



ciência plural

A SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS É EFICAZ NO TRATAMENTO DE ALERGIA ALIMENTAR EM CRIANÇAS? REVISÃO INTEGRATIVA

Is probiotic supplementation effective in treating food allergy in children? Integrative review

¿Es eficaz la suplementación con probióticos en el tratamiento de la alergia alimentaria en los niños? Revisión integradora

Tatiana Filizola Dantas Carneiro • Graduanda do curso de Medicina •
Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN •
E-mail: tati.filizola@gmail.com

Flávia Christiane de Azevedo Machado • Doutora em Saúde Coletiva pela UFRN •
Docente do Departamento de Saúde Coletiva da UFRN •
E-mail: flavitamachado@yahoo.com.br

Suelen Ferreira de Oliveira • Graduanda do curso de Enfermagem • Universidade
Federal do Rio Grande do Norte • E-mail: suelen.ferreira24@gmail.com

Autora correspondente:

Suelen Ferreira de Oliveira • E-mail: suelen.ferreira24@gmail.com

RESUMO

Introdução: As alergias alimentares são definidas como uma reação imunológica adversa que se repete mediante a exposição a determinado alimento. Essas reações variam da anafilaxia (mais grave) à manifestações gastrointestinais. **Objetivo:** avaliar a eficácia da suplementação com probióticos no tratamento de alergias alimentares em crianças, na redução dos sintomas e/ou na aquisição de tolerância, identificando cepa mais eficaz, relação dose-resposta e efeitos adversos de seu uso. **Metodologia:** Esta é uma revisão integrativa de literatura. Para busca de ensaios clínicos e outras revisões, utilizamos as bases científicas ScienceDirect, SciELO, BVS, LILACS, PubMed e MEDLINE, com as palavras-chave “probiotics”, “treatment”, “food allergy”, “children”, e “infant”. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados quatro ensaios clínicos randomizados, cinco revisões e uma metanálise; a amostra de todos os estudos foi de lactentes com alergia à proteína do leite de vaca. **Resultados:** Os estudos apontaram que o uso de fórmula infantil extensamente hidrolisada com *Lactobacillus rhamnosus*, em doses de 1×10^6 a 5×10^8 cfu/g, é eficaz tanto em acelerar a melhora do eczema atópico, como em induzir tolerância em crianças na faixa de idade de 1 mês a 3 anos que não tenham reações anafiláticas ao leite de vaca. **Conclusões:** Há evidências escassas de que o uso de fórmula infantil extensamente hidrolisada com *Lactobacillus rhamnosus*, em doses de 1×10^6 a 5×10^8 cfu/g, é eficaz tanto em acelerar a melhora do eczema atópico, como em induzir tolerância em crianças na faixa de idade de 1 mês a 3 anos que não tenham reações anafiláticas ao leite de vaca.

Palavras-Chave: Probióticos, Eficácia; Hipersensibilidade Alimentar; Hipersensibilidade a Leite; Criança.

ABSTRACT

Introduction: Food allergies are defined as an adverse immunological reaction that is repeated through exposure to a particular food. These reactions range from anaphylaxis (more severe) to gastrointestinal manifestations. **Objective:** To evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment of food allergies in children, relieving symptoms or inducing tolerance, identifying the most effective strain, dosage and adverse effects. **Methodology:** This is an integrative literature review. We performed a systematic search using the keywords “probiotics”, “treatment”, “food allergy”, “children”, and “infant” in the following scientific databases: ScienceDirect, SciELO, BVS, LILACS, PubMed, and MEDLINE. After applying the exclusion criteria, we selected four randomized clinical trials, five reviews and one meta-analysis. In all of them, the children were diagnosed with cow’s milk allergy. **Results:** The studies have indicated that the use of extensively hydrolysed milk formula with the addition of *Lactobacillus rhamnosus* with dosage ranging from 1×10^6 to 5×10^8 cfu/g is effective in inducing tolerance and reducing severity of eczema in infants with no history of anaphylactic symptoms. **Conclusions:** There is limited evidence that the use of extensively hydrolysed milk formula with the addition of *Lactobacillus rhamnosus*, at doses of 1×10^6 to 5×10^8 cfu/g, is effective in both accelerating the improvement of

atopic eczema and in inducing tolerance in children aged 1 month to 3 years who do not have anaphylactic reactions to cow's milk. Thus, further clinical trials with larger sample sizes should be conducted before probiotics are included in clinical practice, including to further evaluate their safety profile.

Keywords: Probiotics; Efficacy; Food Hypersensitivity; Milk Hypersensitivity; Child.

RESUMEN

Introducción: las alergias alimentarias se definen como una reacción inmunológica adversa que se repite tras la exposición a un alimento concreto. Estas reacciones van desde la anafilaxia (la más grave) hasta las manifestaciones gastrointestinales. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del suplemento con probióticos en el tratamiento de las alergias alimentarias en niños, en la reducción de los síntomas y/o en la adquisición de tolerancia, identificando la cepa más eficaz, la relación dosis-respuesta y los efectos adversos de su uso. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora. Para la búsqueda de ensayos clínicos y otras revisiones se utilizaron las bases de datos científicas ScienceDirect, SciELO, BVS, LILACS, PubMed y MEDLINE, con las palabras clave "probiotics", "treatment", "food allergy", "children" y "infant". Después de aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron cuatro ensayos clínicos aleatorios, cinco revisiones y un metanálisis; la muestra de todos los estudios fue de lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. **Resultados:** Los estudios señalaron que el uso de fórmulas infantiles extensamente hidrolizadas con *Lactobacillus rhamnosus*, en dosis de 1×10^6 a 5×10^8 ufc/g, es eficaz tanto para acelerar la mejora del eczema atópico como para inducir la tolerancia en niños de entre 1 mes y 3 años de edad que no presentan reacciones anafilácticas a la leche de vaca. **Conclusiones:** existen pruebas limitadas de que el uso de fórmulas infantiles extensamente hidrolizadas con *Lactobacillus rhamnosus*, en dosis de 1×10^6 a 5×10^8 ufc/g, es eficaz tanto para acelerar la mejora del eczema atópico como para inducir la tolerancia en niños de 1 mes a 3 años que no presentan reacciones anafilácticas a la leche de vaca.

