

# A família dos bióticos na primeira infância

segunda edição



Editado por:  
Seppo Salminen  
Jan Knol  
Hania Szajewska



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY

---

**Editores:**

**Professor Seppo Salminen**

Professor, Diretor  
Fórum de Alimentos Funcionais  
Faculdade de Medicina  
Universidade de Turku  
Turku, Finlândia

**Professor Jan Knol**

Professor de microbiologia intestinal na primeira infância  
Universidade de Wageningen  
Diretor Sênior - Biologia Intestinal e Plataforma de Microbiologia  
Danone Nutricia Research  
Países Baixos

**Professora Hania Szajewska**

Professora e Diretora,  
Departamento de Pediatria, Universidade de Medicina de Varsóvia  
Varsóvia, Polónia

**Redator médico:**

Geraldine Skidmore  
PharmaMed Lines Ltd.  
Auckland, Nova Zelândia

© 2023 John Wiley and Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, Reino Unido

Ilustração da capa por Jill Enders © Jill Enders 2019. Reproduzido com permissão. Jill Enders é uma designer gráfica alemã especializada em comunicação científica e bolsista da Sociedade Heinrich Hertz.

A publicação deste *Essential Knowledge Briefing* foi apoiada por uma concessão educacional irrestrita da Danone Nutricia Research.

**Isenção de responsabilidade**

Qualquer informação aqui fornecida sobre suplementos alimentares infantis destina-se a servir apenas para fins informativos e não deve substituir o julgamento clínico cuidadoso e apropriado. As diretrizes e recomendações podem variar entre os países.

---

## Glossário

2'-FL	2'-fucosilactose
3'-GL	3'-galactosil-lactose
AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
ALV	Alergia ao leite de vaca
DA	Dermatite atópica
DII	Doença inflamatória intestinal
ECN	Enterocolite necrosante
FAO	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação [Food and Agriculture Organization of the United Nations]
FOS	Fruto-oligossacarídeos
GI	Gastrointestinal
GOS	Galacto-oligossacarídeos
HiMOs	Oligossacarídeos idênticos ao leite materno
HMOs	Oligossacarídeos do leite materno
Ig	Imunoglobulina
ISAPP	Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos [International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics]
lcFOS	Fruto-oligossacarídeos de cadeia longa
OMS	Organização Mundial da Saúde
QPS	Presunção Qualificada de Segurança [Qualified Presumption of Safety]
scGOS	Galacto-oligossacarídeos de cadeia curta
SII	Síndrome do intestino irritável
Th	(célula) T auxiliar
TLR	Toll-like receptor
WAO	Organização Mundial da Alergia [World Allergy Organization]

---

---

# Índice

<b>Glossário</b> .....	<b>3</b>
<b>Capítulo 1: Introdução</b> .....	<b>5</b>
Referências .....	9
<b>Capítulo 2: O intestino e o sistema imunológico do lactente</b> .....	<b>10</b>
Barreira intestinal: a mucosa como defesa .....	11
Composição e atividade da microbiota intestinal .....	12
A função imunológica e sua relação com o intestino.....	16
Disbiose e imunidade .....	21
Benefícios imunológicos do leite materno .....	23
Referências .....	29
<b>Capítulo 3: A família dos bióticos: fortalecendo a imunidade através do intestino</b> ....	<b>38</b>
Que são bióticos? .....	39
Referências .....	41
<b>Capítulo 4: Prebióticos</b> .....	<b>42</b>
Definições .....	43
Exemplos de prebióticos em fórmulas para lactentes .....	43
Benefícios conhecidos e possíveis dos prebióticos como scGOS/lcFOS .....	47
Segurança dos prebióticos .....	53
Resumo.....	55
Referências .....	55
<b>Capítulo 5: Probióticos</b> .....	<b>66</b>
Definição .....	67
Exemplos de probióticos.....	67
Benefícios dos probióticos .....	68
Segurança dos probióticos.....	79
Resumo.....	80
Referências .....	81
<b>Capítulo 6: Simbióticos</b> .....	<b>91</b>
Definição .....	92
Simbióticos complementares e sinérgicos .....	92
Benefícios e usos dos simbióticos .....	93
Resumo.....	97
Referências .....	98
<b>Capítulo 7: Pós-bióticos</b> .....	<b>101</b>
Definição .....	102
Benefícios dos pós-bióticos .....	106
Pós-bióticos na fórmula infantil.....	110
Possíveis benefícios de pós-bióticos específicos na fórmula infantil .....	111
Segurança dos pós-bióticos nas fórmulas infantis.....	119
Resumo.....	120
Referências .....	121
<b>Capítulo 8: O futuro dos bióticos na saúde do lactente</b> .....	<b>129</b>
Futuras pesquisas dos bióticos .....	130
Outras áreas de pesquisa .....	131
Considerações finais .....	132
Referências .....	133

# Capítulo 1

Introdução

Os primeiros 1000 dias, desde a concepção até cerca do segundo aniversário de uma criança, representam um período crítico de crescimento e desenvolvimento que pode moldar a saúde e o bem-estar futuros de uma criança<sup>1,2</sup>. É amplamente reconhecido que a nutrição durante a primeira infância pode impactar significativamente o crescimento, bem como a saúde imediata e futura, e que a amamentação e/ou a intervenção nutricional durante esse período crítico podem ajudar a evitar o risco de doenças infecciosas e não transmissíveis durante a infância e mais tarde na vida (Figura 1)<sup>1</sup>.

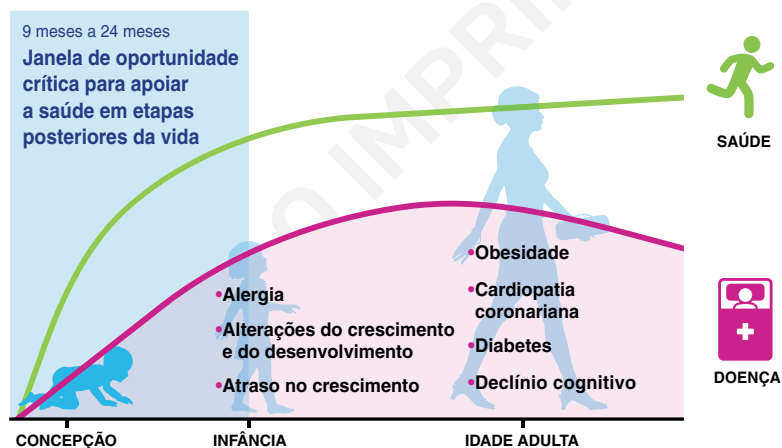


Figura 1. A nutrição na primeira infância: uma janela de oportunidade crítica

Esta série de *Essential Knowledge Briefings* discute vários aspectos da saúde na primeira infância. Os livros destinam-se a ser usados como um guia prático para profissionais de saúde que trabalham com os lactentes e suas famílias. O **Livro 1** destacou a microbiota intestinal e sua

importância para o lactente e sua saúde futura. O **Livro 2** focou nos distúrbios gastrointestinais funcionais e problemas digestivos em mulheres grávidas e nos lactentes. No **Livro 3**, discutimos o impacto da nutrição no crescimento do feto e do lactente.

Nesta quarta atualização do *Essential Knowledge Briefings*, apresentamos mais informações sobre imunidade, especificamente no que diz respeito à influência da microbiota intestinal na função imunológica. O leite materno é o padrão ouro para a nutrição do lactente. Além dos componentes nutricionais, o leite materno contém muitos componentes bioativos (por ex., oligossacarídeos do leite materno [HMOs], (glico-)proteínas, (glico-)lipídios, ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, microRNA, leptina, insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina [IGF]), bem como bactérias benéficas e células imunológicas<sup>3</sup>. Todos esses compostos desempenham um papel fundamental por favorecerem o desenvolvimento de uma microbiota intestinal e de um sistema imunológico saudáveis e equilibrados<sup>4,5</sup>.

Neste livro, discutimos esses conceitos e como a modulação ativa da microbiota intestinal através do uso de ‘bióticos’ alimentares em lactentes não amamentados exclusivamente com leite materno e naqueles com disbiose pode ajudar a otimizar os resultados de saúde e ajudar a reduzir o risco de doenças em etapas posteriores da vida.

Embora todos os bióticos (prebióticos, probióticos, simbióticos, pós-bióticos) tenham a capacidade de modular a microbiota intestinal, seus mecanismos de ação são diferentes. O tipo de biótico indicado dependerá das circunstâncias clínicas e individuais do lactente.

NÃO IMPRIMIR



## Referências

1. Thurow R. The first 1,000 days: a crucial time for mothers and children—and the world. *Breastfeed Med.* 2016;11:416-8.
2. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev.* 2021 Jul 1;101(3):739-795.
3. Boix-Amoros A, Collado MC, Land BV, Calvert A, Doare KL, Garssen J. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev.* 2019; nuz019.
4. World Health Organization (2021). Breastfeeding. Disponível em: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Acessado em 7 de março de 2023.
5. Garcia C, Duan RD, Brevaut-Malaty V, Gire C, Millet V, Simeoni U, et al. Bioactive compounds in human milk and intestinal health and maturity in preterm newborn: an overview. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2013;59:108-31.

# Capítulo 2

O intestino  
e o sistema imunológico  
do lactente

O intestino humano é mais do que simplesmente um órgão digestivo, absorvivo e eliminador de resíduos. É um órgão de grande sensibilidade que abriga um complexo sistema nervoso entérico que se comunica com o cérebro. Também contém 70% a 80% das células imunológicas do corpo e abriga um enorme ecossistema microbiano<sup>1</sup>. Este ecossistema é chamado coletivamente de ‘microbiota intestinal’ e compreende uma comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos, incluindo bactérias, archaea, fungos e vírus. A microbiota intestinal interage de maneira complexa com os sistemas imunológico, metabólico e nervoso do hospedeiro e ajuda a proteger o corpo de ataques patogênicos e químicos pela sua capacidade de modular a barreira intestinal e as respostas imunológicas (consulte o **Capítulo 2**)<sup>2-4</sup>.

Como tal, o intestino representa a principal interface entre o hospedeiro e o ambiente externo e mostra respostas complexas e altamente integradas aos sinais ambientais e mudanças em seu conteúdo luminal<sup>1</sup>.

## Barreira intestinal: a mucosa como defesa

A barreira intestinal é composta pelo epitélio e a lâmina própria, bem como camadas de mucosidade extracelular<sup>5</sup>. Coletivamente, eles representam uma barreira física e química que proteger o hospedeiro do ataque de microrganismos potencialmente nocivos e outras ameaças ambientais<sup>5,6</sup>.

Entre as células epiteliais, as proteínas associadas a junções estreitas formam uma barreira intercelular contínua que atua

como um selo permeável capaz de regular, de maneira seletiva, o tráfico de macromoléculas importantes e excluir as toxinas<sup>5,7</sup>.

Dentro do lúmen intestinal e na superfície epitelial, os microrganismos intestinais comensais (ou seja, residentes normais e saudáveis) parecem contribuir para o desenvolvimento e fortalecimento da barreira da mucosa intestinal através de vários mecanismos, incluindo a promoção da maturação das células epiteliais e da integridade das junções estreitas<sup>8</sup>.

O lâmina própria atua como uma interface importante entre o ambiente e o sistema imunológico intestinal, facilitando a ativação de uma resposta imunológica caso os antígenos ou patógenos atravessem a camada epitelial<sup>5</sup>.

## Composição e atividade da microbiota intestinal

Ao nascer, um bebê passa de um ambiente com exposição limitada a micróbios no líquido amniótico para um ambiente com exposição ampla e contínua a micróbios do ar, da pele e da superfície<sup>9</sup>. O intestino do lactente, com seu ambiente rico em nutrientes e temperatura estável, nutre a colonização por bactérias benéficas (como as espécies *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* e *Bacteroides*) e permite o desenvolvimento de uma ‘microbiota intestinal’ única ou ‘microbioma’<sup>9,10</sup>. A ‘microbiota intestinal’ refere-se à coleção de microrganismos que colonizam o intestino, enquanto o ‘microbioma intestinal’ refere-se à coleção de microrganismos que colonizam o intestino e seu material genético<sup>11</sup>. Acredita-se que as exposições

ambientais precoces e a colonização microbiana “preparam o terreno” para a saúde a longo prazo da mucosa intestinal e do sistema imunológico<sup>12</sup>.

### Colonização e composição da microbiota

A colonização intestinal e o estabelecimento da microbiota é um processo dinâmico que se desenvolve ao longo dos três primeiros anos de vida e além<sup>13</sup>. As bifidobactérias estão entre os primeiros microrganismos benéficos a colonizar o trato gastrointestinal de um recém-nascido e estão presentes como bactérias predominantes no trato intestinal de lactentes amamentados com leite materno<sup>14</sup>. Essas bactérias geralmente são transmitidas ao lactente pela mãe e pelo ambiente ao redor<sup>15,16</sup>. Outros microrganismos ‘pioneiros’ frequentes incluem aqueles do gênero *Bacteroides*, *Clostridium*, e *Eubacterium*<sup>2,17</sup>.

As bifidobactérias produzem substâncias antimicrobianas, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (por ex., acetato e lactato) através da fermentação anaeróbica de HMOs. Esses componentes ácidos ajudam a inibir o crescimento de várias bactérias potencialmente patogênicas, contribuindo para a colonização saudável do recém-nascido<sup>18,19</sup>.

Gradualmente, à medida que a criança amadurece, a microbiota intestinal se diversifica através da colonização de diferentes microrganismos e atinge uma comunidade microbiana estável e equilibrada por volta dos três anos de idade<sup>13</sup>.

Muitos fatores parecem moldar o desenvolvimento (composição e função) da microbiota intestinal durante a primeira infância, incluindo a genética, as circunstâncias da

gravidez, o tipo de parto (cesárea ou vaginal), a idade gestacional, a exposição alimentar (leite materno ou fórmula), o uso de antibiótico ou outros fármacos (como inibidores da bomba de prótons e anti-inflamatórios não esteroides) e outras exposições ambientais precoces<sup>2,10,20,21</sup> e até poluição do ar<sup>22</sup>.

### Funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal tem uma grande influência na maturação e no desenvolvimento funcional do sistema imunológico intestinal durante os primeiros 1000 dias de vida e além (incluindo crianças e pré-escolares), desempenhando um papel vital na função intestinal normal e na manutenção da saúde (Figura 2)<sup>6,10</sup>.

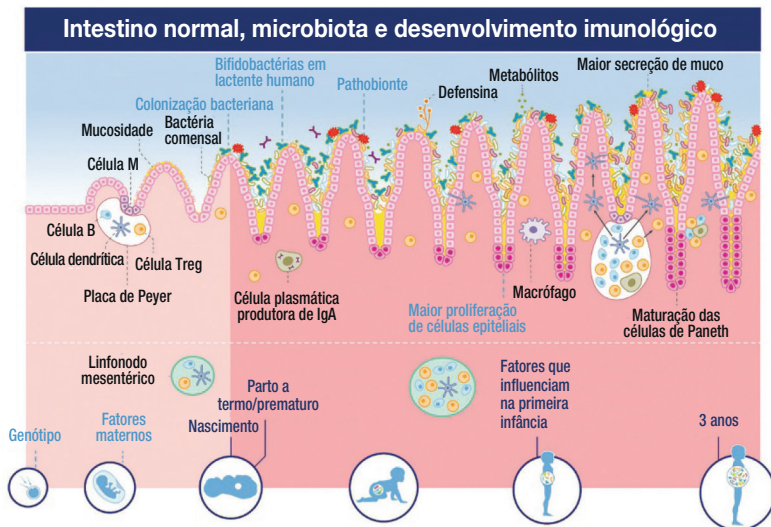


Figura 2. Os primeiros 1000 dias de vida: um período crucial para o desenvolvimento da imunidade através do intestino<sup>10</sup>

A microbiota desempenha um papel benéfico para o hospedeiro de várias maneiras, incluindo benefícios nutritivos, imunológicos e do sistema nervoso (**Figura 3**)<sup>2-4,9,10,17, 23-25</sup>.



Figura 3. Papel vital do trato gastrointestinal e da microbiota intestinal<sup>9,10,20,21</sup>

Facilita uma **digestão eficiente** (por ex., fermentação de fibra dietética, pré-digestão de alguns nutrientes) e promove a **absorção de nutrientes**

- Manutenção de **homeostase intestinal**
- **Estimula o desenvolvimento intestinal**
- Mantém a proteção **função de barreira epitelial**
- **Protege contra os patógenos** (‘resistência à colonização’) através da competição por nutrientes e locais de adesão, e produz peptídeos antimicrobianos
- Contribui para o desenvolvimento e funcionamento do **sistema imunológico da mucosa**
- **Modula as respostas imunológica e inflamatória**
- **Regula o sistema nervoso entérico**

- Influencia no **desenvolvimento neurológico** (comunicação cruzada cérebro-intestino)

As evidências que apoiam os benefícios de amplo alcance da microbiota intestinal na saúde e na doença humana de curto e longo prazo estão se expandindo rapidamente<sup>23,26</sup>.

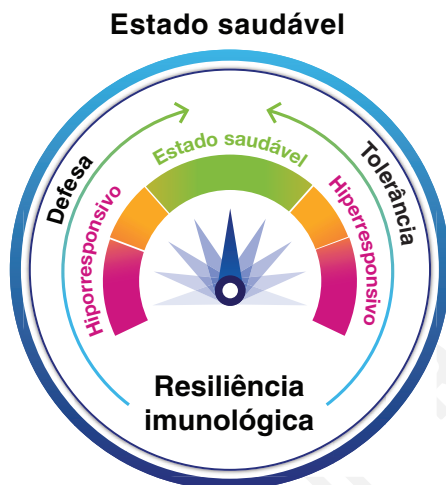
## A função imunológica e sua relação com o intestino

O sistema imunológico compreende coletivamente os órgãos e processos fisiológicos que protegem um indivíduo contra infecções e toxinas nocivas. O sistema imunológico da mucosa é o maior componente imunológico do corpo<sup>2</sup>. Uma interação complexa de componentes inatos e adaptativos ocorre à medida que o corpo responde a diversos desafios ambientais e microbianos para manter a homeostase<sup>23</sup>.

A imunidade saudável depende do equilíbrio. Para funcionar adequadamente, o sistema imunológico deve ser capaz de detectar um patógeno ou toxina, distingui-lo do próprio tecido normal do corpo e fornecer a resposta adequada<sup>27</sup>. Patógenos ou células danificadas precisam ser destruídos, elementos estranhos que são benéficos precisam ser tolerados e células saudáveis devem continuar a ser aceitas (**Figura 4**).

‘Resiliência’ é a capacidade de um sistema de suportar mudanças em seu ambiente enquanto ainda funciona





**A resposta imunológica deve ser de força ideal:** não muito fraca (hiporresponsiva), o que aumentará o risco de infecções, ou muito forte (hiperresponsiva), possivelmente resultando em alergia, inflamação crônica ou autoimunidade

Figura 4: Equilíbrio do sistema imunológico: atingindo ou visando a resiliência

adequadamente. O termo “resiliência imunológica” refere-se à capacidade de um indivíduo de se adaptar aos desafios imunológicos, regulando uma resposta imune adequada. A curto prazo, a resiliência imunológica tem implicações na tolerância/alergia alimentar e na infecção. A longo prazo, há implicações para o desenvolvimento de outras doenças não transmissíveis, como transtornos autoimunes<sup>27-29</sup>.

