

# PROBIÓTICOS PARA PREVENÇÃO DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO

PROBIOTICS FOR PREVENTION OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PRETERM INFANTS



Miguel Correia<sup>1,2</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>3,4</sup>, Maria Teresa Neto<sup>1,2,5</sup>, Gonçalo Cordeiro Ferreira<sup>1,2</sup>

1. Área de Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE

2. Faculdade de Ciências Médicas/Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Lisboa

4. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa

5. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Hospital de Dona Estefânia, CHLC, EPE

*Acta Pediatr Port* 2014;45:341-343

## INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante (ECN) é a doença gastrointestinal adquirida mais grave nos recém-nascidos pré-termo<sup>1</sup>. A patogénese não está esclarecida, mas admite-se uma etiologia multifactorial<sup>2</sup>. Dada a elevada morbilidade e mortalidade associadas são necessárias estratégias preventivas<sup>3,4</sup>. Os probióticos administrados por via entérica podem ter um papel na redução da incidência da ECN e morbilidade associada, por prevenção de translocação bacteriana, competição com bactérias patogénicas e estimulação da resposta imunitária<sup>5</sup>.

## OBJETIVOS

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados da revisão Cochrane, cujo objetivo foi comparar a eficácia e segurança da administração profilática de probióticos entéricos *versus* placebo / não tratamento para a prevenção de ECN e/ou sépsis no recém-nascido pré-termo<sup>6</sup>.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática incluiu ensaios clínicos aleatorizados e controlados que compararam a administração entérica de probióticos por mais de sete dias, sem restrição de composição ou dose, com placebo / nenhum tratamento, em recém-nascidos pré-termo (< 37 semanas) e/ou peso à nascença < 2500 gramas.

Os *outcomes* primários definidos *à priori* foram: ocorrência de ECN grave ( $\geq$  estadio II dos critérios modificados de Bell<sup>7</sup>), sépsis nosocomial (definida como isolamento bacteriano em hemocultura ou cultura do líquido cefalorraquidiano colhida após cinco dias de vida) e mortalidade (global e associada à ECN). Os *outcomes* secundários foram: ocorrência de ECN em qualquer estadio, infeção sistémica devido aos probióticos, duração da

nutrição parentérica (dias), tempo até nutrição entérica exclusiva (dias), duração do internamento (dias), ganho ponderal e sequelas de neurodesenvolvimento (paralisia cerebral, défice cognitivo, surdez e cegueira aos 18 meses ou mais tardiamente).

A revisão usou metodologia padrão das revisões Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos (até outubro de 2013), avaliação do risco de viés dos estudos e metanálise de efeitos fixos com diferentes medidas de efeito: risco relativo (RR), diferenças de risco absoluto (RD) e número necessário tratar (NNT) para variáveis dicotómicas; diferença média (MD) para as variáveis contínuas. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%). Avaliou-se a heterogeneidade dos resultados pela estatística  $I^2$ . Foram efetuadas análises de subgrupos do efeito dos probióticos nas seguintes populações ou intervenções: muito baixo peso (MBP), extremo baixo peso (EBP), diferentes espécies de probióticos e diferentes duração e tempo de início da terapêutica.

## RESULTADOS

Foram analisados 28 ensaios que compararam 2761 recém-nascidos pré-termo tratados com probióticos com 2768 pré-termo controlo. Os ensaios incluídos apresentam uma grande variabilidade nos critérios de inclusão (idade gestacional e peso à nascença), proporção de ECN nos grupos controlo (0 - 16,7%), formulação dos probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardi* e misturas de dois ou mais probióticos), tempo de início (menos de 48 horas de vida, mais de 48 horas de vida, com a primeira refeição e na primeira semana de vida) e duração do tratamento (quatro a seis semanas e mais de seis semanas).

Na Tabela 1 são apresentados os resultados para os *outcomes* primários.