Palabras clave: Probióticos; Eficacia; Hipersensibilidad alimentaria; Hipersensibilidad a la leche; Niño.

Introdução

As alergias alimentares são definidas como uma reação imunológica adversa que se repete mediante a exposição a determinado alimento¹. Essas reações adversas variam da anafilaxia (mais grave) à manifestações gastrointestinais, como refluxo, vômitos, dor abdominal, diarreia, fezes com sangue, atraso no crescimento; outras manifestações são as cutâneas como eczema, urticaria, angioedema, e respiratórias, como sibilos, dispneia, congestão nasal, rinorreia e espirros². As reações podem ser mediadas por IgE, mistas, ou não mediadas por IgE.

Estima-se que a prevalência das alergias alimentares entre crianças nos Estados Unidos varie de 1 a 10%. No Brasil, a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), referida por serviços de gastropediatria, é em torno de 5,4%³.

O tratamento preconizado das alergias alimentares é a exclusão absoluta do alimento da dieta da criança. Se a criança apresentar alergia à proteína do leite de vaca, a mãe deverá excluir leite e derivados de sua dieta. É difícil excluir alguns alimentos como leite, ovo e trigo da dieta, principalmente naquelas crianças que frequentam creche ou escola. Fórmula infantil para crianças com APLV só deve ser prescrita se esgotadas as possibilidades de aleitamento materno⁴. Para enfrentar essa questão, tem-se estudado alternativas para além da exclusão alimentar, como a suplementação com probióticos e a imunoterapia oral, mas nenhum tratamento está bem estabelecido até o momento³.

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos, que quando administrados na quantidade correta conferem benefícios à saúde do hospedeiro⁵. Os mecanismos propostos através dos quais os probióticos são eficazes em diminuir alergias alimentares incluem a modulação na expressão de *tight-junctions* na barreira intestinal, modulação da resposta Th1/Th2, diminuindo a secreção de citocinas IL-4 e IL-5, aumentando a secreção de células T reguladoras e estimulando a produção de IgA⁶.

Esta revisão tem por objetivo avaliar a eficácia da suplementação com probióticos no tratamento de alergias alimentares em crianças, na redução dos sintomas e/ou na aquisição de tolerância, além de identificar se há uma cepa mais

eficaz, verificar relação dose-resposta e reconhecer possíveis efeitos adversos de seu uso.

Metodologia

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura cuja abordagem metodológica é a mais ampla referente às revisões. Permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Além disso, combina dados da literatura teórica e empírica, e incorpora um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. Sendo assim, tem por objetivo reunir e sintetizar resultados de pesquisas anteriores sobre determinado tema, de modo a suportar a incorporação de evidências na prática clínica. Mendes, Silveira e Galvão (2008)⁷ dividem-o em seis etapas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura, definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e, finalmente, a apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Estudos elegíveis para inclusão nesta revisão foram ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura e meta análises, cuja população estudada eram crianças com alergia alimentar a leite de vaca, ovo, crustáceos, peixe, trigo, amendoim ou outras oleaginosas. Os probióticos poderiam ser administrados isoladamente ou associados à fórmula infantil, em cepas únicas ou combinadas, por um período igual ou superior a quatro semanas.

Serão avaliados dois desfechos de interesse: a redução dos sintomas ou a indução de tolerância, relacionados com a cepa utilizada e a dose. Estudos elegíveis teriam que ser publicados em português, espanhol ou inglês.

Os critérios de exclusão foram relatos de caso, estudos com animais, estudos com adultos, artigos duplicados, estudos cujo objetivo foi avaliar a prevenção de alergias alimentares com o uso de probióticos, estudos em que o probiótico era administrado em conjunto com imunoterapia oral, publicações tipo editoriais ou cartas, e, finalmente, estudos em outras línguas que não as previamente citadas. Cada

artigo identificado foi inicialmente avaliado pelo título e resumo. Os artigos elegíveis foram lidos na íntegra.

A busca dos estudos foi conduzida no mês de abril de 2019 nas bases de dados Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e MEDLINE. As palavras utilizadas na busca inicial foram Probiotic AND Treatment AND Food allergy, sendo acrescentados posteriormente os termos AND Children AND Infant. Os termos utilizados e as estratégias de busca adaptada para as bases de dados são apresentados na tabela 1 a seguir:

Tabela 1. Estratégia de Buscas em bases de dados. Natal-RN, 2019.