### Imunidade inata e adaptativa

Os lactentes correm um risco contínuo de contrair doenças infecciosas<sup>30</sup>. É vital que os tecidos linfóides associados ao intestino do corpo sejam capazes de fornecer respostas imunológicas eficazes e adequadas quando necessário<sup>27,31</sup>.

Como primeira linha de defesa, o desenvolvimento saudável da barreira intestinal fisicamente intacta e das bactérias comensais no intestino fornecem proteção importante contra patógenos, por ex., promovendo a produção de muco, diminuindo o pH do conteúdo intestinal, secretando substâncias antimicrobianas que inibem a adesão e o crescimento de bactérias nocivas, ou competindo com os organismos invasores pelos locais de ligação e pelos nutrientes<sup>2</sup>.

As respostas imunológicas inatas formam uma segunda linha de defesa. Enquanto as bactérias comensais são não invasivas e não desencadeiam respostas inflamatórias, outros microrganismos como patógenos e toxinas solúveis penetram prontamente no epitélio, onde são imediatamente reconhecidos por células especializadas e receptores que formam o sistema imunológico inato, iniciando uma resposta efetora não específica<sup>2,31</sup>.

Como uma terceira linha de defesa, o sistema imunológico adaptativo (adquirido) envolve propriedades funcionais dos linfócitos B e T e seus receptores de superfície específicos para antígenos. A imunidade adaptativa é caracterizada por uma 'memória imunológica' duradoura após a resposta inicial a um antígeno, levando a respostas aprimoradas com exposições subsequentes ao mesmo antígeno<sup>32</sup>. Essa reação é mediada por imunoglobulinas secretoras (Ig) (anticorpos), desencadeando uma complexa cascata de eventos que resulta na destruição do antígeno<sup>2</sup>.

A tolerância é a resposta fisiológica normal à ingestão de antígenos inócuos (inofensivos)<sup>28</sup>. A exposição precoce a esses possíveis antígenos é necessária para o “treinamento” do sistema imunológico na primeira infância, para promover respostas efetoras adequadas e o desenvolvimento da tolerância oral<sup>33</sup>. Uma quebra ou reação exagerada da resposta imunológica no nível celular e molecular pode levar à sensibilização e doença alérgica após a exposição ao antígeno, pela ativação inadequada do sistema imunológico adaptativo<sup>29,32</sup>.

### **A microbiota intestinal e a função imunológica**

Apesar do crescente volume de publicações no campo da microbiômica (ou seja, o estudo das comunidades de microrganismos no corpo humano), os mecanismos moleculares subjacentes à interação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico (incluindo o desenvolvimento de alergias) não são totalmente compreendidos<sup>34</sup>.

No entanto, está se tornando amplamente aceito que o estabelecimento de uma comunidade microbiana ideal após o nascimento e a manutenção de uma microbiota intestinal equilibrada podem ter um efeito profundo no desenvolvimento dos sistemas imunológicos, tanto inato como adaptativo<sup>2,4,27,35</sup>. Uma microbiota intestinal saudável é resiliente e fortalece a resiliência imunológica, promovendo o desenvolvimento de redes reguladoras imunológicas adequadas, tanto no sistema imunológico intestinal local quanto em relação às respostas sistêmicas. Assim, uma alteração

na composição da microbiota (a chamada ‘disbiose’) pode resultar em uma resposta imunológica errônea por excesso ou deficiência<sup>23, 27</sup>.

Um exemplo de transtorno imunológico comum e de início precoce é a doença alérgica. A epidemia moderna de doenças alérgicas aponta para a vulnerabilidade do sistema imunológico às mudanças ambientais modernas. O desequilíbrio multifatorial da microbiota intestinal (disbiose) podem ser um fator subjacente importante.

### **O eixo cérebro-intestino-sistema imunológico**

O intestino é um órgão de alta sensibilidade que contém milhões de neurônios e 70% a 80% das células imunológicas do corpo<sup>1</sup>. Os neurônios sensitivos, as células endócrinas e as células imunológicas emitem sinais que modulam a motilidade intestinal, a defesa tecidual, a perfusão vascular e as funções de outros órgãos, e também enviam sinais ao sistema nervoso central para influenciar o comportamento alimentar<sup>1</sup>. Dessa forma, o intestino influencia o cérebro e, por sua vez, o cérebro influencia o intestino através do ‘eixo intestino-cérebro’.

O desenvolvimento cerebral parece ser parcialmente modulado pela microbiota intestinal. A complexa comunicação microbiota-intestino-cérebro é estabelecida por diferentes vias, incluindo a função de barreira, a regulação hormonal e neural, bem como as vias imunológica e metabólica<sup>36</sup>. Os metabólitos bacterianos como os ácidos graxos de cadeia

curta (AGCCs) são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e afetar diretamente a aprendizagem e a memória. A barreira hematoencefálica desempenha um papel vital no desenvolvimento do cérebro, protegendo de danos externos. Nos casos em que o desenvolvimento da microbiota intestinal é interrompido durante os primeiros 1000 dias de vida, o desenvolvimento cerebral pode ser afetado, o que pode se traduzir em complicações que podem durar até a idade adulta<sup>36</sup>.

## Disbiose e imunidade

O conceito de ‘disbiose’ refere-se a um estado de proporções desequilibradas de microrganismos comensais, benéficos e potencialmente nocivos (patógenos oportunistas) e patogênicos, em grande parte devido a influência e exposição ambientais<sup>10</sup>.

Como um exemplo importante, lactentes nascidos de cesariana apresentam um atraso na colonização por *Bifidobacterium* e *Bacteroides* e enriquecimento de outras espécies, em comparação com aqueles nascidos de partos vaginais, devido à falta de exposição normal a bactérias através do canal do parto (**Figura 5**)<sup>37,38</sup>. A aquisição e a colonização de bactérias intestinais comensais também podem ser atrasadas ou interrompidas em lactentes nascidos prematuramente<sup>9</sup>. Isso pode ser decorrente do parto por cesariana e/ou uso de antibióticos, uso de outros fármacos, exposição a infecções hospitalares, atraso na alimentação enteral ou falta de alimentação com leite materno.

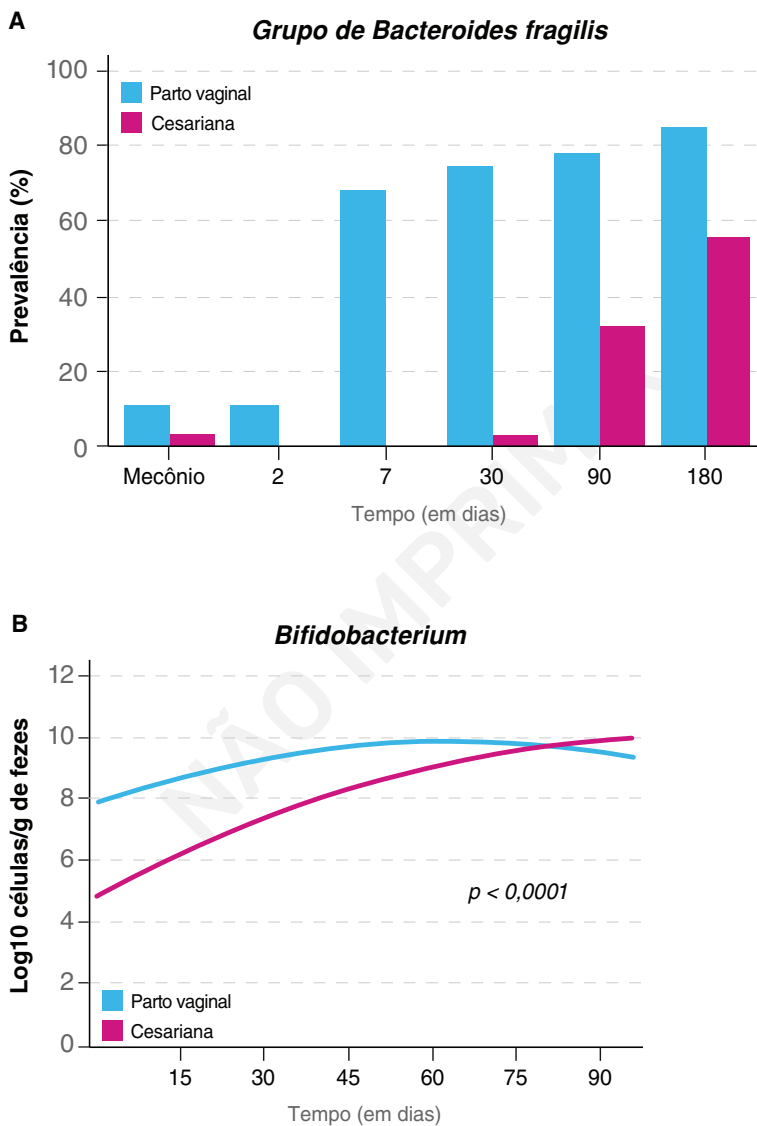


Figura 5. Prevalência de (A) *Bacteroides fragilis* e (B) bifidobactérias em amostras fecais de lactentes nascidos por cesariana comparado com parto vaginal

Como a microbiota intestinal ajuda a moldar o sistema imunológico na primeira infância<sup>2</sup> (**Figura 6**), a disbiose tem consequências imunológicas de curto e longo prazo. Vários estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de prebióticos e/ou probióticos produziram resultados promissores no reestabelecimento de uma composição normal da microbiota<sup>26</sup> (consulte os **Capítulos 3-6**).

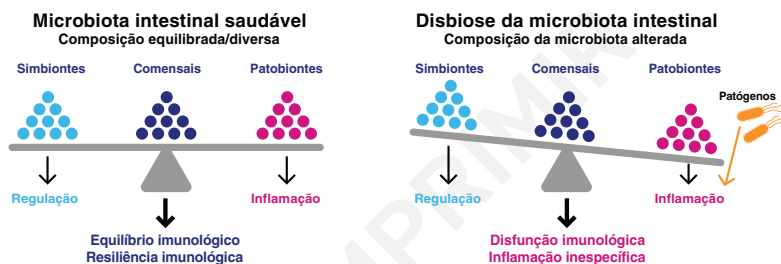


Figura 6. Disbiose e suas possíveis consequências imunológicas

Para obter mais informações sobre a microbiota intestinal e as implicações da disbiose para a saúde, consulte ***Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health\****.

## Benefícios imunológicos do leite materno

A OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida e a continuação do aleitamento

\*<https://www.essentialknowledgebriefings.com/downloads/gut-health-in-early-life-significance-of-the-gut-microbiota-and-nutrition-for-development-and-future-health/>

materno até os dois anos ou mais, combinado com a introdução segura de alimentação complementar adequada<sup>39</sup>. A amamentação oferece uma oportunidade única para a ingestão de componentes nutricionais e agentes funcionais/bioativos para favorecer a maturação intestinal e um crescimento e desenvolvimento ideais<sup>40</sup>.

A composição do leite materno é extremamente complexa e naturalmente fornece milhares de componentes nutritivos e protetores diferentes que interagem entre si de uma forma única e são especificamente adaptados às necessidades do bebê. O leite materno consiste em 88% de água e componentes principais, como lactose (53-61 g/L), lipídios (30-50 g/L), HMOs (até 20 g/L) e proteínas (8-10 g/L)<sup>41</sup>. Células imunológicas, células-tronco, bactérias, peptídeos, aminoácidos livres, hormônios, vitaminas, minerais, nucleotídeos e outros componentes bioativos também estão presentes no leite materno como componentes em menores quantidades<sup>40</sup>. O leite materno contém uma variedade de microrganismos e metabólitos potencialmente promotores da saúde produzidos por e/ou derivados dessas bactérias benéficas<sup>42</sup>, sendo os mais comuns os relacionados com os filos Firmicutes e Actinobacteria<sup>38</sup>. Existe uma grande variabilidade na composição e no número de bactérias no leite materno entre as mães e, em alguns casos, até mesmo entre as mães em diferentes momentos do período de lactação. Estima-se que o leite materno contenha entre  $10^3$  e  $10^6$  células bacterianas/mL<sup>43,44</sup>, sendo que parte desse número é constituído por bactérias não viáveis<sup>43</sup>. Prevê-se que não apenas as bactérias no



leite materno, mas também seus metabólitos (por ex., componentes da parede celular e vários metabólitos bacterianos) podem estimular uma microbiota intestinal saudável, o funcionamento imunológico e o desenvolvimento intestinal<sup>43</sup>.

Além disso, o leite materno contém muitas células imunológicas e outros componentes bioativos, como os oligossacarídeos do leite materno (HMOs), que desempenham um papel importante no desenvolvimento de um sistema imunológico saudável, uma vez que favorecem o equilíbrio da microbiota intestinal e fornecem propriedades anti-infecciosas e estimulantes do desenvolvimento imunológico<sup>43,45-47</sup>. O leite materno é, portanto, considerado a melhor oportunidade de treinamento imunológico para um lactente<sup>23,47,48</sup>. Os HMOs podem ser compostos por cinco monossacarídeos diferentes: glicose, galactose, N-etilglucosamina, fucose e ácido siálico<sup>49</sup>.

Os HMOs são um exemplo de ‘prebióticos’ que ocorrem naturalmente (consulte o **Capítulo 3**). Eles compreendem um grupo estruturalmente diverso de moléculas com uma distribuição de tamanho de HMOs de cadeia curta (sc) e HMOs de cadeia longa (lc)<sup>50</sup>. Os HMOs têm várias funções e são conhecidos por existirem em mais de 1000 estruturas diferentes<sup>51</sup>, dos quais aproximadamente 200 foram identificados a partir de amostras de leite materno por cromatografia e espectrometria de massa<sup>52-54</sup>. Embora as funções biológicas dos HMOs não tenham sido totalmente elucidadas, elas continuam sendo um foco importante de interesse de pesquisa<sup>55</sup>. Em comparação, os oligossacarídeos idênticos

ao humano (HiMOs) sintetizados destinados à adição à fórmula infantil e ao leite de transição são menos complexos e diversos<sup>56-58</sup>. Os perfis dos HMOs são fortemente influenciados pela predisposição genética materna e podem ser estratificados em quatro diferentes grupos de leite<sup>59-71</sup>. Os HMOs podem ser classificados em três tipos principais:

- Pequeno (trissacarídeos como 2'-fucosilactose (FL), 3-FL, 3'-sialilactose (SL) ou 6'-SL)) ou grande
- Ácido (sialilado) ou neutro (não sialilado)
- Fucosilado ou não fucosilado

De acordo com seus blocos de construção, três categorias principais de HMO podem ser definidas como<sup>62</sup>:

- Os HMOs neutros ou fucosilados, contendo fucose na posição terminal, por exemplo (2'-FL) e lacto-difucotetraose (LDFT ou DFL)
- Os HMOs neutros contendo N ou não fucosilados, contendo N-acetilglucosamina na extremidade terminal, por ex. lacto-N-tetraose (LNT)
- Os HMOs ácidos ou sialilados, contendo ácido siálico na extremidade terminal, por ex. 2'-SL

A maioria dos HMOs escapa da digestão no intestino delgado e avança para o cólon, onde são metabolizados e servem como “alimento” para as bactérias intestinais comensais. Isso resulta na produção de componentes benéficos, como AGCCs e substâncias do tipo pós-biótico. Os HMOs, portanto, desempenham um papel importante na ‘alimentação’, promoção e desenvolvimento da microbiota intestinal do

lactente, na função da barreira intestinal, no cérebro e no sistema imunológico (Figura 7)<sup>48, 55,63-70</sup>.

### Os possíveis benefícios dos HMOs

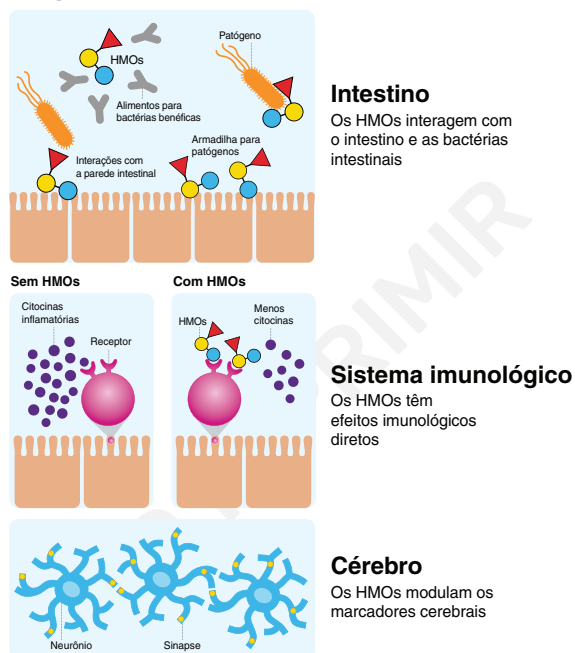


Figura 7. Os oligossacarídeos do leite materno e o eixo intestino-cérebro-sistema imunológico<sup>44,46-52</sup>

Os perfis dos HMOs (diversidade e abundância estrutural) são fortemente influenciados pela predisposição genética materna e podem ser estratificados em quatro diferentes grupos de leite<sup>71-73</sup>:

Grupo 1: contém todos os tipos de fucosil-oligossacarídeos, com ligações  $\alpha 1,2$  a  $\alpha 1,3$  e  $\alpha 1,4$

Grupo 2: sem  $\alpha$ 1,2 fucosil-oligossacarídeos, devido à falta de expressão do gene secretor

Grupo 3: identificado pela ausência de  $\alpha$ 1,4 fucosil-oligossacarídeos devido à inatividade do gene Lewis

Grupo 4: contém apenas  $\alpha$ 1,3 fucosil-oligossacarídeos devido à expressão da fucosiltransferase independente de Lewis.

NÃO IMPRIMIR

## Referências

1. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-8.
2. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-82.
3. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
4. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blaut M, Khlebnikov A, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-44.
5. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10:11-21.
6. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28:405-40.
7. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015;13:11-8.
8. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol*. 2012;180:626-35.
9. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing

enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol.* 2013;40:11-25.

10. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-38.

11. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:2179.

12. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. *Front Immunol.* 2017;8:788.

13. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222-7.

14. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:61-7.

15. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:219-26

16. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:47-57.

17. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

18. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacterial on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol.* 1994;77:412-20.
19. Riviere A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol.* 2016;7:979.
20. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee KS, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PLoS One.* 2014;9:e96603.
21. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172:e180315.
22. Bailey MJ, Holzhausen EA, Morgan ZEM, Naik N, Shaffer JP, Liang D et al. Postnatal exposure to ambient air pollutants is associated with the composition of the infant gut microbiota at 6-months of age. *Gut Microbes.* 2022;(1):2105096.
23. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121-41.
24. Vandenplas Yvan, Thomas Ludwig, and Hania Szajewska. Gut health in early life: implications and management of gastrointestinal disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* (2015);61(5): 531–537.
25. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14:685-90.

26. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:872716.
27. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3: 4-14.
28. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012;5:232-9
29. Wambre E, Jeong D. Oral tolerance development and maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38: 27-37.
30. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases. *Nutrients*. 2018;10.
31. Platt Andrew M. Immunity in the gut. *British Society for Immunology*. Disponível em: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-tissues/immunity-gut> (Acessado em 7 de março de 2023).
32. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:11-19.
33. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, Kulkarni DH, Coughlin PE, McCrate S, et al. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. *Sci Immunol*. 2017;2.
34. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016;5:e73.



35. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529-538.
36. Wang S, Harvey L, Martin R, van der Beek EM, Knol J, Cryan JF, et al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:191-201.
37. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl 1:13-5.
38. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ.* 2013;185:385-94.
39. World Health Organization (2021). Breastfeeding. Disponível em: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Acessado em 7 de março de 2023.
40. van Sadelhoff JHJ, Siziba LP, Buchenauer L, Mank M, Wiertsema SP, Hogenkamp A, et al. Free and Total Amino Acids in Human Milk in Relation to Maternal and Infant Characteristics and Infant Health Outcomes: The Ulm SPATZ Health Study. *Nutrients.* 2021;13(6).
41. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews.* 2017;75(11):920-933.
42. Bergmann H, Rodriguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *Br J Nutr.* 2014;112:1119-28.

43. Boix-Amoros A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol.* 2016;7:492.
44. Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95:471-8.
45. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1-4 October 2001.
46. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition.* 2014;30:619-27.
47. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58:833-43.
48. Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr.* 2005;94 Suppl 449:18-21.
49. Chen X. Human Milk Oligosaccharides (HMOS): Structure, Function, and Enzyme-Catalyzed Synthesis. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2015;72:113-90.
50. Stahl B, Thurl S, Zeng J, Karas M, Hillenkamp F, Steup M, et al. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal Biochem.* 1994;223:218-26.
51. Thurl, S, Munzert, M, Henker, J, Boehm, G, Muller-Werner, B, Jelinek, J, et al. Variation of human milk

oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(9), 1261-1271.

52. Orczyk-Pawiłowicz M, Lis-Kuberka J. The Impact of Dietary Fucosylated Oligosaccharides and Glycoproteins of Human Milk on Infant Well-Being. *Nutrients*. 2020;12(4):1105.

53. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current Perspective of Sialylated Milk Oligosaccharides in Mammalian Milk: Implications for Brain and Gut Health of Newborns. *Foods*. 2021;10(2):473.

54. Urashima T, Hirabayashi J, Sato S, Kobata A. Human Milk Oligosaccharides as Essential Tools for Basic and Application Studies on Galectins. *TIGG*. 2018;30(172):SE51-SE65.

55. Pfenninger A, Chana S, Karas M, Finke B, Costello C Stahl B. Mass spectrometric detection of multiple extended series of neutral highly fucosylated N-acetyllactosamine oligosaccharides. *NIH Public Access*. 2008; 278(2-3), p.129-136.

56. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS2 characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412(25):6887-6907.

57. Soyylmaz Bucket, Miks Marta H., Hermann Rohrig H Christoph, Matwiejuk Martin, Meszaros-Matwiejuk Agnes, Vigsnaes K Louise et al. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation *MDPI*. 202118(8), 2737.

58. Siziba Linda P, Mank Marko, Stahl Bernd, Gonsalves John, Blijenberg Bernadet, Rothenbacher Dietrich et al. Human Milk Oligosaccharide Profiles over 12 Months of Lactation: The Ulm SPATZ Health Study – *PMC*. 2021;13(6):1973.
59. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS(2) characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020;412(25):6887-6907.
60. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconjugate Journal*. 1997;14(7):795-799.
61. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(1):80-87.
62. Plaza-Diaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018;10(8):1038.
63. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137:847S-9S.
64. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr*. 2018;6:239.
65. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.

66. Roze JC et al. Human milk oligosaccharides in breast milk and 2-year outcome in preterm infants: An exploratory analysis. *Clinical Nutrition*. 2022.
67. Menzel P, Vogel M, Austin S, Sprenger N, Grafe N, Hilbert C et al. Concentrations of oligosaccharides in human milk and child growth. *PMC*. 2021;21:481.
68. Binia A, Lavalle L, Cheng C, Austin S, Agosti M, Isam AJ et al. Human milk oligosaccharides, infant growth, and adiposity over the first 4 months of lactation. *Pubmed*. 2021;90(3): 684-693.
69. Lodge CJ, Lowe AJ, Milnazi E, Bowatte G, Ambrason MJ, Tsimiklis H et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(3):1041-1048.
70. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.
71. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS(2) characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020;412(25):6887-6907.
72. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconjugate Journal*. 1997;14(7):795-799).
73. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(1):80-87).

# Capítulo 3

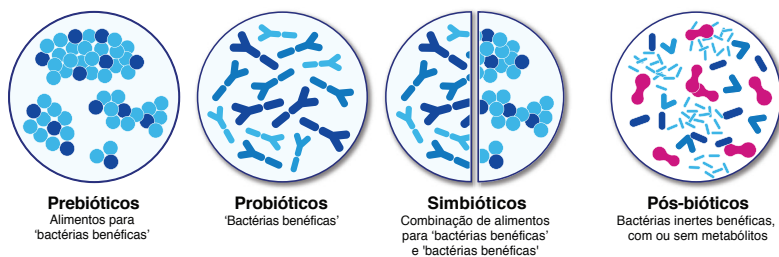
A família dos bióticos:  
fortalecendo  
a imunidade através  
do intestino

## Que são bióticos?

O termo “biótico” é derivado da palavra grega *biotikós*, que significa ‘pertencente à vida’, e refere-se essencialmente ao ecossistema biológico composto por organismos vivos e o meio físico que os rodeia<sup>1</sup>. No sentido nutricional, os bióticos são um grupo de componentes nutricionalmente ativos que, quando consumidos, podem conferir benefícios à saúde do hospedeiro<sup>1</sup>.

Recentemente, o estudo da microbiota despertou um notável interesse científico, comercial e público no uso de bióticos nutricionais para modular a microbiota intestinal para apoiar a saúde humana<sup>2</sup>. Há uma conscientização cada vez maior entre os profissionais de saúde sobre os efeitos benéficos dos prebióticos e probióticos na saúde humana, especialmente para lactentes e crianças<sup>3</sup>.

Prebióticos e probióticos podem ser usados em combinação, como ‘simbióticos’. Por fim, o último membro da família dos bióticos, os pós-bióticos, referem-se à preparação de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que conferem um benefício à saúde do hospedeiro (**Figura 8**)<sup>4</sup>.



**Figura 8.** Prebióticos, probióticos, simbióticos e pós-bióticos: Definições e funções

Os capítulos a seguir discutem definições, exemplos, benefícios e segurança de cada um dos quatro membros da família dos bióticos.

Pós-biótico <sup>4</sup>	Preparação de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que confere benefício à saúde do hospedeiro
Probiótico <sup>5</sup>	Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro
Prebiótico <sup>6</sup>	Um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros conferindo um benefício à saúde
Simbiótico <sup>7</sup>	Uma mistura compreendendo microrganismos vivos e substrato(s) utilizados seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem benefícios à saúde do hospedeiro



## Referências

1. Dictionary.com. Biotic. Disponível em: <https://www.dictionary.com/browse/biotical>. Acessado em 19 de janeiro de 2019.
2. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:872716.
3. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1-4 October 2001.
4. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. Consensus statement. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:649-667.
5. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus statement. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11:506-514.
6. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:491-502.
7. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:687-701

# Capítulo 4

## Prebióticos

## Definições

Em 2017, a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) revisou a definição e o escopo dos prebióticos e elaborou uma declaração de consenso sobre a definição conforme ilustrado abaixo:

*Os prebióticos são substratos que são utilizados seletivamente por microrganismos hospedeiros conferindo um benefício à saúde<sup>1</sup>*

Declaração de consenso da ISAPP, 2017

Observe que a declaração de consenso da ISAPP se concentra na importância de *seletividade*; à medida que diferentes prebióticos passam pelo trato gastrointestinal até o cólon, eles são seletivamente fermentados por bactérias específicas que beneficiam a saúde<sup>2-4</sup>.

A aplicação de prebióticos para uso em fórmula para lactentes para influenciar os resultados clínicos está se expandindo devido ao seu bom perfil de segurança, facilidade de administração e potencial para influenciar a microbiota intestinal, tanto composicional quanto funcionalmente<sup>5</sup>.

## Exemplos de prebióticos em fórmulas para lactentes

Está estabelecido que os HMOs desempenham um papel integral na alimentação e no desenvolvimento da microbiota intestinal do lactente<sup>4,6</sup>. Portanto, quando a

amamentação não é possível, a adição de misturas específicas de oligossacarídeos às fórmulas para lactentes é uma estratégia usada para ajudar a promover o crescimento de microrganismos intestinais benéficos, particularmente bifidobactérias<sup>4</sup>.

Os oligossacarídeos mais utilizados e bem estudados são os galacto-oligossacarídeos (GOS) e fruto-oligossacarídeos (FOS)<sup>2,4</sup>. Uma combinação específica de GOS de cadeia curta (sc)/FOS de cadeia longa (lc) em uma proporção de 9:1 em algumas fórmulas para lactentes visa mimetizar as estruturas, a função e o tamanho de oligossacarídeos não digeríveis no leite materno<sup>7-9</sup>. Os efeitos benéficos da mistura prebiótica de scGOS/lcFOS (9:1) são apoiados por um grande número de estudos clínicos e pré-clínicos.

Outros prebióticos que poderiam ser usados em fórmulas para lactentes incluem a inulina e a polidextrose<sup>2</sup>. Até o momento, existem dados limitados que descrevem os benefícios específicos desses componentes.

Prebióticos bem estabelecidos<sup>10</sup> (por ex., FOS e GOS) são distintamente diferentes dos HMOs no leite materno, que possuem alta complexidade e um conjunto diversificado de propriedades bioquímicas, fisiológicas e clínicas<sup>11</sup>. Atualmente, o progresso na tecnologia biossintética permitiu a produção de HiMOs selecionados (por ex., 2'-FL e lacto-N-neotetraose; LNnT), que visa preencher a lacuna entre o leite materno e o leite para lactentes. As moléculas de

HiMOs são produzidas sinteticamente *através da* fermentação ou por síntese enzimática. No entanto, apesar dos avanços na tecnologia biossintética, o desenvolvimento de HiMOs complexos e de cadeia longa continua sendo um desafio<sup>12</sup>. Além disso, há rigorosos processos de aprovação regulatória envolvidos para permitir o uso de todo e qualquer HiMO em fórmula para lactentes, especialmente na nova avaliação de segurança alimentar da União Europeia. Portanto, atualmente, a indústria de fórmulas para lactentes está confinada a um número limitado de HiMOs de cadeia curta, o que pode reduzir a influência nos resultados de saúde do lactente. De fato, as diferenças observadas nos resultados clínicos em lactentes amamentados em comparação com lactentes alimentados com fórmula provavelmente se devem à falta de diversidade nas estruturas de HiMO, especialmente a ausência de HiMOs mais complexos e de cadeia longa na fórmula para lactentes.

2'-FL e LNnT - dois dos HMOs mais abundantes no leite materno - têm uso mais amplo em fórmulas para lactentes<sup>13,14</sup>. Ambos demonstraram promover o crescimento de *Bifidobacterium* em modelos pré-clínicos<sup>14</sup>. Mais recentemente, outros HiMOs foram adicionados a algumas fórmulas para lactentes avançadas e ao leite de transição, incluindo 3-FL, DFL, LNT, 3'-SL e 6'-SL<sup>15-17</sup>.

A 2'-FL foi descrita como tendo efeitos benéficos no sistema imunológico<sup>18</sup>, na microbiota intestinal<sup>19-23</sup>, na barreira intestinal<sup>24</sup> e no desenvolvimento cerebral em um modelo

pré-clínico<sup>25</sup>. Além disso, lactentes alimentados com fórmula suplementados com 2'-FL foram associados a perfis de citocinas inflamatórias mais baixos (antagonista do receptor de interleucina (IL) (IL-1ra), IL-1a, IL-1b, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), semelhante ao de lactentes amamentados<sup>26</sup>. Em modelos animais, também foi relatado que a 2'-FL proporciona um efeito benéfico contra a ECN, diminuindo os marcadores pró-inflamatórios e preservando a arquitetura da mucosa do intestino delgado<sup>27</sup>.

A 2'-FL pode ser usada com ou sem LNnT e com ou sem GOS. Em um estudo clínico recente, observou-se que a suplementação das fórmulas para lactentes com 2'-FL e LNnT é segura e bem tolerada e que resulta em menos eventos adversos relatados pelos pais, ou seja, menor incidência de bronquite e menor uso de antibióticos em comparação com a fórmula de controle não suplementada<sup>14</sup>.

A 3'-galactosilactose (GL) é um trissacarídeo de HMO encontrado em níveis mais elevados no colostro e em níveis mais baixos no leite materno maduro. Foi relatado que a 3'-GL possui propriedades anti-inflamatórias e reduz as respostas de IL-8 em pesquisas *ex vivo*, ambas as quais são conhecidas por contribuir para a modulação imunológica inata<sup>28,29</sup>.

Com a disponibilidade de mais HiMOs, agora os fabricantes podem complementar as fórmulas para lactentes com misturas estruturalmente mais diversas e complexas para lactentes alimentados com fórmulas. Vários estudos até o momento

mostraram que a suplementação com misturas específicas de cinco HiMOs pode modular o microbioma intestinal<sup>15-17</sup>. Um estudo randomizado controlado comparando uma fórmula para lactentes contendo cinco HiMOs (2'-FL, 2',3-di-fucosilactose (DFL), LNT, 3'-SL e 6'-SL) com um padrão infantil à base de leite de vaca ( $n = 693$ ) descobriu que a mistura específica de cinco HiMOs suporta o desenvolvimento do microbioma intestinal, aproximando a composição de lactentes amamentados com bifidobactérias superiores, particularmente *B. infantis*, e *Clostridioides difícil* toxigênicos inferiores. A mistura específica de cinco HiMOs também resultou em respostas fecais de IgA secretora mais altas, sugerindo uma resposta imunológica intestinal melhorada nos primeiros anos de vida<sup>17</sup>.

Embora não haja preocupações de segurança relacionadas à adição de HiMOs em fórmulas para lactentes, os benefícios clínicos ainda são um tema de debate.<sup>31</sup> Portanto, as fórmulas para lactentes com adição de HiMOs não são rotineiramente recomendadas acima das fórmulas para lactentes sem HiMOs<sup>31</sup>.

## Benefícios conhecidos e possíveis dos prebióticos como scGOS/lcFOS

As evidências que demonstram que os prebióticos são benéficos para a saúde estão evoluindo rapidamente<sup>1,32,33</sup> (**Figura 9**).

## Benefícios de scGOS/lcFOS

demonstrados em ensaios clínicos



Figura 9. Benefícios da combinação de prebióticos scGOS/lcFOS demonstrados em ensaios clínicos<sup>4,7,20-35</sup>

Os benefícios específicos dos prebióticos em lactentes e crianças pequenas podem incluir os seguintes.

### Modulação da microbiota intestinal

Foi demonstrado que os prebióticos estimulam o crescimento e/ou atividade de importantes populações de bactérias benéficas no intestino. Por ex., a suplementação prebiótica de fórmulas para lactentes com scGOS/lcFOS demonstrou aumentar os níveis de bifidobactérias fecais de forma dependente da dose<sup>34-37</sup>, resultando em uma composição da



microbiota mais próxima à dos lactentes amamentados com leite materno<sup>38,39</sup>.

Além disso, esta combinação específica de prebióticos demonstrou reduzir uma ampla gama de patógenos clinicamente relevantes<sup>40</sup>. Este achado sugere que os efeitos bifidogênicos dos oligossacarídeos prebióticos podem ajudar a proteger contra infecções<sup>36,38,40-43</sup>. De fato, as bifidobactérias são conhecidas por metabolizar seletivamente oligossacarídeos não digeríveis e HMOs, resultando na produção de SFCA e um pH fecal baixo que inibe os patógenos<sup>4,8,43</sup>.

Um relatório recente revisou 14 estudos clínicos e mostrou uma tendência de aumento do pH médio das fezes em lactentes saudáveis amamentados entre 1926 e 2017, de pH 5,0 para pH 6,5. Esta tendência reflete as recentes reduções relatadas em *Bifidobacterium* abundância e a disbiose associada em lactentes em países desenvolvidos<sup>44</sup>. Além disso, sabe-se que vários fatores pré e perinatais influenciam a microbiota intestinal e o sistema imunológico durante essa janela crítica, incluindo o tipo de parto e o uso de medicamentos<sup>5</sup>. Isso é pertinente, dado o aumento das cesarianas e o uso excessivo de antibióticos<sup>45,46</sup>. Como o leite materno é o principal fator que promove o desenvolvimento e a função do intestino através de uma composição favorável da microbiota intestinal, é essencial que a fórmula para lactentes mimetize o máximo possível o leite materno.

### Efeitos imunomoduladores

As evidências pré-clínicas e clínicas indicam que os oligossacarídeos não digeríveis podem ter efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios diretos a nível celular<sup>47</sup>. Em um estudo randomizado de grande escala observou-se uma redução no risco de infecção após o consumo de fórmula para lactentes suplementada com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa scGOS/lcFOS/n-3 (LCPUFAs)<sup>48</sup>.

A suplementação com scGOS/lcFOS também demonstrou em alguns estudos reduzir a incidência e a duração da diarreia aguda e o uso de antibióticos em lactentes<sup>32,49</sup>. Além disso, um efeito protetor contra infecções do trato respiratório superior foi observado em lactentes que foram alimentados com uma fórmula suplementada com scGOS/lcFOS (**Figura 10**)<sup>49,50</sup>. Além disso, em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, os lactentes com alto risco de atopia apresentaram uma incidência menor de dermatite atópica (**Figura 11**)<sup>35</sup>. No entanto, reduções estatisticamente significativas na morbidade infecciosa em lactentes suplementados com prebióticos não foram demonstradas de forma consistente<sup>32, 51</sup>.

### Melhora da motilidade intestinal e das características das evacuações

Estudos randomizados demonstraram que a administração de prebióticos a lactentes melhora a motilidade intestinal, o esvaziamento gástrico e a consistência das fezes (inclusive em lactentes constipados), mimetizando os efeitos do

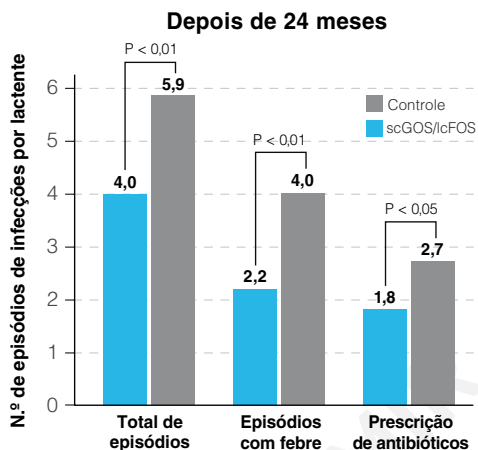


Figura 10. Redução significativa dos episódios de infecção entre os lactentes alimentados com fórmula suplementada com scGOS/lcFOS em relação dos alimentados com a fórmula de controle. Dados de Arslanoglu et al. *J Nutr.* 2008;138:1091-5<sup>21</sup>

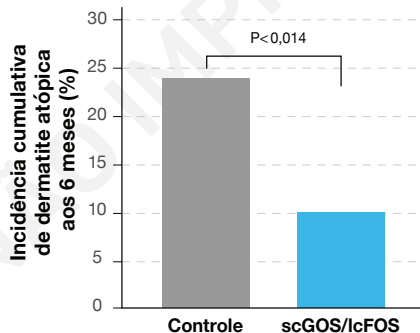


Figura 11. Diminuição da incidência cumulativa de dermatite atópica aos 6 meses em lactentes alimentados com fórmula com scGOS/lcFOS comparado com um grupo de fórmula com placebo. Adaptado com autorização do BMJ Publishing Group Limited. [*Arch Dis Child.* Moro et al. 2006;91:814-9, copyright 2006]<sup>31</sup>

leite materno e resultando em melhor tolerância à alimentação<sup>8,43,52-54</sup>. No entanto, alguns estudos também incluíram proteína de soro de leite parcialmente hidrolisada, o que dificulta tirar conclusões firmes sobre o efeito específico dos scGOS/lcFOS.