Em comparação com o grupo controlo, a utilização de probióticos reduziu significativamente o risco de ECN

grave (RR 0,43; IC95% [0,33, 0,56]), de mortalidade global (RR 0,65; IC95% [0,52, 0,81]) e de mortalidade associada a ECN (RR 0,39; IC95% [0,18, 0,82]). O NNT para prevenir um caso de ECN grave foi de 30. O seu uso também reduziu significativamente o tempo de internamento (MD -3,71 dias; IC95% [-4,32, -3,11]) e tempo até nutrição entérica exclusiva (MD -1,32 dias; IC95% [-1,48, -1,17]). Não houve um efeito significativo na incidência de sépsis nosocomial, duração da nutrição parentérica, ganho ponderal ou sequelas do neurodesenvolvimento. Na análise de sensibilidade restrita aos grupos com MBP manteve-se o efeito dos probióticos na redução da incidência de ECN grave, mortalidade global e associada a ECN. Apenas dois estudos reportaram resultados com EBP, não tendo sido demonstrado efeito significativo do uso dos probióticos. A análise de subgrupos por espécie de probióticos revelou que tanto a administração de *Lactobacillus* (quatro estudos) como de uma mistura de probióticos (nove estudos) reduziram significativamente a incidência de ECN (RR 0,45; IC95% [0,27, 0,75] e RR 0,37; IC95% [0,25, 0,54], respetivamente). Apenas a administração de uma mistura de probióticos reduziu significativamente a mortalidade (RR 0,62; IC95% [0,47, 0,81]). Nos estudos que usaram uma mistura de probióticos, as espécies mais usadas foram *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium infantis*. Dezas seis estudos reportaram o tempo de início do probiótico, sendo que a maioria iniciou a profilaxia na primeira semana de vida. Nove estudos que começaram o probiótico aquando da primeira alimentação entérica, mostraram redução na incidência de ECN (RR 0,44; IC95% [0,30, 0,65]) e na mortalidade (RR 0,41; IC95% [0,26, 0,63]). A administração durante quatro a seis semanas reduziu significativamente a incidência de ECN (RR 0,26; IC95% [0,13, 0,52]), mas não reduziu significativamente a mor-

talidade. A administração por mais de seis semanas ou até à data da alta reduziu significativamente a incidência de ECN (RR 0,53; IC95% [0,37, 0,75]) e a mortalidade (RR 0,65; IC95% [0,49, 0,87]).

Nenhum dos ensaios reportou infeções sistémicas causadas pelos probióticos administrados.

## CONCLUSÕES

Os autores da revisão concluem que a suplementação entérica com probióticos previne a ocorrência de ECN grave e diminui a mortalidade nos recém-nascidos pré-termo. Consideram que a evidência é muito forte para sugerir uma mudança na prática clínica no pré-termo de MBP, havendo dados insuficientes sobre os riscos e benefícios nos de EBP.

## COMENTÁRIOS

A presente revisão da Cochrane representa a melhor evidência disponível até agora sobre o uso de probióticos na prevenção da ECN nos recém-nascidos pré-termo. Trata-se de uma atualização de uma revisão anterior<sup>8</sup> e os seus resultados estão de acordo com antigas metanálises<sup>9,10</sup> e estudos observacionais posteriores<sup>11,12</sup>, que sugerem que a administração entérica de probióticos está associada a uma redução significativa da incidência de ECN grave e da mortalidade (global e associada à ECN) e facilita a nutrição entérica exclusiva. A magnitude do efeito e a robustez da evidência têm levado a que vários especialistas comparem o efeito dos probióticos ao de intervenções bem estabelecidas na

Tabela 1. Outcomes para o grupo dos probióticos versus grupo controlo

População	Outcome	Número estudos	Número participantes	Magnitude do efeito (RR [IC95%])
Todos os doentes	Ocorrência de ECN grave	20	5529	0,43 [0,33, 0,56]*
	Sépsis nosocomial	19	5338	0,91 [0,80, 1,03]
	Mortalidade (global)	17	5112	0,65 [0,52, 0,81]*
Muito baixo peso (< 1500 g)	Ocorrência de ECN grave	17	4914	0,41 [0,31, 0,56]*
	Sépsis nosocomial	16	5154	0,92 [0,81, 1,04]
	Mortalidade (global)	17	5303	0,66 [0,53, 0,82]*
Extremo baixo peso (< 1000 g)	Ocorrência de ECN grave	2	575	0,76 [0,37, 1,58]
	Sépsis nosocomial	2	1200	0,82 [0,63, 1,06]
	Mortalidade (global)	2	1199	0,94 [0,58, 1,53]