Base de dados	Termo utilizado	Resultados encontrados
Science direct	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy em title, abstract ou author specified keyword</i>	64 artigos
	<i>Children AND Infant</i>	14 artigos
BVS	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy em título, resumo, assunto</i>	325 artigos
	<i>Children AND Infant</i>	88 artigos
SciELO	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy em tópico</i>	2 artigos
LILACS	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy</i>	2 artigos
PubMed	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy em abstract</i>	13 artigos
	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy em abstract em adição à Children AND Infant em all items</i>	Reduzidos em 10 artigos
MEDLINE	<i>Probiotic AND Treatment AND Food allergy</i>	153 artigos
	<i>Children AND Infant em resumo</i>	25 artigos

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; SciElo: Scientific Electronic Library Online; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Fonte: Autores (2019).

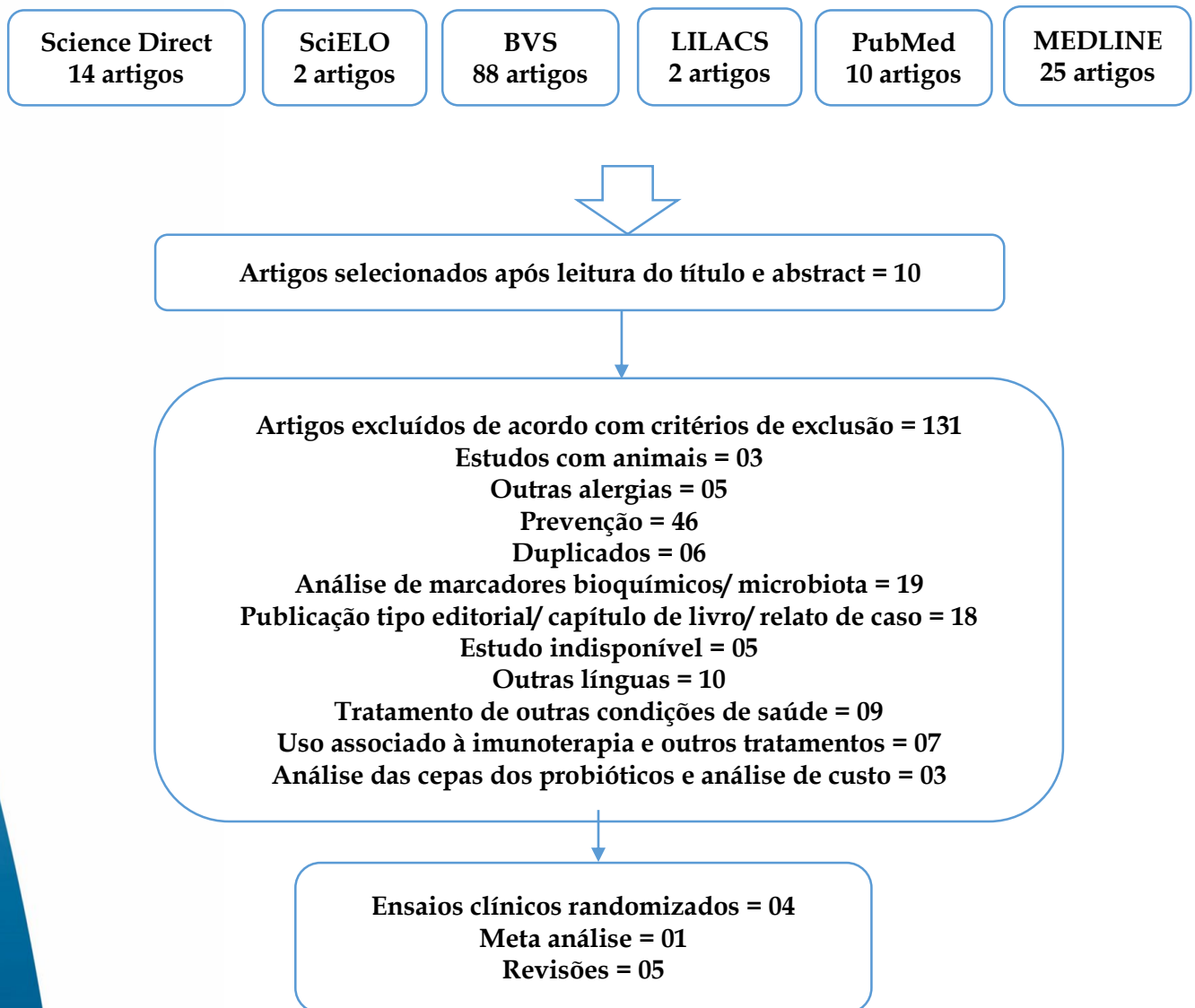
A extração dos dados foi realizada considerando os estudos que atendiam ao critério de inclusão. Os itens coletados nos ensaios clínicos selecionados foram autor, ano, característica da amostra, tipo de alergia, protocolo do grupo teste e grupo controle (focando na cepa utilizada e dose utilizada), desfechos de interesse (redução do sintoma e indução da tolerância). Quando os estudos analisados eram revisões ou meta análises, os itens coletados incluíram autor, ano, natureza do estudo, tipo de

alergia, estudos selecionados dentro da revisão, cepas e doses utilizadas, e, por último, conclusão.

Resultados e Discussão

A pesquisa resultou em 141 estudos relevantes, dos quais 131 não atendiam ao critério de inclusão (figura 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo dos estudos selecionados para compor a revisão integrativa. Natal-RN, 2019.



BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; SciELO: Scientific Electronic Library Online; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Fonte: Autores (2019).

Quatro ensaios clínicos foram incluídos nesta revisão (tabela 2).

Tabela 2. Ensaios clínicos randomizados. Natal-RN, 2019.

