e 60 meses (n=363)/ Avaliar o impacto de <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 em crianças hospitalizadas, em crianças que necessitam de internação em unidade de atendimento de emergência (UCE) e em ambulatório	Não foram observados efeitos adversos relacionados ao probiótico. Como o tratamento pode encurtar a duração da diarreia e reduzir o tempo de unidade de atendimento de emergência e internação, há provável benefício social e econômico do <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 em adição à solução de reidratação oral em gastroenterite infecciosa em crianças.

4 DISCUSSÕES

A diarreia aguda consiste em um problema de saúde presente em diversas regiões do mundo, principalmente onde há situações de extrema pobreza, como pôde ser exemplificado nos presentes estudos publicados em uma variedade de países. Apesar da importância do estudo do manejo da diarreia, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, nota-se a escassez de pesquisas atuais sobre a melhor abordagem terapêutica nessa condição.

Durante a revisão, constatou-se que o gênero *Lactobacillus* foi o mais empregado dentre os microrganismos probióticos abordados nos estudos, com destaque para a espécie *rhannosus*, discutida em 5 artigos. Dois artigos discorreram sobre o gênero *Bifidobacterium*, outros dois sobre a levedura *Saccharomyces boulardii*. Dessa forma, certificou-se que foram abordados os atuais probióticos mais empregados e de maior recomendação segundo Vandenplas *et al* (2015).

A análise acerca da eficácia do uso dos probióticos foi realizada principalmente a partir dos resultados dos estudos ponderados e considerou a sua atuação na gravidade e duração da diarreia, no tempo de internação dos pacientes e no tempo de abstenção de creches e/ou escolas. Também foram avaliados parâmetros clínicos como vômitos, febre e efeitos adversos da droga.

A duração do quadro diarreico corresponde ao tempo entre o primeiro e o último episódio de fezes amolecidas ou líquidas. Dessa forma, está diretamente relacionada ao estado de gravidade da doença, cuja principal complicação é a desidratação, podendo ainda ocasionar distúrbio hidroeletrólítico e acidobásico, choque hipovolêmico e morte. Visto sua importância, essa variável foi apresentada em todos os artigos (SBP, 2017).

Os maiores estudos foram realizados recentemente por Schnadower *et al.* (2019) e Freedman *et al.* (2018), e trataram de testar, respectivamente, os probióticos *L. rhannosus* e uma combinação entre *L. rhannosus* e *L. helvetivus*. Ambas foram pesquisas randomizadas, duplo-cegas, controladas por placebo e o principal agente identificado foi o Rotavírus. Os resultados encontrados demonstraram que não houve diferença significativa na duração da diarreia e vômitos entre os grupos probiótico e placebo. Portanto, constatou-se nesses estudos que essas estirpes de lactobacilos não foram eficazes em reduzir o tempo

de duração desses sintomas. Os trabalhos desenvolvidos por Lai *et al.* (2019), Grenov *et al.* (2017) e Freedman *et al.* (2015) foram pesquisas menores que também envolveram probióticos da espécie *rhamnosus*, os quais também constataram não haver diferença significativa na durabilidade dos episódios de diarreia e vômitos.

Outros artigos que também avaliaram a persistência da diarreia e vômitos foram Szymański e Szajewska (2019) e Maragkoudaki e colaboradores (2018). Estes testaram a eficácia do *L. reuteri* em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Os dois estudos constataram que a duração da diarreia e vômitos foram semelhantes tanto no grupo probiótico quanto no grupo placebo. No entanto, apesar de não ter havido diferença significativa entre os grupos, os que receberam cepas de probióticos tendem a resultados superiores aos que receberam apenas a terapia padrão. Ainda nesse sentido, Chau *et al.* (2018) e Park *et al.* (2017) evidenciaram o uso do *L. acidophilus* no tratamento da diarreia aguda, e os resultados das pesquisas, assim como nas anteriores, não demonstraram diferença no período dos episódios diarreicos.

Alguns autores apontaram como fator para o insucesso na terapia com probióticos o fato do estudo ter sido desenvolvido com uma amostra reduzida. No entanto, todos os estudos foram confrontados com outros semelhantes, que estudaram a mesma população e cepa probiótica, e tiveram resultados equivalentes.

Como exemplo de resultados promissores, as publicações de Das *et al.* (2016) e Dinleyici *et al.* (2015) salientaram resultados distintos das demais. Ambos avaliaram o benefício probiótico através da administração de *Saccharomyces boulardii*, uma levedura isolada a partir da casca de frutas como lichias. Embora não apresentem registro de redução na duração da febre ou vômitos, os estudos identificaram diminuição significativa no tempo de hospitalização e na duração do quadro diarreico. Dinleyici *et al.* (2015) considerou que o início precoce da administração de *S. boulardii* foi o principal determinante para o efeito potencial do probiótico.

Segundo a SBP (2017), não há evidências de que os probióticos diminuam as perdas diarreicas, mas algumas cepas podem proporcionar redução em cerca de 24h da duração da diarreia aguda, como pôde ser exemplificado nos estudos de Das *et al.* (2016) e Dinleyici *et al.* (2015). Portanto, é importante salientar que a

terapia probiótica não substitui a terapia de reidratação, mas atua como um complemento a esta.

Quanto aos efeitos adversos, em todas as pesquisas a porcentagem encontrada em ambos os grupos foram equivalentes ou não foram relatados, fato que contribui positivamente para recomendação do uso de probióticos.