Um estudo controlado randomizado que investigou os resultados clínicos de uma fórmula para lactentes contendo cinco HiMOs (2'-FL, 3-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL) em comparação com uma fórmula à base de leite de controle ( $n = 341$ ) relatou uma maior frequência de fezes moles em comparação com o grupo controle. Além disso, a mistura de cinco HiMOs foi bem tolerada sem diferença nos eventos adversos entre os grupos<sup>15</sup>. Em outro estudo controlado randomizado ( $n = 366$ ), o grupo que consumiu a mesma mistura de HiMOs produziu uma frequência maior de fezes moles e amarelas, e foram mais comparáveis ao grupo que consumiu leite materno<sup>16</sup>.

Estudos pré-clínicos sobre HiMOs demonstraram:

#### *Efeitos antiadesivos e antimicrobianos*<sup>55-57</sup>

- O LNT demonstrou causar a maior inibição do crescimento de *B. Streptococcus* (60-70%), e reduziu a adesão e citotoxicidade de *Entamoeba Histolytica*.
- Uma mistura de 3'-SL e 6'-SL mostrou redução máxima na interatividade do rotavírus humano quando introduzido durante a infecção (redução de 73%).

#### *Desenvolvimento cerebral e cognição*<sup>58</sup>

- Uma mistura de 3'-SL e 6'-SL pode afetar o desenvolvimento cerebral e a função cognitiva (por ex., aprendizagem e memória).

### *Crescimento*<sup>59,60</sup>

- Altos níveis de 2'-FL estão positivamente associados com os escores de altura e peso da criança.

### *Desenvolvimento imunológico*<sup>29,61-64</sup>

- As 3 galactosilactoses (3'-GL, 4-GL e 6-GL) atenuaram a sinalização inflamatória do NF-κB em células epiteliais intestinais humanas e no intestino imaturo humano, sugerindo um forte efeito anti-inflamatório.
- Foi demonstrado que 3'-SL e 6'-SL previnem a infecção por vírus da influenza. O 3'-SL sozinho mostrou atividade anti-inflamatória.
- Uma mistura de três HiMOs correlacionou-se significativamente com o status ALV
- Os perfis de HiMO estão associados a um menor risco de sensibilidade alimentar, caracterizado por concentrações relativamente altas de fucosil-disialilacto-N-hexose (FDSLNH), lacto-N-fucopentaose (LNFP) II, LNnT, LNFP I, 3'-SL, difucosil-lacto-N-hexaose (FLNH), lacto-N-hexaose (LNH), LNT, 2'-FL e disialil-lacto-N-hexaose (DSLNH).
- Uma mistura de seis HiMOs conferiu resistência contra a disfunção da barreira epitelial induzida por inflamação, embora a remoção de 2'-FL tenha resultado em uma redução significativa no efeito protetor.

## Segurança dos prebióticos

A administração de prebióticos a lactentes é considerada

geralmente segura e bem tolerada, sem motivos para preocupação quanto ao crescimento adequado à idade ou efeitos adversos<sup>8,54</sup>. Um estudo mostrou ganho de peso não inferior em lactentes alimentados com fórmula contendo oligossacarídeos, em comparação com a fórmula padrão<sup>54</sup>. Outro estudo não mostrou diferença significativa nas medidas de crescimento padrão entre lactentes alimentados com fórmula enriquecida com prebióticos/probióticos comparado com a fórmula padrão ou comparado com o leite materno<sup>65</sup>.

Nenhum efeito adverso grave do uso de prebióticos foi relatado; no entanto, sabe-se que a ingestão de prebióticos está associada a efeitos colaterais gastrointestinais leves em alguns casos, como inchaço, flatulência e diarreia. Estes efeitos geralmente desaparecem em pouco tempo devido à adaptação do intestino<sup>2,3</sup>.

Uma revisão sistemática de 2012 concluiu, de acordo com uma declaração anterior do Comitê de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), que a suplementação prebiótica oral específica pode conferir efeitos favoráveis em alguns lactentes, embora mais pesquisas sejam recomendadas<sup>66</sup>.

## Resumo

### Efeitos clínicos e não clínicos

- Melhora das características das evacuações (fezes mais moles<sup>8,32,52,54</sup>) (por ex., oligossacarídeos ácidos, scGOS, lcFOS, povidexose, inulina enriquecida com oligofrutose, oligossacarídeos derivados de leite bovino)
- pH mais baixo<sup>4,8,43</sup> (por ex., oligossacarídeos ácidos, scGOS, lcFOS, lactulose)
- Padrão de AGCC mais próximo de lactentes amamentados<sup>38,39</sup> (por ex., GOS, FOS)
- Níveis de IgA secretora semelhantes aos de lactentes amamentados com leite materno<sup>67</sup> (por ex., scGOS, lcFOS)
- Efeitos bifidogênicos<sup>43,35-37</sup> (por ex., GOS, FOS)
- Proteção contra infecções<sup>36,40,42,43,48,68,69</sup> (por ex., oligossacarídeos ácidos, scGOS, lcFOS, povidexose, lactulose)
- Redução da incidência e da duração dos episódios de diarreia<sup>32</sup> (por ex., oligossacarídeos ácidos, scGOS, lcFOS, povidexose, lactulose, oligofrutose, inulina)
- Redução das manifestações alérgicas<sup>35,70</sup> (por ex., scGOS, lcFOS)
- Possível melhora nos sintomas das cólicas<sup>34</sup> (por ex., GOS)

### Efeitos pré-clínicos

- Efeitos diretos no sistema imunológico<sup>47</sup> (por ex., scGOS, lcFOS)
- Aumento da integridade da barreira intestinal<sup>71</sup> (por ex., GOS, FOS)
- Desenvolvimento cerebral<sup>72</sup> (por ex., 2'-FL e 3-FL)

Tabela 1. Resumo dos possíveis efeitos benéficos dos prebióticos

## Referências

1. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491-502.
2. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013; 40:11-25.
3. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16:212-7.

4. Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:18-21.
5. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients.* 2020; 12(7):1952.
6. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr.* 2007;137:847S-9S.
7. Ayeche-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr.* 2018;6:239.
8. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:186-90.
9. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1-4 October 2001.
10. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017(8):491-502.
11. Corona L, Lussu A, Bosco A, Pintus R, Cesare Marincola F, Fanos V et al. Human Milk Oligosaccharides: A



Comprehensive Review towards Metabolomics. *Children Basel, Switzerland*. 2021; 8-804.

12. Zeuner B, Teze D, Muschiol J, Meyer AS. Synthesis of Human Milk Oligosaccharides: Protein Engineering Strategies for Improved Enzymatic Transglycosylation. *Molecules*. 2019; 24(11):2033.

13. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:649-58.

14. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:624-631.

15. Parschat K, Melsaether C, Japelt KR, Jennewein S. Clinical Evaluation of 16-Week Supplementation with 5HMO-Mix in Healthy-Term Human Infants to Determine Tolerability, Safety, and Effect on Growth. *Nutrients*. 2021; 13(8):2871.

16. Lasekan J, Choe Y, Dvoretzkiy S, Devitt A, Zhang S, Mackey A et al. Growth and Gastrointestinal Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-Based Infant Formula Supplemented with Five Human Milk Oligosaccharides (HMOs): A Randomized Multicenter Trial. *Nutrients*. 2022;14(13):2625.

17. Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC et al., Cercamondi CI and 5 HMO Study Investigator Consortium Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front. Nutr*.

2013;9:920362.

18. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2016;146:2559-2566.

19. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem.* 2011;286:34583-92.

20. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, Block DE, German JB, Lebrilla CB, et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem.* 2010;58:5334-40.

21. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fucα1, 2Galβ1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem.* 2003;278:14112-20.

22. Weichert S, Jennewein S, Hufner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 2013;33:831-8.

23. Yu ZT, Nanthakumar NN, Newburg DS. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose quenches *Campylobacter jejuni*-induced inflammation in human epithelial cells HEp-2 and HT-29 and in mouse intestinal mucosa. *J Nutr.* 2016;146:1980-1990.

24. Mezoff EA, Hawkins JA, Ollberding NJ, Karns R, Morrow AL, Helmrath MA. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G427-38.
25. Bienenstock J, Buck RH, Linke H, Forsythe P, Stanisz AM, Kunze WA. Fucosylated but not sialylated milk oligosaccharides diminish colon motor contractions. *PLoS One*. 2013;8:e76236.
26. Karen C Goehring, Barbara J Marriage, Jeffery S Oliver, Julie A Wilder, Edward G Barrett, Rachael H Buck, Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial, *The Journal of Nutrition*, 2016;146(12):2559–2566.
27. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, Jia H, Lu P, Fulton WB et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1175-1187.
28. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol*. 2014;7:1326-3.
29. Newburg DS, Ko JS, Leone S, Nanthakumar NN. Human milk oligosaccharides and synthetic galactosyloligosaccharides contain 3'-, 4-, and 6'-galactosyllactose and attenuate inflammation in human T84, NCM-460, and H4 cells and intestinal tissue ex vivo. *J Nutr*. 2016;146:358-67.
30. Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M,

Moine D et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics. *mBio* 2020 11:e03196-19.

31. Buhner C, Ensenauer R, Jochum F, Kalhoff H, Koletzko B, Lawrenz B et al. Infant formulas with synthetic oligosaccharides and respective marketing practices. *Mol Cell Pediatr.* 2022;9(1):14.

32. Skorka A, Piescik-Lech M, Kolodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr.* 2018;119:810-825.

33. Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Boekhorst J, Schneeberger S, Karanja S et al. Maternal Human Milk Oligosaccharide Profile Modulates the Impact of an Intervention with Iron and Galacto-Oligosaccharides in Kenyan Infants. *Nutrients.* 2019; 11(11):2596.

34. Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali S, Soldi S, Ghisleni D, et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial. *J Am Coll Nutr.* 2014;33:385-93.

35. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814-9.

36. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2009;28:237-42.

37. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:291-5.
38. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, van Laere K, Knol J, Fanaro S, et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S76-9.
39. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galactoand fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
40. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:31-3
41. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papathoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev.* 2008;84:45-9
42. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. The effect of a fructooligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83:335-9.
43. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:755-64.
44. Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC, Casaburi G, Mitchell RD, Underwood MA, et al. Elevated fecal pH indicates

a profound change in the breastfed infant gut microbiome due to reduction of *Bifidobacterium* over the past century. *mSphere*. 2018;3.

45. Betran AP, Ye J, Moller A, et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health*. 2021;6:e005671.

46. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97:F141-F146.

47. Lehmann S, Hiller J, van Bergenhenegouwen J, Knippels LM, Garssen J, Traidl-Hoffmann C. In vitro evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: direct effect on human monocyte derived dendritic cells. *PLoS One*. 2015;10:e0132304.

48. Chatchatee P, Lee WS, Carrilho E, Kosuwon P, Simakachorn N, Yavuz Y, et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:428-37.

49. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr*. 2009;28:156-61.

50. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138:1091-5

51. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in

preterm infants: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:679-86.

52. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiu JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J.* 2007;6:8.

53. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Francavilla R, Montagna O, Valenzano ML, et al. Prebiotics improve gastric motility and gastric electrical activity in preterm newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:258-61.

54. Meli F, Puccio G, Cajozzo C, Ricottone GL, Pecquet S, Sprenger N, et al. Growth and safety evaluation of infant formulae containing oligosaccharides derived from bovine milk: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *BMC Pediatr.* 2014;14:306.

55. Lin, A.E. *et al.* Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B streptococcus. *JBC.* 2017;292(27):11243-11249.

56. Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss LA, Reed SL, Gillin FD, Bode L. Human milk oligosaccharides reduce *Entamoeba histolytica* attachment and cytotoxicity in vitro. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1839-46.

57. Laucirica DR, Triantis V, Schoemaker R, Estes MK, Ramani S. Milk Oligosaccharides Inhibit Human Rotavirus Infectivity in MA104 Cells. *J Nutr.* 2017;147(9):1709-1714.

58. Wang, B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv in Nutr.* 2012;3(3):1-8.

59. Larsson MW, Lind MV, Laursen RP, Yonemitsu C, Larnkjar A, Molgaard C, Michaelsen KF et al. Human Milk

Oligosaccharide Composition Is Associated With Excessive Weight Gain During Exclusive Breastfeeding—An Explorative Study. *Front. Pediatr.* 2019 7:297.

60. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkelä J et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):769-778.

61. Triantis V, Bode L and van Neerven RJJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018; 6:190.

62. Seppo AE, Autran CA, Bode L, Järvinen KM. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):708-711.

63. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, Subbarao P, Becker AB, Mandhane PJ et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILd Study. 2018 73(10):2070-2073.

64. Natividad JM, Rytz A, Keddani S, Bergonzelli G, Garcia-Rodenas CL. Blends of Human Milk Oligosaccharides Confer Intestinal Epithelial Barrier Protection in Vitro. *Nutrients.* 2020;12(10):3047.

65. Radke M, Picaud JC, Loui A, Cambonie G, Faas D, Lafeber HN, et al. Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: a randomized clinical trial. *Pediatr Res.* 2017;81:622-631.

66. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and



comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-50.

67. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138:1141-7.

68. Chatchatee P, Lee WS, Carrilho E, Kosuwon P, Simakachorn N, Yavuz Y, et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:428-37.

69. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F178-81.

70. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26:49-59.

71. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr.* 2016;7:928-37.

72. Bienenstock J, Buck RH, Linke H, Forsythe P, Stanisz AM, Kunze WA. Fucosylated but not sialylated milk oligosaccharides diminish colon motor contractions. *PLoS One.* 2013;8(10):e76236.

# Capítulo 5

## Probióticos

O termo ‘probiótico’ provém de uma palavra grega que significa “para a vida”<sup>1</sup>. Os probióticos facilitam o processo de fermentação no cólon e desempenham um papel importante na saúde digestiva, imunológica e respiratória<sup>2</sup>.

## Definição

A definição de probióticos é baseada em uma declaração de consenso de um grupo de especialistas da FAO e da OMS de 2001.

*Os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”<sup>2,3</sup>.*

Grupo de especialistas da FAO/OMS (2001); endossado pela ISAPP (2014)

## Exemplos de probióticos

Um grande número de organismos probióticos foi pesquisado em lactentes, incluindo lactentes prematuros, em várias dosagens e com diferentes durações. Os produtos probióticos podem conter uma ou mais cepas bacterianas<sup>1</sup>. As duas espécies probióticas bacterianas mais frequentemente estudadas são as dos gêneros *Bifidobacteria* e *Lactobacillus*<sup>1,4</sup>.

Em 2020, o gênero *Lactobacillus* compreendia 261 espécies. Dada a considerável diversidade, foi sugerido dividir o gênero *Lactobacillus* em grupos funcionalmente relevantes.

A análise do genoma inteiro foi aplicada para analisar cada espécie de *Lactobacillus*. Isso levou a uma reclassificação do gênero *Lactobacillus* em 25 gêneros, incluindo 23 novos gêneros.

Por ex., o novo nome para *Lactobacillus rhamnosus* é *Lactica-seibacillus rhamnosus*. No entanto, as abreviações de microrganismos permaneceram as mesmas (ou seja, *L. rhamnosus*). É notável que, enquanto os nomes de nível de gênero mudaram, os nomes de nível de espécie não mudaram<sup>5</sup>.

Em uma situação ideal, os probióticos devem ser bem caracterizados e conhecidos por serem não patogênicos, geneticamente estáveis, robustos e capazes de sobreviver às condições de processamento/armazenamento e trânsito intestinal<sup>1</sup>. Além disso, os efeitos na saúde e a dose necessária devem ser demonstrados em estudos humanos.

## Benefícios dos probióticos

Os probióticos parecem ter certos efeitos de classe benéficos nos lactentes/crianças hospedeiros<sup>3</sup>, embora os mecanismos pelos quais os probióticos conferem esses benefícios permaneçam pouco claros<sup>6</sup>.

Os efeitos probióticos são altamente específicos da cepa e não podem ser generalizados na maior parte<sup>1,3,6</sup>. No entanto, possíveis efeitos comuns podem incluir proteção contra patógenos/infecções, benefícios do sistema imunológico e síntese de elementos nutricionais importantes, como algumas

vitaminas<sup>6</sup>. Esses efeitos estão descritos em mais detalhe abaixo.

Um documento de consenso de especialistas da FAO e da OMS afirma que “*existem evidências científicas adequadas que indicam que o consumo de alimentos que contém probióticos pode ser benéfico para a saúde*”, mas são necessárias mais evidências para confirmar vários desses benefícios à saúde<sup>2</sup>.

### Normalização da microbiota prejudicada

Uma das principais vantagens dos probióticos está na capacidade de normalizar a microbiota intestinal, conferindo benefícios importantes conforme descrito a seguir. Os probióticos se multiplicam e colonizam o trato intestinal do hospedeiro, ajudando a garantir um equilíbrio adequado entre patógenos e bactérias comensais e mudando o equilíbrio para o encontrado em lactentes amamentados com leite materno<sup>7</sup>.

### Inibição eficaz dos patógenos

Observou-se que os probióticos como *Bifidobacterium lactis* Bb12 e *L. rhamnosus* GG inibem de forma eficaz a colonização por bactérias patogênicas (**Figura 12**)<sup>4,8</sup>, incluindo várias espécies/cepas de *Clostridium*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Staphylococcus* e *Yersinia*<sup>9,10</sup>. As bactérias do ácido láctico e bifidobactérias também demonstraram inibir patógenos virais<sup>6</sup>. Tem sido relatado que certos probióticos (p. *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, e *L. rhamnosus* GG) poderiam desempenhar um papel

significativo na prevenção ou alívio de condições gastrointestinais, como a diarreia associada a *Clostridium difficile* e a infecção por *Helicobacter pylori*<sup>2,11-13</sup>. Os benefícios anti-infecciosos dos probióticos também podem se estender à prevenção de infecções do trato respiratório<sup>14</sup>.