Autor, ano	Características da amostra	Alergia	Protocolo	Redução do sintoma	Indução da tolerância	RR/P
Majamaa e Isolauri (1997) ⁸	31 lactentes 2,5 a 15,7 meses de idade Eczema e TPO+6 com sintomas gastrointestinais Sem perdas amostrais	APLV	Grupo teste: FEH+LGG 5x10 ⁸ cfu/g 500 a 1000 mL/dia Durante 1 mês Grupo controle: FEH 500 a 1000mL/dia Durante 1 mês	Foi verificado melhora mais rápida do eczema (SCORAD menor ao fim de 1 mês)	Não foi avaliado pelo estudo	(p=0,008)
Hol et al (2008) ⁹	119 lactentes Idade < 6m APLV confirmada por TPO 13 perdas amostrais	APLV	Grupo teste: FEH + <i>Lactobacillus Casei</i> CRL431 + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 1x10 ⁷ cfu/g Intervenção de 6 meses até 12 meses Quantidade não especificada Grupo controle: FEH Intervenção de 6 meses até 12 meses Quantidade não especificada	Não foi encontrada diferença significativa entre o SCORAD dos grupos teste e grupo controle (p=0,14)	A suplementação com essa combinação de probióticos não foi eficaz em induzir tolerância	(p=0,95; OR=1,1)
Canani et al (2011) ¹⁰	80 lactentes Idade<12 meses APLV confirmada por TPO Perda amostral de 7 sujeitos	APLV	Grupo teste: FEH + LGG 1x10 ⁶ cfu/g Intervenção de 6 meses até 12 meses Quantidade não especificada	A melhora dos sintomas não foi um desfecho avaliado pelo estudo	A indução de tolerância foi mais rápida no grupo teste, principalmente no subgrupo não IgE mediado (com sintomas TGI)	IgE mediado (p=0,046) Não IgE mediado (p=0,006)

			Grupo controle: FEH Intervenção de 6 meses até 12 meses Quantidade não especificada			
Canani et al (2017)¹¹	220 lactentes Idade de 1 a 12 meses APLV IgE mediada confirmada por TPO Perda amostral de 27 sujeitos	APLV	Grupo teste: FEH + LGG 1x10 ⁶ cfu/g Intervenção de 12 até 36 meses Quantidade não especificada Grupo controle: FEH Intervenção de 12 até 36 meses Quantidade não especificada	O desfecho primário do estudo foi prevenção de outras alergias	A indução de tolerância foi mais rápida no grupo teste	Indução de tolerância Aos 12 meses (p<0.01) Aos 24 meses (p<0.01) Aos 36 meses (p<0.001)

APLV: alergia à proteína do leite de vaca; TPO: teste de provocação oral; FEH: fórmula extensamente hidrolisada; LGG: *Lactobacillus rhamnosus GG*; cfu: unidades formadoras de colônia; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

Cinco revisões e uma metanálise também atenderam ao critério de inclusão (tabela 3).

Tabela 3. Revisões e metanálise. Natal-RN, 2019.

Autor/ano/Tipo de estudo	Tipo de alergia	Estudos selecionados	Cepa e dose utilizadas	Conclusão
Crovesy, et al (2017)¹² Revisão	APLV	01 ensaio clínico	Lactentes entre 3 e 12 meses suplementaram durante 8 semanas B animalis Bb12 1x10 ⁹ cfu e <i>Streptococcus thermophilus</i> TH4 1x10 ⁸ cfu	Grupo probiótico teve redução dos sintomas gastrointestinais.
Savilahti et al (2009)¹³ Revisão	Eczema atópico (subgrupos APLV)	09 ensaios clínicos	T: LGG 5 × 10 ⁸ /g Em fórmula hidrolisada e para mães de lactentes 1x ao dia durante 1 mês;	Em 6 estudos houve redução do SCORAD nas crianças com APLV. Esse efeito não foi observado nas crianças

			<p>T1: LGG 5×10^8/g em fórmula hidrolisada; T2: B lactis durante 6 meses; T: <i>L. rhamnosus</i> 10×10^{10} + <i>L. reuteri</i> 1×10^{10} 2x ao dia durante 6 semanas; T1: LGG 5×10^9 e FEH; T2: LGG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, Bifidobacterium breve, Propionibacterium freudenreichii total 1×10^9 e FH, durante 4 semanas; T: <i>L. fermentum</i> VRI-003 2×10^9 1x ao dia, durante 8 semanas; T1: HF with LGG 5×10^9 cfu/100 mL de fórmula; T2: HF with <i>L. rhamnosus</i> 5×10^9/100 mL of fórmula durante 12 semanas; T: <i>L. rhamnosus</i> and <i>B. lactis</i> 2×10^{10} 1x ao dia durante 12 semanas; T: LGG 10×10^9 1x ao dia, durante 8 semanas; T: LGG capsulas $> 5 \times 10^9$ 2x ao dia, durante 8 semanas;</p>	<p>que tinham eczema, mas não tinham alergia à leite.</p> <p>3 estudos não mostraram efeitos significativos entre o grupo placebo e controle.</p> <p>O LGG isolado foi a intervenção mais eficaz para reduzir o eczema de crianças com APLV.</p>
Toh et al (2012)⁶ Revisão	APLV	2 ensaios clínicos	<p><i>L. casei</i> CRL431 and <i>B. lactis</i> Bb12 por 12 meses (estudo CAMEL)</p> <p><i>L. rhamnosus</i> and <i>B. lactis</i> 2×10^{10} 1x ao dia durante 12 semanas</p>	Nos estudos escolhidos pelos autores não houve indução de tolerância nem melhora dos índices de SCORAD. Como os desfechos e as cepas eram diversos, não foi possível estabelecer uma conclusão.
Isolauri et al (2012)¹⁴ Revisão	Eczema associado à APLV	12 ensaios clínicos	FEH com LGG (não especifica idade das crianças, dose e tempo de suplementação)	Melhora dos índices de SCORAD, principalmente em crianças com APLV não IgE mediada, mas também com efeito importante em crianças com APLV IgE mediada.