Apesar da maioria dos artigos não apresentar resultados significativos entre o grupo probiótico e o grupo placebo, é importante atentar-se para o fato de que os estudos possuem limitações, como a variedade etiológica da diarreia aguda e variedade de cepas probióticas que podem ser aplicadas. Além disso, ressalta-se também a limitação desta revisão de literatura pelo fato de ter incorporado uma amostra reduzida de artigos, que ocorreu devido à predileção por incluir os trabalhos mais atuais acerca do tema.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos últimos anos, tem se dado muita ênfase ao uso dos probióticos, principalmente no tratamento da diarreia aguda em crianças, contudo, essa área ainda tem muito para ser explorada. Isso deve-se ao fato, principalmente, de que ainda há poucas pesquisas sobre a temática.

Nota-se, portanto, que os benefícios do uso de lactobacilos no tratamento de tal enfermidade não se tornaram tão evidentes nos estudos citados nesta revisão. Contudo, vale salientar que, assim como descrito na maioria das pesquisas, a limitação da população total dos trabalhos não garantiu em totalidade a confiança nos dados apresentados, ou seja, ainda há um grande hiato nessa área de pesquisa.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Diarreia aguda:** diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Departamento Científico de Gastroenterologia, 2017. 15 p. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Guia-Pratico-Diarreia-Aguda.pdf. Acesso em: 11 jun. 2020.

BURNS, Dennis Alexander *et al.* **Tratado de pediatria:** Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. Barueri, SP : Manole, 2017. Outros organizadores: Dioclécio Campos Júnior, Luciana Rodrigues Silva, Borges. Bibliografia ISBN: 978-85-204

CHAU, Tran Thi Hong; CHAU, Nguyen Ngoc Minh; LE, Nhat Thanh Hoang; THE, Hao Chung; VINH, Phat Voong; TO, Nguyen Thi Nguyen; NGOC, Nguyen Minh; TUAN, Ha Manh; NGOC, Tang Le Chau; KOLADER, Marion-eliette. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Lactobacillus acidophilus for the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Vietnamese Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 35-42, jan. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

DAS, Susrut; GUPTA, Pradeep Kumar; DAS, Rashmi Ranjan. Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in Acute Rotavirus Diarrhea: double blind randomized controlled trial from a developing country. **Journal Of Tropical Pediatrics**, [s.l.], p. 32, 9 jun. 2016. Oxford University Press (OUP).

DINLEYICI, E.c.; KARA, A.; DALGIC, N.; KURUGOL, Z.; ARICA, V.; METIN, O.; TEMUR, E.; TUREL, O.; GUVEN, S.; YASA, O.. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea. **Beneficial Microbes**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 415-421, ago. 2015. Wageningen Academic Publishers.

FREEDMAN, Stephen B.; SHERMAN, Philip M.; WILLAN, Andrew; JOHNSON, David; GOUIN, Serge; SCHUH, Suzanne. Emergency Department Treatment of Children With Diarrhea Who Attend Day Care. **Clinical Pediatrics**, [s.l.], v. 54, n. 12, p. 1158-1166, 10 fev. 2015. SAGE Publications.

FREEDMAN, Stephen B.; WILLIAMSON-URQUHART, Sarah; FARION, Ken J.; GOUIN, Serge; WILLAN, Andrew R.; POONAI, Naveen; HURLEY, Katrina; SHERMAN, Philip M.; FINKELSTEIN, Yaron; LEE, Bonita E.. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 379, n. 21, p. 2015-2026, 22 nov. 2018. Massachusetts Medical Society.

GRENOV, Benedikte; NAMUSOKE, Hanifa; LANYERO, Betty; NABUKEERA-BARUNGI, Nicolette; RITZ, Christian; MØLGAARD, Christian; FRIIS, Henrik; MICHAELSEN, Kim F.. Effect of Probiotics on Diarrhea in Children With Severe Acute Malnutrition. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, [s.l.], v. 64, n. 3, p. 396-403, mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

LAI, Hung-hsiang; CHIU, Cheng-hsun; KONG, Man-shan; CHANG, Chee-jen; CHEN, Chien-chang. Probiotic Lactobacillus casei: effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. **Nutrients**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 1150, 23 maio 2019. MDPI AG.

MARAGKOUDAKI, Maria; CHOULIARAS, George; MOUTAFI, Antonia; THOMAS, Athanasios; ORFANAKOU, Archodoula; PAPADOPOULOU, Alexandra. Efficacy of an Oral Rehydration Solution Enriched with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Zinc in the Management of Acute Diarrhoea in Infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 1189, 1 set. 2018. MDPI AG.

PARK, Myeong; KWON, Bin; KU, Seockmo; JI, Geun. The Efficacy of Bifidobacterium longum BORI and Lactobacillus acidophilus AD031 Probiotic Treatment in Infants with Rotavirus Infection. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 887, 16 ago. 2017. MDPI AG.

SCHNADOWER, David; TARR, Phillip I.; CASPER, T. Charles; GORELICK, Marc H.; DEAN, J. Michael; O'CONNELL, Karen J.; MAHAJAN, Prashant; LEVINE, Adam C.; BHATT, Seema R.; ROSKIND, Cindy G. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 379, n. 21, p. 2002-2014, 22 nov. 2018. Massachusetts Medical Society.

SZYMAŃSKI, Henryk; SZAJEWSKA, Hania. Lack of Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s.l.], v. 38, n. 10, p. 237-242, out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

VANDENPLAS, Yvan; HUYS, Geert; DAUBE, Georges. Probiotics: an update. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 91, n. 1, p. 6-21, jan. 2015. Elsevier BV.