Os probióticos protegem diretamente contra a colonização e infecção por patógenos de várias maneiras, incluindo as seguintes<sup>2-4,6</sup>:

- Competem com os patógenos pelas fontes nutricionais e pelos locais de adesão
- Estimulam a secreção de muco para prevenir a adesão dos patógenos

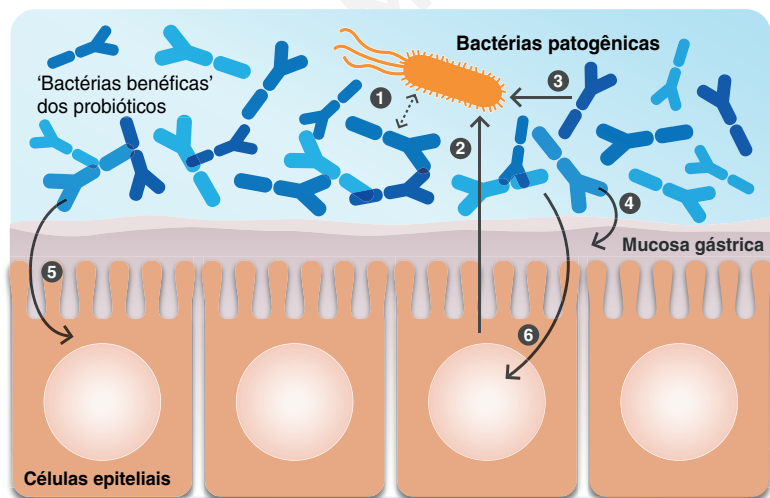


Figura 12. Exclusão eficaz das bactérias patogênicas por ação dos probióticos. Adaptado com autorização de S. Karger AG, Basel [Dig Dis. Girardin & Siedman 2011;29:574-87]

- Secretam substâncias antimicrobianas
- Reforçam a integridade da função da barreira epitelial
- Modulam e regulam as respostas imunológicas

### Regulação da motilidade intestinal

Da mesma forma como acontece com os prebióticos, os ensaios controlados por placebo mostraram melhora na motilidade intestinal e no esvaziamento gástrico em lactentes alimentados com fórmulas contendo probióticos (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), mimetizando a motilidade intestinal de lactentes amamentados com leite materno<sup>15</sup>. Este efeito pode ajudar a melhorar a tolerância alimentar.

### Melhora dos sintomas da cólica

Uma metanálise de 2022, que incluiu dados de nove estudos randomizados envolvendo 587 lactentes com cólica, demonstrou que os probióticos efetivamente tratam e previnem cólicas, sugerindo que os probióticos podem desempenhar um papel ativo no tratamento e prevenção de cólicas, especialmente dentro de quatro semanas de tratamento com probióticos. Ensaio randomizado usando *L. reuteri* DSM 17938 mostrou resultados consistentemente positivos<sup>16</sup>.

De acordo com o documento de posição de 2022 sobre probióticos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais

pediátricos da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), os profissionais de saúde podem recomendar<sup>17</sup>:

- *L. reuteri* DSM 17938 (pelo menos  $10^8$  UFC/dia por pelo menos 21 dias) para o manejo da cólica infantil em lactentes amamentados com leite materno.
- *B. lactis* BB-12 (pelo menos  $10^8$  CFU/dia, por 21-28 dias) para o manejo da cólica infantil em lactentes amamentados com leite materno.

Devido à evidência insuficiente, nenhuma recomendação pode ser feita:

- A favor ou contra o uso de *L. reuteri* DSM 17938 em lactentes alimentados com fórmula infantil de rotina.
- A favor ou contra o uso de qualquer um dos probióticos estudados até agora para prevenir cólicas infantis devido a evidências insuficientes.

### Efeitos imunomoduladores

Alguns probióticos, incluindo cepas específicas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, e *estreptococo* parecem ter propriedades imunomoduladoras, com efeitos benéficos na imunidade e inflamação mediada por células<sup>1,6,18</sup>. A modulação da imunidade do hospedeiro com terapia probiótica representa, portanto, uma área promissora de pesquisa<sup>2</sup>, particularmente em lactentes, onde os efeitos imunomoduladores mais pronunciados são observados<sup>19</sup>.



Os mecanismos desses efeitos da função imunológica são complexos e não bem compreendidos, mas parecem envolver tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo<sup>11,20</sup>, particularmente a inibição da produção de imunoglobulina (Ig)E<sup>21</sup>. Os efeitos são em grande parte específicos da cepa ou da espécie<sup>14,17</sup>. Os efeitos diretos podem incluir a secreção de fatores que mediam as respostas imunológicas do hospedeiro e a sinalização das células imunológicas<sup>1,2,11,22,23</sup>, bem como a regulação das vias inflamatórias<sup>4,11,23</sup>. Os efeitos indiretos incluem aumento da barreira epitelial intestinal, estimulação da produção de muco e inibição competitiva de bactérias patogênicas<sup>23</sup>.

Os efeitos imunomoduladores dos probióticos foram demonstrados em vários estudos pré-clínicos. Por ex., *Bifidobacterium* breve M-16V demonstrou efeitos supressores significativos nas respostas alérgicas e reatividade cutânea reduzida em modelos murinos, com reduções correspondentes nos marcadores séricos de sensibilização (IgE e IgG) e efeitos supressores nas respostas imunológicas por linfócitos T-helper tipo 2<sup>24,25</sup>.

### **Prevenção e/ou redução da diarreia infecciosa ou associada a antibióticos**

Os dados que respaldam o uso de probióticos, como *L. rhamnosus* GG e *Saccharomyces boulardii* como uma intervenção em casos de diarreia viral aguda (particularmente rotoviral) está disponível e razoavelmente bem documentado<sup>26-31</sup>.

Com base nas evidências disponíveis, o grupo de trabalho sobre probióticos da ESPGHAN recomenda o uso de probióticos como *L. rhamnosus* GG e *S. boulardii* no tratamento da gastroenterite aguda e na prevenção da diarreia associada a antibióticos em lactentes e crianças<sup>26,28,32,33</sup>. O uso de *L. rhamnosus* GG pode ser recomendado para a prevenção de diarreia nosocomial.

De acordo com o documento de posição de 2022 sobre probióticos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais pediátricos da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), os profissionais de saúde podem recomendar<sup>17</sup>:

- Altas doses ( $\geq 5$  bilhões de CFU por dia) de *S. boulardii*\* ou *L. rhamnosus* GG iniciado simultaneamente com antibioticoterapia para prevenir diarreia associada a antibióticos em pacientes ambulatoriais e crianças hospitalizadas, se o uso de probióticos for considerado devido à presença de fatores de risco incluindo classe do(s) antibiótico(s), duração do tratamento antibiótico, idade, necessidade de internação, comorbidades ou episódios anteriores de diarreia associada a antibióticos.

\*Em muitos dos ensaios, a designação da cepa de *S. boulardii* não estava disponível. No entanto, se disponível ou avaliado retrospectivamente, o mais usado foi o recentemente designado como *S. boulardii* CNCM I-745.

## Prevenção de manifestações alérgicas

Os efeitos imunomoduladores dos probióticos também parecem se traduzir em uma redução no risco e na gravidade de doenças alérgicas<sup>9,20,34</sup>, embora a evidência seja um tanto inconsistente e exija confirmação adicional<sup>20,34</sup>. Vários pequenos estudos demonstraram melhora dos sintomas alérgicos com cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacilos* administradas a lactentes/crianças com DA<sup>35-37</sup>. Além disso, foi demonstrado que os efeitos negativos relacionados ao sistema imunológico de não amamentar podem ser mitigados pela inclusão de *B. lactis* Bb12 na fórmula infantil<sup>38</sup>.

Estudos experimentais pré-clínicos e dados clínicos indicaram que *B. breve* M-16V pode ter um efeito protetor contra o desenvolvimento de alergias, afetando a composição da microbiota intestinal, a função de barreira intestinal e a função imunológica geral<sup>39-41</sup>.

Fórmulas infantis contendo *B. breve* M-16V em combinação com prebióticos (ou seja, simbióticos) demonstraram reduzir o número de sintomas alérgicos gerais em lactentes com alergia ao leite de vaca (ALV). De fato, uma metanálise em 2021 concluiu que lactentes que receberam fórmula contendo *B. breve* M-16V em combinação com prebióticos tiveram taxas mais baixas de sintomas clínicos de todas as causas e menos sintomas gastrointestinais, cutâneos e/ou respiratórios<sup>42</sup>. Um outro estudo de coorte retrospectivo descobriu que lactentes que receberam fórmula contendo *B. breve* M-16V em combinação com prebióticos tiveram maior

probabilidade de alcançar tratamento assintomático sem fórmula hipoalérgica com um curso clínico mais curto dos sintomas<sup>43</sup>. Além disso, estudos têm mostrado que fórmulas com simbióticos (*B. breve M-16V* em combinação com prebióticos) em lactentes com ALV suportam a microbiota intestinal, provocando mudanças favoráveis na composição microbiana intestinal que refletem mais a microbiota intestinal de lactentes saudáveis amamentados com leite materno. Por ex., níveis mais altos de bifidobactérias e níveis mais baixos do grupo *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*<sup>44-49</sup>.

Apesar das escassas evidências, as diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) sugerem que pode haver um provável benefício líquido da administração de probióticos a lactentes com alto risco de desenvolver alergia, principalmente em termos de prevenção de eczema<sup>50</sup>. No entanto, requer estudos específicos para apoiar as capacidades individuais e benéficas das cepas específicas.

As diretrizes da WAO também sugerem um possível benefício do uso de probióticos no pré-natal, em mulheres grávidas com alto risco de dar à luz uma criança alérgica<sup>50</sup>. No entanto, atualmente, a evidência não é forte<sup>50</sup>, e ainda não está claro qual cepa usar.

Observe que os dados que respaldam os benefícios dos probióticos para a prevenção de alergias são frequentemente relatados com probióticos administrados como parte de um grupo simbiótico (consulte o **Capítulo 3**).

De acordo com o documento de posição de 2022 sobre a prevenção do desenvolvimento de alergia alimentar em lactentes e crianças pequenas (EAACI), nenhuma recomendação pode ser feita<sup>51</sup>:

- A favor ou contra o uso de suplementos vitamínicos, óleo de peixe, prebióticos, probióticos ou simbióticos na gravidez, amamentação ou na infância.

Na prática, os profissionais de saúde devem aplicar o julgamento clínico e oferecer aconselhamento personalizado com base nas circunstâncias pessoais de cada paciente.

### Prevenção da enterocolite necrosante em lactentes prematuros

Evidências sugerem que o desenvolvimento anormal da microbiota intestinal, resultando em disbiose, pode contribuir para a patogênese da ECN em lactentes prematuros e outros lactentes de alto risco<sup>52</sup>. A ECN é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal.

Embora a evidência de prebióticos para a prevenção da ECN não seja convincente<sup>53</sup>, os dados que respaldam o uso de probióticos específicos são robustos e datam de pelo menos três décadas<sup>54,55</sup>. Ensaios clínicos e meta-análises bem conduzidas sugerem um papel altamente importante para os probióticos (particularmente algumas espécies de *Lactobacillus* e de *Bifidobacterium*) na prevenção da ECN<sup>4,56</sup>; no entanto, mais pesquisas específicas são necessárias sobre a cepa<sup>56</sup>.

De acordo com o documento de posição de 2022 sobre probióticos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais pediátricos da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), os profissionais de saúde podem recomendar<sup>17</sup>:

- *L. rhamnosus* GG (em uma dose variando de  $1 \times 10^9$  UFC para  $6 \times 10^9$  UFC) ou a combinação de *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12 e *S. thermophilus* TH-4 em  $3,0$  a  $3,5 \times 10^8$  UFC (de cada cepa) para reduzir o risco de ECN em lactentes prematuros, desde que todas as questões de segurança sejam atendidas.

Devido à evidência insuficiente, nenhuma recomendação pode ser feita:

- A favor ou contra *L. reuteri* DSM 17938 ou a combinação de *B. bifidum* NCDO 1453 e *L. acidophilus* NCDO 1748.

Devido à falta de eficácia, os profissionais de saúde podem não recomendar:

- *B. breve* BBG-001 ou *S. boulardii*.

### Benefícios nutricionais

Estudos não clínicos sugerem alguns benefícios nutricionais dos probióticos. Organismos probióticos, como *L. reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium adolescentis* e *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, são produtores ativos de vitaminas do grupo B (B1, B2, B3, B6, B8, B9 e B12)<sup>9</sup>. Algumas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* também demonstraram aumentar a absorção de vitaminas e minerais

do intestino e estimular a geração de aminoácidos e ácidos graxos de cadeia curta e produzir enzimas digestivas importantes (por ex., lipase, esterase)<sup>9,57,58</sup>.

### Outros efeitos

Outros efeitos possíveis (específicos da cepa) dos probióticos podem incluir alguns efeitos neurológicos e endocrinológicos<sup>3</sup>, mas estes não foram descritos especificamente em lactentes e crianças.

## Segurança dos probióticos

Os probióticos são geralmente bem tolerados em lactentes<sup>1</sup>.

Com os probióticos aprovados pela Presunção Qualificada de Segurança (QPS), há muito pouco risco em relação à indução ou associação com a etiologia de doenças<sup>2,59</sup>. No entanto, um documento da Consulta Mista de Especialistas da FAO/OMS sugere que é necessário estabelecer diretrizes claras com base em critérios práticos, para garantir a segurança com probióticos<sup>2</sup>. Este documento recomenda que bactérias probióticas contendo genes transmissíveis de resistência a medicamentos não sejam usadas em alimentos<sup>2</sup>. Não foram encontradas propriedades patogênicas ou de virulência em *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* nem em *Lactococcus*<sup>2</sup>.

Apesar dos dados clínicos positivos que apoiam os benefícios e a segurança dos probióticos vivos em lactentes prematuros, as preocupações com a segurança e a dosagem em lactentes com uma barreira epitelial intestinal imatura ou com defesas imunológicas

prejudicadas limitaram seu uso<sup>1,4,60</sup>. Portanto, o interesse está aumentando em relação ao uso de pré e pós-bióticos em lactentes, particularmente naqueles nascidos prematuramente<sup>4,60</sup>.

## Controle de qualidade

O controle de qualidade é importante para garantir a segurança dos produtos que contêm probióticos. O grupo de trabalho sobre probióticos da ESPGHAN avaliou recentemente os dados disponíveis e sugeriu um processo de controle de qualidade mais rigoroso para garantir que o conteúdo probiótico mostrado no rótulo corresponda ao conteúdo real durante toda a vida útil do produto, sem nenhum tipo de contaminação<sup>61</sup>.

## Resumo

### Efeitos pré-clínicos

- Modulação da função da barreira intestinal (por ex., *E. coli* Nissle 1917, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001)<sup>23</sup>
- Síntese de vitaminas<sup>9</sup> e de outros elementos nutritivos<sup>9</sup> (por ex., *L. reuteri*, *L. plantarum*, *B. adolescentis* e *B. pseudocatenulatum*)

### Efeitos clínicos

- Normalização da microbiota prejudicada<sup>9</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V)<sup>44-49</sup>
- Proteção contra bactérias patogênicas<sup>3,6</sup> (por ex.: *B. lactis* Bb12, *L. rhamnosus* GG)
- Estimulação do sistema imunológico<sup>1,6</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V)<sup>24,25</sup>
- Redução do risco de alergia<sup>9,19,20,42,62</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V)
- Tratamento da gastroenterite aguda<sup>63</sup> (por ex.: *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG)
- Prevenção de diarreia nosocomial e diarreia associada a antibióticos<sup>14,26,29,63</sup> (por ex.: *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG)
- Prevenção de ECN<sup>4,52,54,55,63-65</sup> (por ex.: *L. rhamnosus* GG, *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12, *S. thermophilus* TH-4)
- Manejo da infecção por *H. pylori*<sup>13</sup> (por ex.: *Lactobacilli*, *S. boulardii*)
- Manejo de distúrbios de dor abdominal funcional<sup>66</sup> (por ex., *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938)
- Manejo da cólica<sup>63</sup> (por ex., *L. reuteri* DSM 17938, *B. lactis* BB-12)

ECN, enterocolite necrosante

### Tabela 2. Resumo dos possíveis benefícios dos probióticos

Probióticos



## Referências

1. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7577-87.
2. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1-4 October 2001.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14.
4. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013;40:11-25.
5. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782-2858.
6. Salminen S, Nybom S, Meriluoto J, Collado MC, Vesterlund S, El-Nezami H. Interaction of probiotics and pathogens – benefits to human health? *Curr Opin Biotechnol*. 2010;21:157-67.
7. Saturio S, Nogacka AM, Alvarado-Jasso GM, Salazar N, de Los Reyes-Gavilan CG, Gueimonde M, et al. Role of Bifidobacteria on Infant Health. *Microorganisms*. 2021;9(12):2415.

8. Murphy K, Ross RP, Ryan CA, Dempsey EM, Stanton C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Front Nutr.* 2021;8:667188.
9. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021.
10. Salminen S, van Loveren H. Probiotics and prebiotics: health claim substantiation. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:40-42.
11. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases. *Nutrients.* 2018;10:42.
12. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD006095.
13. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Lerardi E, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):139-149.
14. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
15. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(6):27-31.
16. Liu Y, Ma D, Wang X, Fang Y. Probiotics in the treatment of infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp.* 2022;39(5):1135-1143.

17. Szajewska H, Berni Canani R, Domellof M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):232-247.
18. Wong CB, Iwabuchi N, Xiao J-z. Exploring the Science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in Infant Health. *Nutrients.* 2019; 11(8):1724.
19. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:153-8.
20. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Velez E, Perdigon G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):115-124.
21. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011;6:261-74.
22. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:11-19.
23. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10:11-21.
24. Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, Knippels LM, Folkerts G, Nijkamp FP, et al. Oral treatment with probiotics

reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151:107-17.

25. Inoue Y, Iwabuchi N, Xiao JZ, Yaeshima T, Iwatsuki K. Suppressive effects of *Bifidobacterium breve* strain M-16V on T-helper type 2 immune responses in a murine model. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:760-3.

26. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S149-53.

27. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs.* 2005;7:111-22.

28. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:531-9.

29. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 2:S17-25.

30. Szajewska H, Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgrad Med.* 2020;132(5):441-451.

31. Li YT, Xu H, Ye JZ, Wu WR, Shi D, Fang DQ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4999-5016.

32. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:495-506.
33. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:3-9.
34. Baskerville M, Konkwo C. Introduction. *Yale J Biol Med.* 2020;93(5):641-3.
35. Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Taniuchi S, Kojima T, Iwamoto Y, et al. Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2003;52:20-30.
36. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Hatano Y, Kojima T, et al. Administration of *Bifidobacterium* to infants with atopic dermatitis: changes in fecal microflora and clinical symptoms. *J Appl Res.* 2005;5:387-396.
37. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV 3rd, Chan Shih Yen E, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network metaanalysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):124-136.
38. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:106S-17S.
39. Rigo-Adrover MD, Franch A, Castell M, Perez-Cano FJ. Preclinical Immunomodulation by the Probiotic

*Bifidobacterium breve* M-16V in Early Life. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166082.

40. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. 2020;12(4):946.

41. Li N, Yu Y, Chen X, Gao S, Zhang Q, Xu C. *Bifidobacterium breve* M-16V alters the gut microbiota to alleviate OVA-induced food allergy through IL-33/ST2 signal pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):9464-73.

42. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(3):935.

43. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(7):2205.

44. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, et al; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:27.

45. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut

microbiota in non IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677-686.

46. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):316-22.

47. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677-686.

48. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, et al; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:5.

49. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevis Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al; Synbad Study Group. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):795-804.

50. Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Apr 28;14(9):1852.

51. Halken, S, Muraro, A, de Silva, D, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline:

Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843– 858

52. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

53. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr.* 2016;7:928-37.

54. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197-202.

55. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:584-671.

56. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network metaanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:103-122.

57. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:216-25.

58. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:235-43.



59. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed (2009 update). EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). *EFSA Journal*. 2009;7(12):1431.
60. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates-The Next Frontier. *Nutrients*. 2018;10:871.
61. Kolacek S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:117-124.
62. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-9.
63. Szajewska H, Berni Canani R, Domellof M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232-247.
64. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125:921-30.
65. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very

low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:693-700.

66. Ding FCL, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019;24(6):383-394.

# Capítulo 6

Simbióticos

O termo simbiótico deriva do prefixo grego “syn”, que significa “junto” e do sufixo “biótico”, que significa “pertencente à vida”.