Fonte: Autores (2019)

Vanderhoof (2008) ¹⁵	Eczema associado à APLV	1 ensaio clínico	FEH com LGG (não específica idade das crianças, dose e tempo de suplementação)	Houve indução de tolerância em crianças APLV
Tan-Lin e Esteban-Ipac (2018) ¹⁶ Metanálise	APLV	9 ensaios clínicos randomizados	FEH com LGG (doses entre 1×10^6 cfu/g e 5×10^8 cfu/g) FEH com Lactobacillus Casei CRL431 + Bifidobacterium lactis Bb12 1×10^7 cfu/g	Há moderada evidência de que a suplementação com probióticos é eficaz no alívio dos sintomas e na indução de tolerância.

APLV: alergia à proteína do leite de vaca; TPO: teste de provocação oral; FEH: fórmula extensamente hidrolisada; LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; Cfu: unidades formadoras de colônia; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; T: grupo tratamento;

Frisa-se que os estudos da tabela 3 foram incluídos por atenderem os critérios supracitados. Apesar disso, verificou-se que duas revisões^{13,6} e uma metanálise¹⁶ apresentaram ensaios clínicos também analisados neste manuscrito. Dos estudos reunidos nesta revisão apenas um⁹ constava na metanálise; enquanto que nas revisões de Savilahti et al¹³ e Toh et al⁶ encontrou-se um⁸ em ambos.

Em relação ao efeito da suplementação com probióticos no alívio dos sintomas, todos os estudos avaliaram apenas crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Nos ensaios clínicos incluídos, todas as crianças tinham diagnóstico de APLV pelo Teste de Provocação Oral (TPO), teste considerado padrão ouro¹⁷. As revisões nem sempre informavam se as crianças haviam sido diagnosticadas clinicamente ou através do TPO. Em todos os estudos com grupo teste e grupo controle os lactentes usavam fórmula extensamente hidrolisada (FEH), indicada para crianças alérgicas à proteína do leite de vaca cuja reação não seja de anafilaxia e que não são amamentadas⁴.

Dos artigos que tratam da redução de sintomas, apenas uma revisão cita um estudo em que se avaliou alívio de sintomas gastrointestinais. Todos os outros avaliaram o eczema atópico relacionado à APLV. Para ter maior uniformidade e objetividade nessa avaliação, utilizaram o Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), um escore matemático que inclui extensão, gravidade das lesões e sintomas subjetivos, como prurido e dificuldade para dormir¹⁸.

Em um ensaio clínico cujo objetivo foi o de verificar se o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) era eficaz para tratar a alergia alimentar através da diminuição da inflamação intestinal, Majamaa e Isolauri (1997)⁸ recrutaram lactentes com eczema e APLV e administraram LGG durante um mês. Para avaliar o grau de inflamação das crianças foram medidos marcadores séricos e fecais. A colonização pelo LGG foi verificada através de amostras fecais. O estudo foi realizado em duas fases. Na primeira participaram 31 crianças entre 2,5 a 15,7 meses em uso de FEH. Todos apresentavam eczema atópico e TPO positivo para APLV; 6 lactentes além do eczema apresentavam sintomas gastrointestinais (vômitos e diarreia); 26 tinham história familiar de parentes de primeiro grau alérgicos. Todas as crianças desse grupo fizeram dieta de eliminação de leite e derivados e foram randomizadas para receber FEH (n=16) ou FEH com LGG 5×10^8 cfu/g (n=15) durante um mês, quando foram avaliadas em relação ao eczema através do SCORAD. Depois, as crianças receberam FEH por mais um mês, quando foram reavaliadas pelo mesmo médico. O grupo tratamento apresentou melhora do eczema ao final do primeiro mês, o que não foi observado no grupo controle (p=0.008).

Na reavaliação após os dois meses, os dois grupos reduziram os índices no SCORAD. Para a segunda fase do estudo foram recrutados 10 lactentes em aleitamento materno com idades entre 0,6 a 8,5 meses e eczema atópico com TPO positivo. Todas as crianças tinham história familiar de alergias. Seis dessas crianças também tinham sintomas gastrointestinais. As mães fizeram dieta de restrição de leite e derivados e suplementação com LGG 2×10^{10} duas vezes ao dia durante um mês. Houve diminuição do SCORAD em todos os lactentes, comparando-se pré e pós intervenção (p=0.007). Contudo, não é possível assegurar que a melhora do eczema foi resultado da suplementação com probióticos, já que não houve grupo controle para comparar os desfechos.