ECN grave, enterocolite necrosante estadio >II nos critérios de Bell modificados<sup>7</sup>; RR, risco relativo.  
\* Resultados estatisticamente significativos.

neonatologia, como o uso de surfatante ou a corticoterapia pré-natal<sup>13,14</sup>. Os resultados são consistentes no grupo de MBP, mas no grupo de EBP não atingiram significância estatística. Neste grupo existem apenas dados de dois estudos com um reduzido número de participantes.

A maior limitação desta revisão advém da grande variabilidade no tempo de início, duração e composição dos probióticos nos estudos incluídos. O efeito protetor foi maior quando foram administrados vários probióticos aquando da primeira alimentação entérica e por um período de pelo menos seis semanas. Estudos futuros devem centrar-se na identificação do probiótico mais eficaz e do regime (dose, frequência e duração) mais adequado.

A incerteza sobre a segurança do uso dos probióticos num grupo de doentes fisiologicamente imunodeprimidos tem sido um dos maiores fatores dissuasores do seu uso. Porém, esta revisão, assim como os estudos observacionais posteriores, com amostras maiores, mais heterogêneas e em condições mais próximas da vida real, não identificaram infeções sistémicas causadas pelos probióticos<sup>11,12</sup>. No entanto, um artigo recente em que é reportada a emergência de uma estirpe de *Enterococcus* resistente à vancomicina, levanta esta preocupação que merece melhor esclarecimento no futuro<sup>15</sup>.

Face à presente evidência, não é o uso de probióticos nos recém-nascidos pré-termo que está em causa,

mas sim a sua implementação. É importante que o enquadramento regulatório dos probióticos no mercado para esta indicação seja feito como medicamento, assegurando que, quer a qualidade de produção, quer a demonstração da eficácia e da segurança são devidamente asseguradas e avaliadas no seu desenvolvimento. Quaisquer recomendações para a prática clínica nesta área devem assegurar a qualidade e monitorização dos probióticos usados e não extrapolar dados entre formulações. Seria igualmente benéfico congregar esforços para uniformizar as metodologias de estudos futuros.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### CORRESPONDÊNCIA

Miguel Correia  
miguelfragatacorreia@gmail.com

**Recebido:** 21/10/2014

**Aceite:** 28/10/2014

#### REFERÊNCIAS

- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:449-459.
- Huda S, Chaudhery S, Ibrahim H, Pramanik A. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical challenges, pathophysiology and management. *Pathophysiology* 2014;21:3-12.
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-1283.
- Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:342-349.
- Panigrahi P. Probiotics and prebiotics in neonatal necrotizing enterocolitis: New opportunities for translational research. *Pathophysiology* 2014;21:35-46.
- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD005496.pub4. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub4>
- Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of disease. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:243-288.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD005496. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub3>
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-930.
- Mihatsch WA, Braegger CB, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31:6-15.
- Balain M, Oddie S, Banait S, Embleton N, Sesham R, Clarke P. PC.99 PINC UK (Probiotics in Neonatal collaboration UK). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:A1:A70.
- Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2014;164:980-985.
- Ofek Shlomai N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? *Neonatology* 2014;105:64-70.
- Tarnow-Mordi W, Soll RF. Probiotic supplementation in preterm infants: it is time to change practice. *J Pediatr* 2014;164:959-960.
- Topcuoglu S, Gursoy T, Ovali F, Serce O, Karatekin G. A new risk factor for neonatal vancomycin resistant *Enterococcus* colonisation: bacterial probiotics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;28:1-10.