## Definição

A definição de simbióticos foi atualizada em 2019 pela Associação Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP)<sup>1</sup>.

*Os simbióticos são uma mistura que compreende microrganismos vivos e substrato(s) utilizados seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem benefícios à saúde do hospedeiro*

Declaração de consenso da ISAPP<sup>1</sup>

## Simbióticos complementares e sinérgicos

Os simbióticos são ainda classificados em simbióticos complementares e sinérgicos (**Figura 13**).

Com um ‘simbiótico sinérgico’, o substrato (como um prebiótico comprovado) é projetado para ser utilizado seletivamente pelo(s) microrganismo(s) coadministrado(s). Por outro lado, um simbiótico complementar é um simbiótico composto por um probiótico combinado com um prebiótico, que é projetado para atingir microrganismos residente. Para classificar um simbiótico complementar, critérios mínimos para o probiótico e prebiótico existentes devem ser atendidos para ambos os componentes<sup>1</sup>.

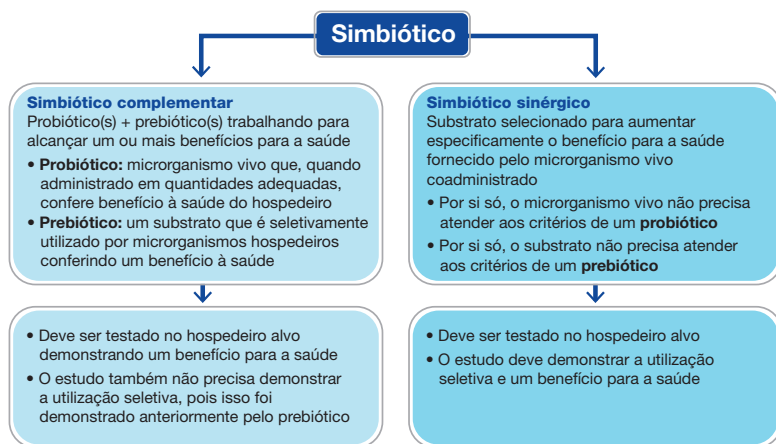


Figura 13. Categorias simbióticas<sup>1</sup>

## Benefícios e usos dos simbióticos

Os benefícios dos prebióticos e probióticos foram descritos anteriormente. A administração em combinação, como uma mistura simbiótica, pode aumentar alguns desses benefícios.

De acordo com o documento social de 2022 sobre simbióticos no tratamento de distúrbios gastrointestinais pediátricos da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN)<sup>2</sup>, nenhuma recomendação pode ser feita a favor ou contra o uso de preparações simbióticas avaliadas no tratamento de gastroenterite aguda, prevenção de enterocolite necrosante, manejo de infecção por *Helicobacter pylori*, doença inflamatória intestinal, distúrbios gastrointestinais funcionais e alergia em lactentes e crianças.

### Efeito na microbiota intestinal

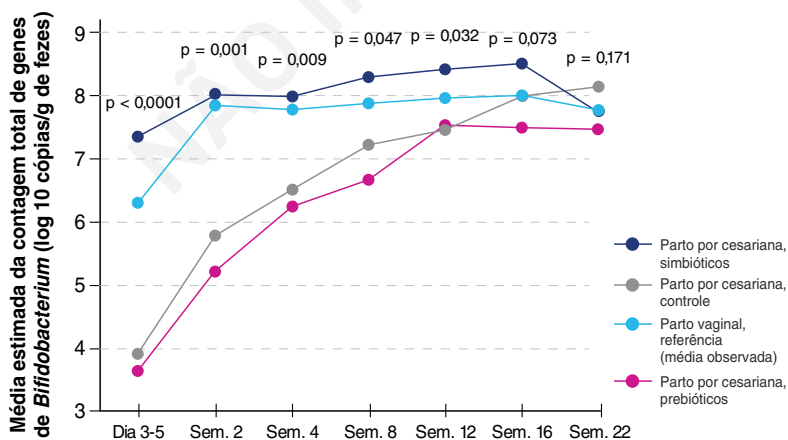
Os dados clínicos indicam que a fórmula infantil suplementada com simbióticos (bifidobactérias/lactobacilos + oligosacarídeos) aumenta significativamente a colonização nos primeiros anos de vida, incluindo bifidobactéria como a espécie mais dominante em comparação com a fórmula não suplementada, apoiando o desenvolvimento de um sólido mutualismo entre hospedeiro e microbiota<sup>3</sup>.

Outro estudo clínico com 290 lactentes saudáveis investigou o efeito bifidogênico de uma fórmula infantil enriquecida com simbiótico (scGOS/lcFOS 9:1 *B. breve* M-16V). Neste estudo, a intervenção de 6 semanas aumentou significativamente os níveis de bifidobactérias, aproximando-os daqueles que foram amamentados<sup>4</sup>.

Em um estudo multinacional, duplo-cego, 183 lactentes saudáveis, nascidos a termo e nascidos por cesariana foram randomizados para prebiótico (scGOS/lcFOS 9:1), simbiótico (scGOS/lcFOS 9:1 *B. breve* M-16V) ou grupos de fórmula de controle; um grupo de parto vaginal foi usado como coorte de referência. A suplementação simbiótica (mas não apenas a suplementação prebiótica) mostrou um efeito bifidogênico na microbiota intestinal, reestabelecendo o atraso da colonização por *Bifidobacterium* e da disbiose característica dos lactentes nascidos por cesariana<sup>5</sup> (**Figura 14**). Outro ensaio usando esta mistura simbiótica confirmou estes resultados, também mostrando níveis

restaurados de *Bacteroides*, uma espécie de bactéria amplamente esgotada em lactentes nascidos por cesariana e associada a benefícios imunológicos<sup>6,7</sup>.

Conforme descrito em um capítulo anterior, os lactentes com risco de desenvolver alergia (devido à exposição a fatores ambientais, como cesariana ou uso de antibióticos) e aqueles com ALV estabelecida podem apresentar disbiose da microbiota intestinal na primeira infância. Dado que um ambiente bifidogênico na microbiota intestinal é importante para o desenvolvimento imunológico em lactentes, restaurar uma microbiota intestinal alterada utilizando simbióticos pode ajudar a manter a função imunológica apropriada.



Adaptado de: Chua *et al.* JPGN 2017;65:102-106<sup>5</sup>

**Figura 14.** A intervenção precoce com simbióticos aumenta a contagem de *Bifidobacterium* nos lactentes nascidos por cesariana, mimetizando a de lactentes nascidos por parto vaginal<sup>5</sup>

### Função imunológica e manejo de alergias

Devido aos efeitos imunomoduladores conhecidos de prebióticos e probióticos, misturas simbióticas como scGOS/lcFOS mais *B. breve* M-16V são uma proposta terapêutica atraente para melhorar ainda mais a função imunológica<sup>8</sup>. Tem sido sugerido que o conceito simbiótico pode estar envolvido na supressão de respostas imunológicas mediadas por IgE<sup>9</sup>.

Em modelos murinos, as misturas simbióticas demonstraram respostas imunorregulatórias aprimoradas e respostas efetoras Th2 reduzidas<sup>10-12</sup>, o que pode ter implicações importantes para a maturação ideal do sistema imunológico em humanos/lactentes.

Sabendo que um ambiente bifidogênico no microbioma intestinal é importante no desenvolvimento imunológico dos lactentes, restaurar essa disbiose é um elemento-chave para os lactentes nascidos por cesariana, expostos a antibióticos ou para lactentes com alergia estabelecida. Observou-se que os simbióticos reestabelecem a colonização atrasada de bifidobactérias em lactentes nascidos por cesariana, aproximando os níveis aos de lactentes nascidos de parto vaginal e amamentados com leite materno<sup>5</sup>. Em um estudo também foi observada uma indicação de sintomas cutâneos reduzidos (alérgicos) em lactentes nascidos por cesariana consumindo simbióticos<sup>5</sup>. No entanto, as evidências não são consistentes, reforçando que combinações específicas de prebióticos e probióticos têm capacidades individuais específicas<sup>13</sup>.



Em outro exemplo em lactentes com dermatite atópica, uma intervenção de 12 semanas com scGOS/lcFOS e *B. breve* M-16V restaurou a microbiota intestinal mais próxima do perfil saudável da amamentação com leite materno<sup>14</sup>, e resultou em menor prevalência de sintomas semelhantes à asma e uso de medicamentos para asma após um ano de acompanhamento, sugerindo efeitos de longo prazo de intervenções nutricionais na primeira infância<sup>15</sup>. Além disso, este estudo mostrou uma incidência significativamente menor de dermatite de fralda em lactentes que receberam simbióticos, em comparação com aqueles que receberam fórmula padrão<sup>14</sup>.

O uso de simbióticos para o tratamento de doenças alérgicas também tem recebido atenção. Uma metanálise em 369 lactentes e crianças mostrou evidências que apoiam o uso de simbióticos, particularmente contendo cepas mistas de bactérias, para o tratamento da DA. Os resultados foram mais pronunciados em crianças com mais de 12 meses de idade<sup>13</sup>.

## Resumo

### Efeitos clínicos

Melhora das características da evacuação<sup>16</sup> (por ex.: *B. longum* BL999 e *L. rhamnosus* LPR GOS/scFOS)

### Efeitos pré-clínicos

Aumento dos efeitos bifidogênicos<sup>3,5</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V scGOS/lcFOS)

Efeitos imunomoduladores<sup>5,8,15</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V scGOS/lcFOS)

Aumento da produção de AGCC<sup>\*12</sup> (por ex.: *B. breve* M-16V scGOS/lcFOS)

Melhora da viabilidade dos probióticos<sup>8,17</sup>

\*AGCC, ácido graxo de cadeia curta

**Tabela 3. Resumo dos possíveis efeitos dos simbióticos**

## Referências

1. Swanson, K.S., Gibson, G.R., Hutkins, R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687–701.
2. Hojsak I, Kolaček S, Mihatsch W, Mosca A, Shamir R, Szajewska H, et al. On behalf of the Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Synbiotics in the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(1):102-108.
3. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:216-25.
4. Phavichitr N, Wang S, Chomto S, Tantibheadhyangkul R, Kakourou A, Intarakhao S, et al. Impact of synbiotics on gut microbiota during early life: a randomized, double-blind study. *Sci Rep.* 2021;11:3534.
5. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, Neo AGE, Chiang WC, Rao R, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65: 102-106.

6. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut microbes*. 2020;12(1):1-22.
7. Wang Y, Wopereis H, et al. Efficacy of a partially hydrolysed formula with synbiotics on gut microbiota development in healthy chinese infants. PPPP conference, Valencia 15-17 Sept 2022.
8. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7577-87.
9. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-38.
10. Kostadinova AI, Meulenbroek LA, van Esch BC, Hofman GA, Garssen J, Willemsen LE, et al. A specific mixture of fructo-oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V facilitates partial non-responsiveness to whey protein in mice orally exposed to  $\beta$ -lactoglobulin-derived peptides. *Front Immunol*. 2016;7:673.
11. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, van Doorn SA, Knol J, Nauta AJ, et al. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr*. 2009;139:1398-403.
12. van Esch BC, Abbring S, Diks MA, Dingjan GM, Harthoorn LF, Vos AP, et al. Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V reduces allergic symptoms in mice. *Immun Inflamm Dis*. 2016;4:155-165.

13. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016;170:236-42.
14. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevs Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:795-804.
15. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevs Smitt J, Nauta AJ, Knippels LM, et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011;66:170-7.
16. Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1365-73.
17. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.

# Capítulo 7

Pós-bióticos

Ao contrário do conceito de probiótico, no qual bactérias vivas devem ser ingeridas e produzir efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, o conceito de pós-biótico compreende os microrganismos não viáveis que também podem incluir os metabólitos associados que surgem no produto alimentício como resultado da fermentação facilitada pela atividade metabólica bacteriana. A bactéria pode atuar como uma “fábrica microbiana” para enriquecer a matriz alimentar, conferindo assim benefícios à saúde que não requerem viabilidade bacteriana. Sabe-se que alguns produtos da fermentação bacteriana e/ou materiais bacterianos não viáveis remanescentes possuem propriedades bioativas. Uma preparação contendo todos esses componentes é denominada pós-biótico<sup>1</sup>.

Como os pós-bióticos não requerem viabilidade bacteriana ou colonização no hospedeiro<sup>1,2</sup>, eles podem ter várias vantagens como componentes nutricionais. Os pós-bióticos não contêm componentes bacterianos potencialmente nocivos. Além disso, eles mostram relativa estabilidade durante o armazenamento e não são afetados pela resistência emergente a antibióticos<sup>2,3</sup>.

Em contraste com os dados abundantes sobre pré e probióticos, o campo dos pós-bióticos em alimentos e fórmulas para lactentes está emergindo rapidamente e pesquisas em andamento estão sendo realizadas nessa área.

## Definição

Embora ainda não exista uma definição universalmente aceita de pós-bióticos<sup>4</sup>, algumas definições têm sido propostas na

literatura. Aguilar-Toalá e colegas propuseram que “*Pós-bióticos são fatores solúveis (produtos ou subprodutos metabólicos), secretados por bactérias vivas ou liberados após a lise bacteriana, como enzimas, peptídeos, ácidos teicóicos, muro-peptídeos derivados de peptidoglicano, polissacarídeos, proteínas da superfície celular e ácidos orgânicos*”<sup>2</sup>. Esta proposta foi aperfeiçoada e tornada mais específica no contexto dos alimentos para consumo humano.

A definição de pós-bióticos foi publicada em 2019 pela Associação Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP)<sup>5</sup>.

*Pós-bióticos são uma “preparação de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que confere benefício à saúde do hospedeiro”*

Declaração de consenso da ISAPP<sup>5</sup>

A fermentação por microrganismos naturais pode ser considerada como um enriquecimento bioativo dos alimentos. De fato, as bactérias utilizadas durante este processo podem ser utilizadas para enriquecer naturalmente a matriz alimentar com uma vasta gama de componentes bioativos que podem conferir diversos benefícios para a saúde.

Assim, os pós-bióticos geralmente estão presentes na matriz alimentar que foi fermentada, mas também podem ser derivados do meio de fermentação (**Figura 15**). Deve-se notar,

no entanto, que componentes purificados sintetizados por microrganismos, como antibióticos, não são considerados pós-bióticos.

### Fermentação do leite infantil

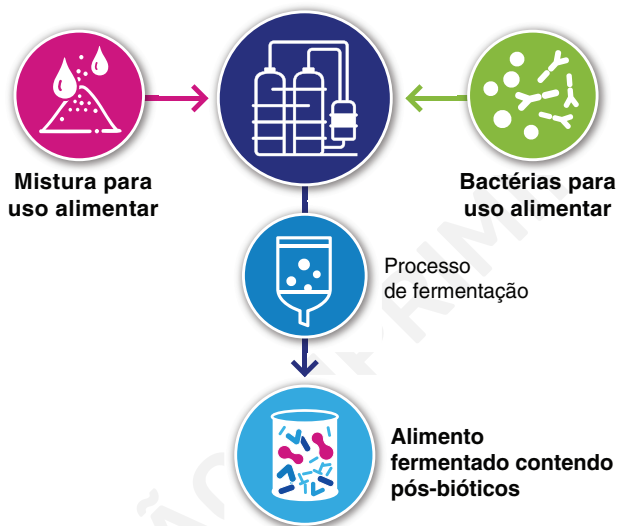


Figura 15. Fermentação do leite infantil para produzir pós-bióticos

Os principais componentes bioativos produzidos durante a fermentação são ácidos orgânicos, componentes da parede celular microbiana, proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas ou outras moléculas complexas<sup>1,4,6</sup> (**Figura 16**). Outros processos usados na produção de pós-bióticos incluem inativação térmica (por ex., autoclavagem), inativação ultravioleta, radiação gama, tratamento químico (por ex., com formol, enzimas) e sonicação<sup>7</sup>. De forma notável, a seleção das cepas bacterianas corretas é crucial, uma vez que a capacidade



das culturas microbianas de produzir metabólitos bioativos é comumente uma característica dependente da cepa. Deve-se também levar em consideração as condições ideais necessárias para que a fermentação produza componentes bioativos. Os pós-bióticos, portanto, surgem como resultado de uma matriz alimentar específica, uma cepa bacteriana específica, um processo de fermentação único e condições ideais; portanto, nem todos os pós-bióticos são considerados iguais<sup>8</sup>.

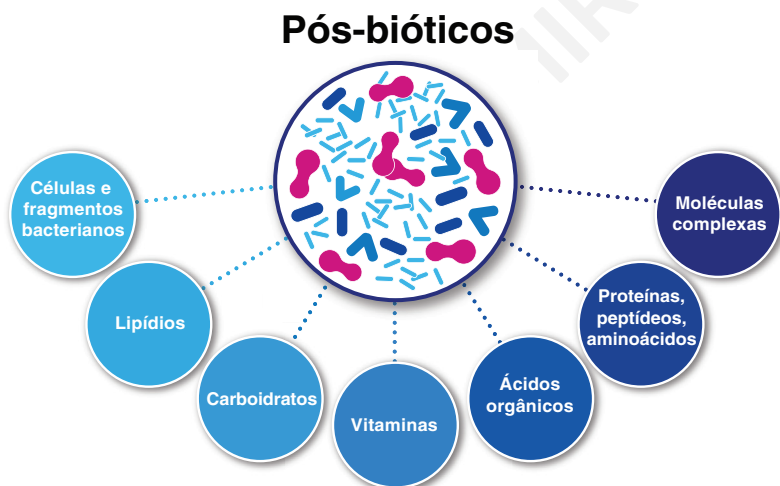


Figura 16. Exemplos de pós-bióticos<sup>2,5,9-11</sup>

A gama de mecanismos pelos quais vários pós-bióticos conferem seus benefícios exclusivos ainda não foi totalmente elucidada. No entanto, dados científicos indicam que os pós-bióticos têm possíveis funções fisiológicas tanto no nível local quanto sistêmico no hospedeiro<sup>4</sup>. Essas propriedades funcionais podem afetar positivamente a homeostase da microbiota,

as respostas metabólicas e imunológicas do hospedeiro e a resiliência do hospedeiro a mudanças prejudiciais<sup>1,5</sup> (**Figura 17**).

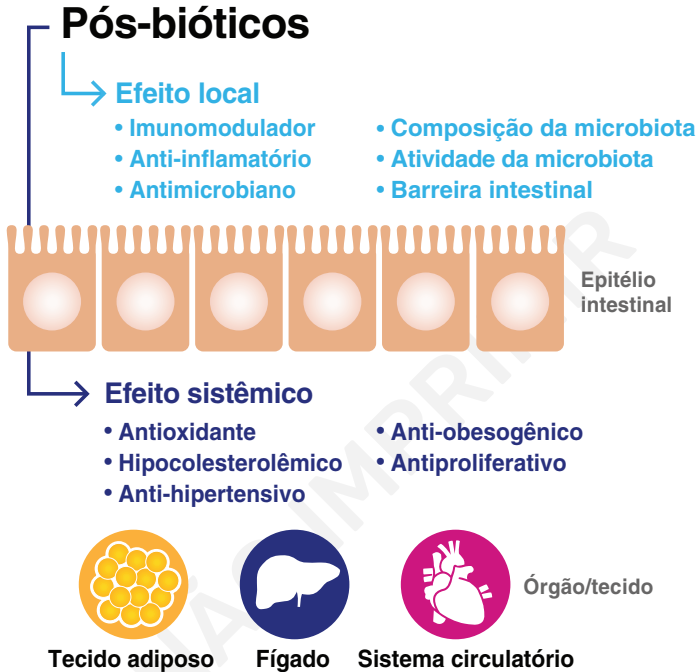


Figura 17. Efeitos locais e sistêmicos dos pós-bióticos. Adaptado de: Aguilar-Toalá et al. *Trends Food Sci Technol.* 2018<sup>2</sup>

## Benefícios dos pós-bióticos

Juntamente com os prebióticos e probióticos, o conceito de pós-bióticos está emergindo como uma fonte adicional de suporte para a saúde do hospedeiro através da melhoria de funções fisiológicas distintas. Vários estudos relataram efeitos benéficos de metabólitos bioativos específicos produzidos por vários microrganismos. Aqui apresentamos

os possíveis benefícios dos pós-bióticos; embora nem todos esses componentes caiam na definição de pós-bióticos proposta acima. Nem todos são produzidos através de processos de fermentação para uso alimentar e/ou na sua matriz de fermentação.