Várias revisões que tratam do eczema atópico (tabela 3) apresentaram resultados semelhantes em crianças com eczema e APLV. Na revisão conduzida por Savilahti et al (2009)¹³ foram analisados nove ensaios clínicos, com análises de subgrupo para crianças com eczema e APLV confirmada por TPO. Em seis estudos (n=442) houve melhora mais rápida do eczema nos grupos teste, mas, em reavaliação

posterior aos seis meses, tanto o grupo teste quanto o grupo controle tinham melhorado do eczema, de acordo com o SCORAD. Cinco desses estudos avaliaram crianças de 1 mês a 2 anos; um deles avaliou crianças de 1 a 13 anos. As cepas e doses utilizadas variaram muito entre os estudos (ver Tabela 3). Destacamos a melhora observada no grupo tratamento que recebeu LGG 5×10^{10} em conjunto com FEH, que não foi observada no grupo tratamento com a mistura de cepas LGG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve*, *Propionibacterium freudenreichii* 1×10^9 com FEH, o que pode indicar a superioridade do LGG isolado para tratar crianças com eczema relacionado a alergia ao leite de vaca. Três estudos (n=197), que avaliaram crianças com idades entre um e 55 meses, testaram LGG e placebo, mas não encontraram diferença significativa no curso do eczema. Contudo, em um subgrupo teste com alergia ao leite de vaca, suplementado com *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis*, houve melhora mais rápida do eczema.

Toh et al (2012)⁶ e Vanderhof (2008)¹⁵ trazem em suas revisões sobre alergias apenas um ensaio clínico em tratamento de alergias alimentares, analisado anteriormente por Savilahti (2009)¹³, não especificam tempo de suplementação, dose ou características da amostra.

Isolauri et al (2012)¹⁴ fazem uma revisão dos mecanismos de colonização da microbiota intestinal do nascimento à vida adulta, correlacionando com estudos de prevenção e tratamento de eczema e alergia alimentar. No tópico tratamento, são avaliados 12 ensaios clínicos, sem especificar se são randomizados. O desfecho de interesse é alívio do eczema, com análises de subgrupo de crianças com eczema e APLV, sem especificar se a alergia foi confirmada por TPO ou se foi diagnosticada clinicamente. Em todos os estudos houve melhora do eczema avaliado através do SCORAD, com a suplementação de FEH adicionada de LGG em dose não especificada, principalmente naquelas com APLV não mediada por IgE.

Na metanálise realizada por Tan-Lin e Esteban-Ipac (2018)¹⁶, foram analisados nove ensaios clínicos randomizados cujo desfecho de interesse era melhora dos sintomas e/ou indução de tolerância de crianças com APLV (maioria confirmado por TPO, mas alguns apenas diagnóstico clínico). Dos cinco estudos que avaliaram

melhora do eczema atópico, dois foram combinados e a diferença média foi igual a -1.3 (95% CI $-3.88, 1.28$) com z-score de 0.99 ($p= 0.32$). Os dados não eram significativamente heterogêneos. Apesar dos dados serem favoráveis à eficácia da suplementação para melhora do eczema, o intervalo de confiança é amplo e inclui a linha de não efeito no *forest plot*. Como a maioria dos estudos não foram combinados, esses resultados isolados têm pouca relevância para a tomada de decisão na prática clínica.

Na revisão de Crovesy, Gonçalves e Trigo (2017)¹² é citado um ensaio clínico randomizado com 60 lactentes entre 3 e 12 meses de idade que fizeram suplementação de 1×10^9 cfu de *B. animalis subsp. lactis* BB-12 e 1×10^8 cfu de *Streptococcus thermophilus* TH-4 durante 8 semanas. Todas as crianças fizeram dieta de eliminação de leite e derivados e uso de FEH. O grupo teste apresentou maior alívio dos sintomas gastrointestinais (cólica e constipação). No estudo Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli study group (CAMEL) de Hol et al (2008)⁹ foram incluídos 119 lactentes em uso de FEH com menos de 6 meses e APLV confirmada pelo TPO. Os lactentes foram randomizados em bloco de acordo com a idade de inclusão no estudo (menor ou maior que 20 semanas), peso ao nascer (maior ou menor que 2.500g) e história familiar de atopia (presente/ausente). O grupo tratamento ($n=59$) recebeu FEH com *Lactobacillus casei* CRL431 e *Bifidobacterium lactis* Bb12 10^7 cfu/g e o grupo controle ($n=60$) apenas FEH.

Foram realizadas visitas de avaliação na randomização, aos 6 meses e aos 12 meses. A avaliação consistiu de TPO seguida de entrevista estruturada de sintomas alérgicos, efeitos adversos da suplementação e outras condições associadas (frequência à creche, convívio com fumantes, presença de bichos de estimação em casa). O estado da pele foi avaliado de acordo com o SCORAD. Na avaliação aos 6 meses do grupo tratamento ($n=55$) 31 se tornaram tolerantes; do grupo placebo ($n=56$), 30 se tornaram tolerantes (diferença de 2%, $p=0.92$). Nessa fase do estudo houve 8 perdas amostrais. Aos 12 meses, do grupo tratamento ($n=23$) 11 crianças se tornaram tolerantes.

Do grupo controle ($n=25$), 15 adquiriram tolerância. Houve perda amostral de 5 sujeitos. A tolerância cumulativa aos 12 meses foi de 81% no grupo controle e 77%

no grupo tratamento ($p=0.95$; OR 1.1). Os dados mostram que a suplementação com essa mistura de cepas não foi eficaz em induzir tolerância em lactentes com APLV em uso de FEH, mesmo com evidência de colonização intestinal pelas amostras fecais obtidas no decorrer do estudo. Apesar do alívio de sintomas não ter sido considerado um desfecho primário do estudo, os índices de SCORAD foram avaliados entre os grupos e não foi encontrada diferença significativa entre eles ($p=0.14$).

No ensaio clínico de Canani et al (2011)¹⁰ foram selecionados 80 lactentes de até 12 meses com APLV confirmada pelo TPO. Todos haviam iniciado dieta de exclusão. Foram randomizados em dois grupos: FEH (Nutramigen, Mead Johnson) e FEH com LGG 1×10^6 (Nutramigen LGG, Mead Johnson), com o objetivo de verificar se a suplementação com LGG acelera a indução de tolerância, avaliada aos 6 e 12 meses com TPO. A randomização dos lactentes considerou sexo, idade, peso, aleitamento materno, APLV mediada por IgE, sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais e sintomas cutâneos. Na análise dos resultados os autores subdividiram os grupos em IgE mediados e não mediados. No TPO aos 6 meses, no subgrupo IgE mediado houve indução de tolerância em 2 crianças que faziam suplementação com LGG versus nenhuma com FEH ($p=0.171$) e no subgrupo IgE não mediado houve indução de tolerância em 16 crianças com uso de LGG versus 6 crianças só com FEH ($p=0.017$). Na reavaliação com TPO aos 12 meses, no subgrupo IgE mediado 5 crianças suplementadas com LGG adquiriram tolerância versus uma com FEH ($p=0.046$). No subgrupo não IgE mediado, 15 crianças que usaram FEH com LGG adquiriram tolerância versus 8 que usaram apenas FEH ($p=0.006$). Houve perda amostral de 7 sujeitos. Ao final do estudo, 38 crianças do grupo intervenção adquiriram tolerância versus 15 do grupo controle. Esse estudo demonstra que o LGG em associação com FEH foi eficaz em acelerar a indução de tolerância em comparação com apenas FEH, principalmente em crianças não IgE mediadas (com sintomas gastrointestinais).

Em outro ensaio clínico, Canani et al (2017)¹¹ recrutaram 220 lactentes com idade entre 1 a 12 meses com APLV IgE mediada confirmada por TPO. Todos fizeram dieta de exclusão e foram randomizados para receber ou FEH (Nutramigen, Mead Johnson) ou FEH com LGG 1×10^6 (Nutramigen LGG, Mead Johnson). O tempo total de estudo foi de 36 meses, com avaliação de indução de tolerância aos 12, 24 e 36 meses

através de TPO. A diferença de risco absoluto para indução de tolerância do grupo teste versus grupo controle reportado pelo estudo aos 12 meses foi de 0.20 (95% CI, 0.05-0.35; $p < 0.01$); aos 24 meses, 0.24 (95% CI, 0.08-0.41; $p < 0.01$); e, aos 36 meses, 0.27 (95% CI, 0.11-0.43; $p < 0.001$).

A metanálise de Tan-Lim e Esteban-Ipac (2018)¹⁶, combinou quatro estudos que reportaram indução de tolerância. Os resultados foram risco relativo de 0.58 (95% CI 0.34, 1.00) com z-score de 1.98 ($p = 0.05$). Novamente, apesar do resultado favorável aos probióticos, o intervalo de confiança é amplo e inclui a linha do não efeito *no forest plot*. No entanto, dos estudos selecionados pelas autoras, um era o CAMEL, que utilizou uma mistura de cepas e não observou indução de tolerância, conforme descrito anteriormente. Os outros três estudos que observaram indução de tolerância e utilizaram uma cepa específica (LGG). Isso pode ser visto na própria metanálise quando as autoras combinaram os dados de estudos que utilizaram apenas LGG versus estudos que utilizaram uma mistura de cepas (risco relativo de 0.41 [95% CI 0.28 a 0.62] $p < 0.001$).

Em relação aos efeitos adversos dos probióticos, a suplementação de probióticos viáveis para lactentes parece ser segura; em nenhum estudo analisado houve relato de efeitos adversos importantes, mas há relato de efeitos adversos importantes em um estudo com crianças com eczema e APLV em que foi administrado LGG viável com FEH e LGG inativado pelo calor. O estudo piloto foi encerrado abruptamente porque as crianças que foram suplementadas com o LGG inativado pelo calor desenvolveram diarreia persistente. Uma hipótese provável é que a desnaturação dos peptídeos da parede das bactérias modifica o efeito imunomodulatório dos probióticos¹⁹.

Lerner et al (2019)²⁰ revisam estudos indicando que os probióticos não são completamente inofensivos. O *Lactobacillus rhamnosus* é um dos probióticos em que se observou transferência horizontal de genes, e não se sabe se isso pode contribuir para resistência a antimicrobianos, além de relato de casos de acidose láctica induzida por probióticos. Seu uso em lactentes deve ser feito com cautela e não deve ser utilizado em pessoas com imunodeficiência; um dos problemas é que não se sabe qual a dose

mínima eficaz e qual a dose mínima segura, apesar das doses citadas nos estudos aparentemente serem seguras. Há estudos, ainda sem resultados conclusivos, avaliando doses eficazes em diferentes idades^{21,22}.

Há evidências escassas de que o uso de FEH com LGG, em doses de 1×10^6 a 5×10^8 cfu/g, é eficaz tanto em acelerar a melhora do eczema atópico, como em induzir tolerância em crianças na faixa de idade de 1 mês a 3 anos que não tenham reações anafiláticas ao leite de vaca. Outros estudos com amostras maiores devem ser realizados antes de incluir os probióticos na prática clínica, inclusive para avaliar melhor seu perfil de segurança.