Na maioria dos relatos, foram estudados componentes bioativos produzidos por espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*<sup>5</sup>. Evidências sugerem que o potencial dos pós-bióticos está disponível sistemicamente e, portanto, atua em diferentes órgãos e funções além do intestino. Alguns demonstraram apoiar a função da barreira intestinal<sup>11</sup>, modulam vias de sinalização inflamatórias<sup>10,12</sup>, e conferem efeitos antimicrobianos e imunomoduladores no intestino (**Figura 17** e **Tabela 4**). Essas ações podem impactar positivamente a homeostase da microbiota intestinal e as vias metabólicas e de sinalização do hospedeiro, representando assim uma oportunidade altamente promissora no campo de alimentos funcionais<sup>1,5</sup>.

**Efeitos locais no epitélio intestinal (pré-clínico)**

Imunomodulador<sup>13</sup>  
Anti-inflamatório<sup>14</sup>  
Antimicrobiano<sup>15</sup>  
Melhor função da barreira intestinal<sup>16</sup>

**Efeitos sistêmicos em órgãos/tecidos (pré-clínicos)**

Antioxidante  
Hipocolesterolêmico  
Anti-hipertensivo  
Anti-obesogênico  
Antiproliferativo  
Ansiolítico  
Antidepressivo

**Tabela 4. Resumo dos principais efeitos possíveis dos pós-bióticos**

## Exemplos de ensaios pediátricos com pós-bióticos avaliando resultados clínicos

Dados limitados/mas todos os RCTs

- Fórmula infantil fermentada
- Tratamento da gastroenterite aguda
- Prevenção de doenças infecciosas comuns
- Eczema atópico & ALV
- Rinite alérgica
- Má absorção de lactose

PAÍS /REGIÃO	CARACTERÍSTICAS DO PARTICIPANTE (N)	GRUPO DE INTERVENÇÃO E CONTROLE	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	CONCLUSÃO PRINCIPAL	REF.
<b>Fórmula fermentada (lactentes saudáveis)</b>					
Itália	Idade 0-4 meses (n = 90)	Fórmula fermentada com BB C50 e ST 065 comparado com amamentação ou fórmula infantil padrão	0-4 meses	Uma revisão sistemática de 2015 mostrou que a fórmula fermentada, em comparação com o uso de fórmula infantil padrão, não oferece benefícios adicionais claros, embora alguns benefícios nos sintomas gastrointestinais não possam ser excluídos. Nenhum efeito negativo à saúde foi documentado <sup>59</sup>	172
França	Idade 0-12 meses (n = 129)	Fórmula fermentada com BB C50 e ST 065 comparado com fórmula infantil padrão	0-12 meses		184
França	Idade 0-4 meses (n = 30)	Fórmula fermentada com BB C50 e ST 065 comparado com fórmula infantil padrão	0-4 meses		173
França	Idade 4-6 meses (n = 968)	Fórmula fermentada com BB C50 e ST 065 comparado com fórmula infantil padrão	5 meses		166
França	Idade 0-3 meses (n = 109)	Fórmula fermentada com BB C50 e ST 065 comparado com fórmula infantil padrão	15 dias		185
<b>Fórmula fermentada em lactentes prematuros</b>					
Itália	Lactentes prematuros de 30 a 35 semanas de idade gestacional, idade de 0 a 3 dias (n = 58)	Fórmula infantil em lactentes prematuros, fórmula fermentada inativada pelo calor com BB C50 e ST 065 comparado com fórmula infantil em lactentes prematuros	Durante a internação; 2-5 semanas	Incidência reduzida de distensão abdominal em lactentes alimentados com fórmula fermentada para lactentes prematuros	161
<b>Tratamento da gastroenterite aguda</b>					
França	Idade 1-48 meses (n = 71), diarreia aguda	<i>L. acidophilus</i> LB morto pelo calor comparado com placebo	4 dias	Uma metanálise de 2014 mostrou que <i>L. acidophilus</i> LB reduziu a duração da diarreia em crianças hospitalizadas, mas não em pacientes ambulatoriais, em comparação com um placebo; a chance de cura no dia 3 foi semelhante em ambos os grupos, mas <i>L. acidophilus</i> LB aumentou a chance de cura no dia 4 (ref.162)	186
Equador	Idade 10 meses (n = 80), diarreia aguda	<i>L. acidophilus</i> LB morto pelo calor comparado com placebo	4 dias		187
Peru	Idade 3 meses a 4 anos (n = 80, diarreia aguda (menos de 3 dias)	<i>L. acidophilus</i> LB morto pelo calor comparado com placebo	4,5 dias		188
Taiilândia	Idade 3-24 meses (n = 73), diarreia aguda sem desidratação grave	<i>L. acidophilus</i> LB liofilizado morto pelo calor comparado com o placebo	2 dias		189
Finlândia	Idade <4 anos (n = 41), diarreia aguda por rotavírus	<i>L. casei</i> inativado pelo calor comparado com <i>L. casei</i> viável 1010 CFU	5 dias		Recuperação clínica igual da diarreia por rotavírus

Continua

Pós-bióticos

PAÍS /REGIÃO	CARACTERÍSTICAS DO PARTICIPANTE (M)	GRUPO DE INTERVENÇÃO E CONTROLE	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	CONCLUSÃO PRINCIPAL	REF.
<b>Prevenção de enfermidades infecciosas comuns</b>					
Itália	Idade 12-48 meses (n = 377), crianças saudáveis frequentando creche ou pré-escola pelo menos 5 dias por semana	Pós-bióticos de leite de vaca ou arroz com leite fermentado com inativação pelo calor <i>L. paracasei</i> CBA L74 comparado com o placebo	3 meses	Risco reduzido de algumas doenças infecciosas comuns, como gastroenterite e infecções do trato respiratório (incluindo faringite, laringite, traqueíte) observadas durante o período do estudo	165
Itália		Liofilizado morto pelo calor <i>L. paracasei</i> CBA L74 comparado com o placebo	3 meses	Redução de algumas doenças infecciosas comuns, como otite média e faringite	168
Paquistão		Sachês de micronutrientes com <i>L. acidophilus</i> inativado pelo calor comparado com sachês de micronutrientes ou sachês de placebo	2 meses	Nenhuma diferença estatisticamente significativa na prevalência de diarreia entre os grupos de micronutrientes com <i>L. acidophilus</i> e placebo	167
<b>Eczema atópico e alergia ao leite de vaca</b>					
Finlândia	Idade média 5,5 meses (n = 35), lactentes com eczema atópico e alergia ao leite de vaca	EHWF <i>L. rhamnosus</i> GG vivo ou inativado pelo calor comparado com o placebo	Média 7,5 semanas	A suplementação de EHWF com <i>L. rhamnosus</i> GG viável, mas não inativado pelo calor, é uma possível abordagem para o tratamento de eczema atópico e alergia ao leite de vaca	169
<b>Rinite alérgica</b>					
Taiwan	Idade >5 anos (n = 90), rinite alérgica perene por mais de 1 ano	Vivo ou morto pelo calor <i>L. paracasei</i> 33 ou placebo	30 dias	Em ambos os grupos de intervenção, a qualidade de vida geral melhorou; morto pelo calor <i>L. paracasei</i> 33 não foi inferior a viver <i>L. paracasei</i> 33; sem efeitos adversos óbvios	190
<b>Má absorção de lactose</b>					
Indonésia	Idade 10-12 anos (n = 86), má absorção de lactose	<i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 e <i>L. rhamnosus</i> R-11 mortos e vivos	2 semanas	Diminuição no teste respiratório do hidrogênio em ambos os grupos	191

BB C50, *Bifidobacterium breve* C50; EHWF, fórmula de soro de leite amplamente hidrolisado. *L. acidophilus*, *Lactobacillus acidófilo*; *L. casei*, *Lactobacillus casei*; *L. paracasei*, *Lactobacillus paracasei*; *L. rhamnosus* GG, *Lactocaseibacillus rhamnosus*; ST 065, 065<sup>a</sup>Com base no material apresentado em revisões sistemáticas referenciadas. Salminen et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):671

Metabólitos bioativos de *L. plantarum*, quando combinados com o prebiótico inulina, demonstraram inibir a proliferação de bactérias patogênicas. Essas propriedades antimicrobianas podem ser atribuídas à presença de componentes específicos com atividade antimicrobiana<sup>15</sup>. Além disso,

moléculas efetoras de espécies de *Lactobacillus* demonstraram ser capazes de proteger contra as propriedades inflamatórias de *salmonela* no tecido saudável e diminuir os processos inflamatórios em curso no tecido da doença inflamatória intestinal (DII)<sup>17</sup>. Metabólitos de *Lactobacillus casei* DG demonstraram atenuar a resposta inflamatória em um modelo *ex vivo* de cultura de órgãos de pacientes com SII pós-infecciosa<sup>18</sup>.

Foi demonstrado que os pós-bióticos específicos ajudam a estimular o crescimento e a atividade de componentes específicos da microbiota intestinal<sup>19-21</sup>. Alguns deles demonstraram inibir diretamente patógenos, como cepas de *Listeria*, *Salmonela*, *Escherichia coli*, e *Enterococcus*<sup>2,5,22</sup>. Por ex., os pós-bióticos de *B. breve* C50 demonstraram uma redução em patógenos, incluindo *Clostridium perfringens* e esporos clostridiais, redução do pH fecal e aumento do número de espécies de bifidobactérias após sete dias de consumo<sup>23</sup>.

## Pós-bióticos na fórmula infantil

Nas fórmulas infantis, o conceito de pós-bióticos não é amplamente utilizado; embora fórmulas infantis fermentadas específicas com pós-bióticos estejam comercialmente disponíveis na Europa há décadas. Os pós-bióticos em fórmulas fermentadas são geralmente derivados da fermentação de uma matriz de leite por bactérias de qualidade alimentar, como cepas de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, e/ou *Lactobacillus*<sup>2,22,24</sup>. A inativação das bactérias durante os processos de produção pós-fermentação, como homogeneização,

pasteurização, esterilização e/ou secagem por pulverização, garante que poucas ou nenhuma bactéria viável permaneça no produto final<sup>25</sup>.

As fórmulas fermentadas têm o potencial de melhorar alguns sintomas digestivos, incluindo sintomas gastrointestinais inferiores<sup>25,26</sup>. Por ex., uma revisão sistemática de 2015 da literatura disponível concluiu que *“lactentes que poderiam se beneficiar de fórmulas fermentadas são aqueles com desconforto digestivo (cólicas, distensão) e lactentes com diarreia”*<sup>25</sup>. Uma revisão sistemática mais recente de 2022 da literatura disponível concluiu que *“fórmulas infantis com pós-bióticos são seguras e bem toleradas por lactentes que não podem ser amamentados com leite materno”*<sup>27</sup>. Além disso, há alguma justificativa para aproveitar a atividade imunomoduladora dos pós-bióticos para fornecer outros benefícios, como melhorar os sintomas da dermatite atópica<sup>2</sup>. Além disso, os pós-bióticos foram recentemente sugeridos como uma possível estratégia preventiva contra a enterocolite necrosante (ECN) em lactentes prematuros<sup>22</sup>.

## Possíveis benefícios de pós-bióticos específicos na fórmula infantil

Uma revisão sistemática recente concluiu que a alimentação infantil com pós-bióticos é segura e bem tolerada<sup>27</sup>. Outra revisão indicou que os pós-bióticos têm efeitos imunomoduladores diretos, como influenciar a expressão e liberação de citocinas<sup>13</sup>.

Embora nenhuma conclusão firme possa ser feita sobre a eficácia clínica de uma fórmula em detrimento de outra, dados emergentes sugerem benefícios clínicos promissores (por ex., em cólica infantil).

### **Pós-bióticos derivados de *Lactobacillus paracasei* CBA L74**

O *Lactobacillus paracasei* CBA L74 é usado para preparar fórmulas infantis fermentadas comerciais, de continuação e infantis, através da fermentação do leite desnatado de vaca. No produto final estão presentes bactérias inviáveis e produtos da fermentação, correspondendo a  $5,9 \times 10^{11}$  UFC por 100 g<sup>28</sup>.

### **Dados pré-clínicos**

Na pesquisa pré-clínica, foi relatado que os pós-bióticos de *L. paracasei* CBA L74 tem efeitos anti-inflamatórios nas células dendríticas em resposta ao patógeno *Salmonella typhimurium*. Os pós-bióticos inibiram as citocinas pró-inflamatórias, mas não afetaram a IL-10. Mostrou-se que este efeito não foi induzido pelos fragmentos e células não viáveis dos *Lactobacillus*, mas sim pelos metabólitos produzidos. No mesmo estudo, o leite fermentado apresentou um efeito protetor contra a colite e contra uma infecção por patógeno entérico (*S. typhimurium*) em um modelo de rato<sup>29</sup>.

### **Dados clínicos**

Em um estudo clínico em 377 crianças saudáveis de 12 a 18 meses de idade que frequentavam creches, a suplementação dietética com a fórmula infantil fermentada por *L. paracasei*



CBA L74 preveniu doenças infecciosas comuns, incluindo infecções do trato respiratório superior e gastroenterite aguda. Este efeito preventivo foi acompanhado por uma redução no uso de medicamentos (por ex., antibióticos, anti-piréticos ou esteroides). Além disso, observou-se aumento de biomarcadores fecais de imunidade inata e adquirida, e associação negativa entre esses biomarcadores e a ocorrência de doenças infecciosas comuns<sup>28</sup>.

### **Pós-bióticos derivados de *B. breve* C050 e/ou *S. thermophilus* 065**

*B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065 são usados para preparar fórmulas infantis e de seguimento, nas quais uma matriz láctea é fermentada.

#### **Dados pré-clínicos**

Em um modelo pré-clínico, os pós-bióticos derivados de *B. breve* C50 induziram a sobrevivência e a maturação prolongada de células dendríticas e induziram uma alta produção de IL-10 através de TLR-2, sugerindo funções reguladoras imunológicas<sup>30</sup>. Além disso, foi relatado que os pós-bióticos desta cepa quando combinados com os pós-bióticos de *S. thermophilus* C65 reforçam a capacidade da barreira intestinal e estimulam a resposta Th1 em um modelo de camundongo<sup>31</sup>.

#### **Dados clínicos**

Os efeitos de uma fórmula infantil com pós-bióticos derivados de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* O C50 foram testados em recém-nascidos. Onze lactentes receberam a fórmula

de teste, enquanto nove controles receberam uma fórmula infantil padrão sem pós-bióticos. A microbiota do grupo ativo mostrou um maior número de bifidobactérias e uma diminuição no número de espécies adultas, e os títulos de antipoliiovírus IgA aumentaram significativamente após um desafio ( $p < 0,02$ ) no grupo ativo comparado com o grupo controle sem pós-bióticos<sup>21</sup>.

Em um terceiro estudo clínico envolvendo 90 recém-nascidos a termo saudáveis, o pH fecal daqueles que usaram fórmula infantil com pós-bióticos foi significativamente menor em comparação com lactentes alimentados com fórmula padrão ( $p < 0,05$ ), sendo semelhante ao pH fecal de lactentes alimentados com leite materno<sup>32</sup>. No mesmo estudo, foi demonstrado que a fórmula infantil com pós-bióticos de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065 induziu um timo de tamanho significativamente maior, que estava mais próximo do tamanho do timo de lactentes alimentados com leite materno<sup>32</sup>.

Outro estudo randomizado e controlado investigou a incidência de diarreia aguda e sua gravidade em lactentes saudáveis alimentados com uma fórmula contendo pós-bióticos de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065, em comparação com lactentes usando uma fórmula infantil padrão sem pós-bióticos. A incidência de diarreia, a duração dos episódios de diarreia e o número de internações hospitalares não diferiram significativamente entre os grupos. No entanto, os episódios de diarreia foram menos graves em lactentes fazendo

uso de fórmula infantil com pós-bióticos, indicada por menos casos de desidratação, consultas médicas, prescrições de solução de reidratação oral e mudanças para outras fórmulas<sup>33</sup>.

Por fim, um estudo randomizado também demonstrou que o consumo de uma fórmula infantil com pós-bióticos de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065 diminuiu a incidência de eventos adversos potencialmente alérgicos, sugerindo melhora da tolerância oral ao leite de vaca em lactentes com alto risco de atopia<sup>34</sup>.

### **Pós-bióticos derivados de *B. breve* C050 e *S. thermophilus* 065 combinado com prebióticos scGOS/lcFOS**

#### *Dados clínicos*

Um estudo randomizado, controlado e duplo-cego investigou a segurança e a eficácia de uma fórmula infantil com prebióticos scGOS/lcFOS 9:1 a um nível de 0,8 g/100 mL e pós-bióticos derivados de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50, usando o processo de fermentação Lactofidus™. O estudo incluiu 432 lactentes saudáveis divididos em quatro grupos diferentes, recebendo fórmula com prebióticos e pós-bióticos (com dois níveis diferentes de pós-bióticos), fórmula apenas com prebióticos e fórmula apenas com pós-bióticos. O estudo mostrou que a combinação de pós-bióticos e prebióticos foi segura e bem tolerada e apoiou o crescimento normal<sup>35</sup>. Além disso, o estudo demonstrou que a fórmula com prebióticos e pós-bióticos levou a menos choro e menor incidência relatada de cólica infantil<sup>36</sup>. Como

a cólica infantil está correlacionada com inflamação sistêmica de baixo grau<sup>37</sup>, esses achados podem indicar um efeito do novo conceito nutricional na regulação imunológica inflamatória.

Um segundo estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego investigou a fórmula infantil com pós-bióticos de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065 e prebióticos scGOS/lcFOS (0,8 g/100 mL) na proporção de 9:1, utilizando o processo de fermentação Lactofidus™ ( $n = 200$ ). A fórmula controle não continha prebióticos e pós-bióticos. Lactentes amamentados com leite materno foram incluídos como grupo de referência. A combinação de prebióticos e pós-bióticos específicos na fórmula infantil mostrou-se segura e bem tolerada<sup>38</sup>. Em comparação com o grupo controle, a composição e a atividade metabólica da microbiota fecal entre os lactentes alimentados com prebióticos e pós-bióticos estava mais alinhada com a dos lactentes amamentados com leite materno. Um pH mais baixo, níveis mais altos de ácido acético e IgA secretora, aumento do número de bifidobactérias e diminuição da ocorrência de *C. difficile* foram observados na microbiota intestinal de lactentes usando prebióticos e pós-bióticos<sup>39,40</sup>. Além disso, lactentes usando prebióticos e pós-bióticos tiveram fezes significativamente mais moles do que o grupo controle<sup>41</sup>.