A principal limitação dessa revisão é o número pequeno de ensaios clínicos avaliados. O critério de exclusão da língua publicada do artigo não nos permitiu avaliar ensaios clínicos em russo e italiano que poderiam ter enriquecido a discussão, até porque avaliavam a melhora de outros sintomas que não apenas o eczema. Por outro lado, há um número considerável de revisões que pouco auxiliam a tomada de decisão na clínica porque, ao discutir alergias em geral, dispõem de apenas um parágrafo comparado um ou dois estudos sobre alergia alimentar.

Conclusões

O resultado dessa revisão aponta a necessidade de mais ensaios clínicos, com amostras maiores. É igualmente necessário que se estude dose eficaz nas diferentes idades, além de mais estudos comparativos entre mistura de cepas e LGG. É importante que a suplementação com probióticos para lactentes com alergias alimentares que mamam ao seio também seja testada. Não foi encontrado um único estudo com desenho adequado para essa população. Sabe-se que o aleitamento materno até os dois anos de idade previne uma série de doenças, inclusive alergias²³. Tampouco há estudos que avaliem o uso de probióticos para tratar crianças com alergias alimentares múltiplas, com reações anafiláticas e com alergias a outros alimentos (ovo, trigo, peixe, oleaginosas, crustáceos), a não ser com seu uso combinado em imunoterapia²⁴.

Referências

1. Boyce JA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition Research* [Internet]. 2011 [cited 2020 May 20]; 31:61-75. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531711000029?via%3Dihub#!>.
2. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H.A., Sicherer S.H., Kliegman R.M., Stanton B.F., St Geme J.W., Schor N.F. Food allergy and adverse reactions to foods. *Nelson textbook of pediatrics 20th edition*, Elsevier, Philadelphia (2016), pp. 1137-1143 apud Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 21]; 11(1):25. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez18.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1939455118301819#bib0015>.
3. Solé D, et al. Consenso Brasileiro sobre alergia alimentar: Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de asma, alergia e imunologia* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 21]; 2:7-38. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393>. Disponível em:
<https://www.sbp.com.br/flip/consenso-alergia-alimentar-parte-01/#zoom=z>.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV). Relatório de Recomendação, Brasília, 2017. Disponível em
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_APLV_CP68_2017.pdf
5. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [Internet]. 2001 May 01 [cited 2020 May 21];1-11. Disponível em:
https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
6. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2020 May

- 21]; 3:171. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00171/full>
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem* [Internet]. 2008 [cited 2020 May 21]; 17(4):758-764. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>.
 8. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 1997 Feb 01 [cited 2020 May 21]; 99(2):179-185. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2897%2970093-9>
 9. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 [cited 2020 May 21]; 121(6):1448-1454. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.018. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2808%2900602-7>. Acesso em: 20 maio 2020.
 10. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 21]; 129(2):580-582. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2811%2901569-7>
 11. Canani, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 21]; 139(6): 1906-1913. Disponível em [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)32487-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)32487-3/fulltext)
 12. Crovesy L, Gonçalves DC, Trigo EL. Probiotics in allergy treatment: a literature review. *Rev Esp Nutr Hum Diet* [Internet]. 2017 Set [citado 2020 maio 21]; 21(3): 293-299. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452017000300011&lng=es.
 13. Savilahti E, Kukkonen K, Kuitunen M. Probiotics in the treatment and prevention of allergy in children. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2009 [cited 2020 May 21];2(5):69-76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651021/pdf/1939-4551-2-5-69.pdf>

14. Isolauri E, Rautava S, Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 21]; 41(4):747-762. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez18.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S088985531200101X>.
15. Vanderhoof JA. Probiotics in Allergy Management. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2008 [cited 2020 May 21]; 47:38-40. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2008/11002/Probiotics_in_Allergy_Management.2.aspx
16. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 21]; 11(1):25. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez18.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1939455118301819#bib0015>.
17. Solé D, et al. Consenso Brasileiro sobre alergia alimentar. Parte 2: Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de asma, alergia e imunologia* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 21]; 2(1):39-82. Disponível em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/aaai_vol_2_n_01_a05_7_.pdf.
18. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* [Internet]. 1993 [cited 2020 May 21]; 186(1):23-31. doi:10.1159/000247298. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435513?dopt=Abstract>.
19. Kirjavainen, PV, Salminen, SJ, Isolauri E. Probiotic Bacteria in the Management of Atopic Disease: Underscoring the Importance of Viability. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. Feb 2003 [cited 2020 May 21]; 36(2): 223-227. Disponível em https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2003/02000/Probiotic_Bacteria_in_the_Management_of_Atopic.12.aspx
20. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really?. *Microorganisms* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 21]; 7(4):104. doi:10.3390/microorganisms7040104. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517882/>
21. Awasthi S, Wilken R, Patel F, et al. Dietary supplementation with *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* (B. *infantis*) in healthy breastfed infants: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2016

[cited 2020 May 21]; 17(1):340. Disponível em
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957407/>

22. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 21]; 8(2):143- 151. doi:10.3920/BM2016.0140. Disponível em:
<https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2016.0140>.
23. Victora C, et al. Amamentação no século 21: epidemiologia, mecanismos e efeitos ao longo da vida. Tradução de artigo original em Inglês: Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 21]; 387:1-24. Disponível em
<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v25n1/Amamentacao1.pdf>
24. Tang, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*[Internet]. 2015 [cited 2020 May 21]; 135(3):737-744. Disponível em:
[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)01737-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)01737-0/fulltext)

Submetido em 25/11/20
Aprovado em 20/08/21