Um terceiro estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego investigou o efeito de uma fórmula infantil fermentada com pós-bióticos (por ex., 3'-GL) derivados de

*B. breve* C50 e *S. thermophilus* 065 e prebióticos (scGOS/lcFOS 9:1) em lactentes ( $n = 280$ ). A fórmula controle não continha prebióticos e pós-bióticos. Em comparação com o grupo controle, a concentração mediana de IgA secretora (sIgA) na fórmula experimental foi significativamente maior e mais semelhante às concentrações encontradas no grupo de referência amamentado com leite materno. A fórmula experimental resultou em uma composição da microbiota e atividade metabólica mais próxima do microbioma dos lactentes<sup>42</sup>.

Um quarto estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego investigou o efeito de uma fórmula infantil parcialmente fermentada com prebióticos (scGOS/lcFOS 9:1), pós-bióticos (por ex., 3'-GL) derivados de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* O65, 2'-FL e gordura do leite em lactentes alimentados com fórmula ( $n = 215$ ). A fórmula de controle não continha pós-bióticos. Foi observada equivalência no ganho diário de peso, comprimento e perímetro cefálico até 17 semanas de idade entre o grupo pós-biótico e o grupo controle. Uma fórmula infantil parcialmente fermentada com pós-bióticos foi segura e bem tolerada em lactentes nascidos a termo saudáveis<sup>43</sup>.

## **Pós-bióticos com componentes adicionais**

### *Dados clínicos*

Um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego investigou o efeito de uma fórmula parcialmente fermentada com pós-bióticos, prebióticos (scGOS/lcFOS 9:1) e

goma de alfarroba ( $n = 182$ ). A fórmula de controle continha apenas pós-bióticos e goma de alfarroba. A fórmula experimental foi bem tolerada, segura e suportou o crescimento adequado. Além disso, houve maior melhora da carga de sintomas gastrointestinais em lactentes com sintomas mais graves<sup>44</sup>.

Um desafio com as fórmulas infantis contendo pós-bióticos (como parte do braço ativo ou do braço de controle) é a falta de padronização e os níveis variados de pós-bióticos presentes. Um estudo observacional prospectivo aberto investigou o efeito de uma fórmula engrossada com goma de alfarroba contendo pós-bióticos derivados de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* O65 em lactentes ( $n = 2604$ ). A fórmula diminuiu a regurgitação infantil, foi bem tolerada e melhorou a qualidade de vida dos pais. A composição e a frequência das fezes dos lactentes permaneceram dentro da faixa normal<sup>45</sup>.

### *Dados do microbioma intestinal*

Um estudo envolvendo a coleta de amostras fecais de um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego que investigou o efeito da fórmula infantil com prebióticos (scGOS/lcFOS 9:1) e pós-bióticos (por ex., 3'-GL) derivados de *B. breve* C50 e *S. thermophilus* O65 comparado com uma fórmula infantil padrão ( $n = 200$ ). Os resultados mostraram que a fórmula experimental pode desencadear respostas na composição da microbiota intestinal que aproxima o perfil metabólico fecal resultante de lactentes alimentados com

fórmula àqueles observados em lactentes amamentados com leite materno<sup>46</sup>.

## Segurança dos pós-bióticos nas fórmulas infantis

Nenhum efeito negativo foi documentado sobre a saúde de fórmulas infantis com pós-bióticos específicos<sup>25</sup>, e fórmulas infantis com pós-bióticos são relatadas para apoiar uma trajetória de crescimento normal. Isso foi confirmado em uma revisão sistemática publicada recentemente por Szajewska et al<sup>25</sup>, em que os dados foram analisados a partir de cinco ensaios randomizados envolvendo 1.326 lactentes que receberam fórmula fermentada com *B. breve* C50 e *S. thermophilus*, ou fórmula infantil não fermentada. Em comparação com lactentes que receberam fórmula padrão, aqueles que receberam fórmula com pós-bióticos apresentaram ganhos de peso e comprimento semelhantes<sup>25</sup>.

Os pós-bióticos têm sido sugeridos como uma possível estratégia preventiva contra ECN em lactentes prematuros, para evitar o risco de administração de microrganismos vivos que podem se translocar e causar infecção. Ensaios bem desenhados investigando a eficácia e segurança dos pós-bióticos para a prevenção ou tratamento da ECN devem confirmar isso<sup>22</sup>.

Como as capacidades pós-bióticas dependem das cepas e dos processos bacterianos, a segurança e a adequação de pós-bióticos específicos na fórmula infantil ainda precisam ser confirmadas.

## Resumo

### Efeitos pré-clínicos

- Propriedades anti-inflamatórias<sup>29</sup> (por ex., derivado de *L. paracasei* CBA L74)
- Proteção contra colite e infecção por patógenos entéricos<sup>29</sup> (por ex., *S. typhimurium*) (por ex., derivado de *L. paracasei* CBA L74)
- Prolongada sobrevivência e maturação das células dendríticas<sup>29</sup> (por ex., derivado de *L. paracasei* CBA L74)
- Alta produção de IL-10 através de TLR-2<sup>30</sup> (por ex., derivado de *B. breve* C50)
- Reforço da capacidade da barreira intestinal<sup>31</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* C65)
- Estimulação da resposta Th1<sup>31</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* C65)

### Efeitos não clínicos e clínicos

- Prevenção de doenças infecciosas comuns, incluindo infecções do trato respiratório superior e gastroenterite aguda<sup>28</sup> (por ex., derivado de *L. paracasei* CBA L74)
- Aumento de biomarcadores fecais de imunidade inata e adquirida<sup>28</sup> (por ex., derivado de *L. paracasei* CBA L74)
- Aumento da resposta de anticorpos intestinais específicos do poliovírus<sup>21</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Diarreia menos grave<sup>33</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Índices de timo semelhantes aos de lactentes alimentados com leite materno<sup>32</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Modulação da microbiota intestinal com maior proporção de bifidobactérias e com menos espécies adultas<sup>21</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Regulação positiva de IgA secretora fecal em recém-nascidos prematuros<sup>47</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Menor incidência de cólica infantil<sup>36</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Modulação da microbiota fecal e atividade em relação a lactentes alimentados com leite materno<sup>9,40,46</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)
- Suporta crescimento adequado<sup>43</sup> (por ex., derivado de *S. thermophilus* 065 e *B. breve* C50)

Tabela 5. Possíveis benefícios de alguns pós-bióticos específicos na fórmula infantil



## Referências

1. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods* 2022;11:1077.
2. Aguilar-Toala JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technology*. 2018;75:105-114
3. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6:261-74.
4. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020 Jun 30;12(7):1952.
5. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
6. Szajewska H, Salminen S. Evidence on postbiotics in infants and children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2022, 25:000-000.
7. de Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technology*. 2016;58:96-114
8. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A, et al. Postbiotics: Current

Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*. 2022;11(19):3094.

9. Klemashevich C, Wu C, Howsmon D, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Curr Opin Biotechnol*. 2014;26:85-90.

10. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013;40:11-25.

11. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol*. 2012;180:626-35.

12. Li N, Russell WM, Douglas-Escobar M, Hauser N, Lopez M, Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res*. 2009;66:203-7.

13. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673.

14. Zagato E, Mileti E, Massimiliano L, Fasano F, Budelli A, Penna G, et al. *Lactobacillus paracasei* CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have antiinflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*. 2014;9:e87615.

15. Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by

strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog.* 2014;6:23.

16. Menard S, Laharie D, Asensio C, Vidal-Martinez T, Candalh C, Rullier A, et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:749-56.

17. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*. 2012;61:1007-15.

18. Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, et al. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:53.

19. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367-82.

20. Asama T, Kimura Y, Kono T, Tatefuji T, Hashimoto K, Benno Y. Effects of heat-killed *Lactobacillus kunkeei* YB38 on human intestinal environment and bowel movement: a pilot study. *Benef Microbes.* 2016;7:337-44.

21. Mullie C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res.* 2004;56:791-5.

22. Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can Postbiotics Represent a New Strategy for NEC? *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:37-45
23. Romond MB, Ais A, Guillemot F, Bounouader R, Cortot A, Romond C. Cell-free whey from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. *J Dairy Sci.* 1998;81:1229-35.
24. Cicenia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S18-22.
25. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1413-1420.
26. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C, Gontier C. Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns. *Arch Pediatr.* 2004;11:1546-54.
27. Szajewska H, Kołodziej M, Skorka A, Pieścik-Lech M. Infant Formulas With Postbiotics: An Updated Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(6):823-829
28. Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, Amoroso A, Cosenza L, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36:118-125.
29. Zagato E, Mileti E, Massimiliano L, Fasano F, Budelli A, Penna G, et al. *Lactobacillus paracasei* CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have antiinflammatory activity on dendritic cells in vitro and

protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*. 2014;9:e87615.

30. Hoarau C, Lagaraine C, Martin L, Velge-Roussel F, Lebranchu Y. Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:696-702.

31. Menard S, Laharie D, Asensio C, Vidal-Martinez T, Candalh C, Rullier A, et al. *Bifidobacterium breve* and *Streptococcus thermophilus* secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:749-56.

32. Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a fermented formula on thymus size and stool pH in healthy term infants. *Pediatr Res*. 2007;62:98-100.

33. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of longterm consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:147-52.

34. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:175-83.

35. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, et al. Partly fermented infant formulae with specific oligosaccharides support adequate infant growth and are well-tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:e43-53.

36. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106:1150-1158.
37. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile colic Is associated with low-grade systemic inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:691-695.
38. Rodriguez-Herrera A, Ludwig T, Bouritius H, Mulder KA, Porcel R, Munoz A, et al. A partly fermented infant formula combined with scGOS/lcFOS resulted in a lower incidence of investigator-reported infantile colic in healthy term-born infants. Abstract ID:218/OP1:4. *Pediatrics, Cogent Medicine.* 2017;4:1408251.
39. Tims S, Roeselers G, Knol J. Gut microbiota composition modulation by partly fermented infant formulae supplemented with prebiotics scGOS/lcFOS. ESPGHAN Abstract book 2018; N-eP-029:949. Disponível em: [https://journals.lww.com/jpgn/Documents/ESPGHAN2018\\_Abstract%20Book\\_JPGN\\_FINAL\\_2018%2004%2006.pdf](https://journals.lww.com/jpgn/Documents/ESPGHAN2018_Abstract%20Book_JPGN_FINAL_2018%2004%2006.pdf).
40. Tims S, Rodriguez-Herrera A, Polman J, Rubio RP, Munoz A, Agosti M, et al. A partly fermented infant formula with prebiotics scGOS/lcFOS modulates the gut microbiota functioning towards a more breastfed-like microbiota. ESPGHAN Abstract book 2018; N-O-013:884.
41. Herrera A, Ludwig T, Bouritius T, Rubio R, Munoz A, Massimo Agosti M, et al. Op-18 the combination of scGOS/lcFOS and fermented infant formula softens stools of infants

compared to unfermented infant formula without scGOS/lcFOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:516-7.

42. Beghin L, Tims S, Roelofs M, Rouge C, Oozeer R, Rakza T, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr.* 2021;40(3):778-787.

43. Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3' -GL, Specific Oligosaccharides, 20 -FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients.* 2020;12; 3560.

44. Bellaiche M, Ludwig T, Arciszewska M, Bongers A, Gomes C, Świat A, et al. Safety and Tolerance of a Novel Anti-Regurgitation Formula: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):579-585.

45. Tounian P, Meunier L, Speijers G, Oozeer R, Vandenplas Y. Effectiveness and Tolerance of a Locust Bean Gum-Thickened Formula: A Real-Life Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(6):511-520.

46. Rodriguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, Munoz Hoyos A, Agosti M, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(6):G571-G582.

47. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, Viallon V, Ferraris L, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr.* 2011;105:1843-51.

NÃO IMPRIMIR



# Capítulo 8

O futuro dos bióticos  
na saúde do lactente

A pesquisa continua para definir o conceito de uma microbiota saudável. O ‘Projeto do microbioma humano’ (<https://hmpdacc.org/>) apoiado pelos Institutos Nacionais da Saúde (NIH) dos EUA foi criado em 2008, com o objetivo de caracterizar comunidades microbianas de centenas de indivíduos saudáveis.<sup>1</sup> Espera-se que este projeto revolucione pesquisas futuras sobre bióticos e suas aplicações, incluindo a saúde e o desenvolvimento infantil<sup>2</sup>.

## Futuras pesquisas dos bióticos

Conforme discutido acima, a eficácia de diferentes bióticos na prevenção e tratamento de alguns transtornos, como alergias e problemas e infecções gastrointestinais, está cada vez mais consolidada. À medida que mais organismos probióticos (e os prebióticos específicos que os alimentam) são descobertos, é provável que as aplicações específicas de cepas continuem a se fortalecer e expandir<sup>3</sup>. É importante ressaltar que pesquisas futuras sobre prebióticos devem produzir mais componentes com estruturas idênticas às dos HMOs funcionais do leite materno, melhorando a funcionalidade das fórmulas suplementadas com prebióticos.

A pesquisa de pós-bióticos ainda está em seu início, mas é uma área de descoberta altamente promissora em cenários preventivos e de tratamento (por ex., erradicação de *H. pylori*, manejo de SII, diarreia crônica)<sup>4,5</sup>. A definição de 2021 ISAPP teve como objetivo oferecer clareza sobre um termo emergente que provavelmente evoluirá à medida que a pesquisa avança. Há uma necessidade de ensaios bem

desenhados avaliando processos específicos de fermentação e pós-bióticos, e sua utilidade em fórmulas infantis, inclusive em lactentes prematuros de alto risco<sup>4</sup>. À medida que novos processos de fermentação e formulações se tornam disponíveis, incluindo formulações também contendo prebióticos adicionados, mais estudos avaliando os benefícios dessas modificações são planejados<sup>6</sup>.

## Outras áreas de pesquisa

De um ponto de vista prático, diferentes métodos de administração de bióticos através de alimentos funcionais e suplementos estão sendo investigados<sup>3</sup>. Tem havido certa preocupação com a vida útil de bactérias probióticas vivas em alimentos e baixa sobrevivência durante o trânsito pelo sistema gastrointestinal. Esforços de pesquisa recentes continuam a se concentrar em melhorar a sobrevivência bacteriana através de tecnologias como a microencapsulação<sup>7</sup>.

Outra pesquisa está focada no papel potencial dos prebióticos e probióticos na abordagem para superar a resistência global aos antibióticos, com aplicações tanto em humanos quanto na indústria de produção de alimentos<sup>2,8</sup>. Além disso, embora as evidências ainda não sejam fortes, também há uma justificativa crescente para o uso de probióticos juntamente com antibióticos como prática padrão, para ajudar a manter uma composição saudável da microbiota intestinal<sup>9</sup>. Ao mesmo tempo, há um interesse crescente em pós-bióticos para modulação da microbiota intestinal e promoção da saúde. Nutrição personalizada e medicina de precisão

influenciam a aplicação futura de probióticos e prebióticos, com conhecimento aprimorado sobre modulação de assinaturas microbianas de saúde e doença.

## Considerações finais

Embora o estudo dos bióticos para ajudar a modular a microbiota intestinal seja garantido, é importante que tais intervenções sejam consideradas juntamente com outras estratégias que ajudem a abordar a causa da disbiose em primeiro lugar, como método de nascimento/parto, tipo de alimentação e fatores ambientais<sup>10</sup>.

O leite materno sempre permanecerá como o padrão-ouro na nutrição do lactente. No entanto, para lactentes que não podem ser amamentados exclusivamente com leite materno, os pré, pró e pós-bióticos, e suas combinações, são componentes bioativos promissores para mimetizar a funcionalidade do leite materno e fortalecer a imunidade através do intestino na infância. Mais pesquisas são antecipadas para fortalecer os dados sobre o uso desses componentes, e espera-se que os bióticos acabem se tornando ingredientes pré-requisitos em fórmulas infantis.

De fato, o impulso continua a crescer à medida que o escopo dos usos preventivos e terapêuticos para os bióticos se expande ainda mais.

## Referências

1. National Institutes of Health. The Human Microbiome Project. Disponível em: <https://hmpdacc.org/hmp/>. Acessado em 19 de janeiro de 2019.
2. Patel S, Goyal A. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review. *3 Biotech*. 2012;2:115-125.
3. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends in Microbiology*. 2021;29(8):667-685
4. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates—the next frontier. *Nutrients*. 2018;10(7):871
5. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:649–667.
6. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1413-1420.
7. Vidhyalakshmi R, Bhakayaraj R, Subhasree RS. Encapsulation “the future of probiotics” – a review. *Adv Biol Res*. 2009;3:96-103.
8. Imperial IC, Ibana JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol*. 2016;7:1983.
9. Scattergood G. Probiotics and prebiotics in paediatric medicine: what are clinicians recommending? 6 June 2018.

Disponível em: <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2018/06/06/Probiotics-and-prebiotics-in-paediatric-medicine-What-are-clinicians-recommending>. Acessado em 19 de janeiro de 2019.

10. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529-538.

NÃO IMPRIMIR



A FAMÍLIA DOS BIÓTICOS NA PRIMEIRA INFÂNCIA é o quarto livro de uma série educacional sobre os primeiros 1000 dias de vida. Este livro examina a influência da microbiota intestinal na imunidade e discute a construção de evidências que apoiam o uso de bióticos nutricionais na primeira infância, para garantir o desenvolvimento de uma microbiota equilibrada e o desenvolvimento normal da função imunológica.

Os *Essential Knowledge Briefings* da Wiley são guias científicos que fornecem informações importantes sobre uma área específica de especialização. Versões eletrônicas desses livros também estão disponíveis gratuitamente em [www.essentialknowledgebriefings.com](http://www.essentialknowledgebriefings.com).

O conteúdo deste trabalho destina-se apenas à pesquisa científica geral, compreensão e discussão e não se destina e não deve ser considerado como recomendação ou promoção de um método, diagnóstico ou tratamento específico por médicos para qualquer paciente em particular. A editora, os editores e os autores não fazem representações ou garantias com relação à precisão ou integridade do conteúdo deste trabalho e especificamente se isentam de todas as garantias, incluindo, sem limitação, quaisquer garantias implícitas de adequação a uma finalidade específica. Tendo em vista as pesquisas em andamento, modificações de equipamentos, mudanças em regulamentações governamentais e o fluxo constante de informações relacionadas ao uso de um medicamento, equipamento e dispositivos, o leitor é convidado a revisar e avaliar as informações fornecidas na bula ou nas instruções de uso para cada medicamento, equipamento ou dispositivo quanto a, entre outras coisas, quaisquer alterações nas instruções ou indicações de uso e quanto a advertências e precauções adicionais. Os leitores devem consultar um especialista quando apropriado. O fato de uma organização ou site ser referido neste trabalho como uma citação e/ou uma possível fonte de informações adicionais não significa que os editores, autores ou a editora endossam as informações que a organização ou o site podem fornecer ou as recomendações que podem fazer. Além disso, os leitores devem estar cientes de que os sites da Internet listados neste trabalho podem ter mudado ou desaparecido entre o momento em que este trabalho foi escrito e o momento em que foi lido. Nenhuma garantia pode ser criada ou estendida por quaisquer declarações promocionais neste trabalho. Nem a editora, nem os editores ou os autores serão responsáveis por quaisquer danos decorrentes deste documento.

