

# Prebióticos e probióticos nas fórmulas infantis: o que temos de evidência?

*Prebiotics and probiotics in infant formula: what is the evidence?*

Matias Epifanio<sup>1</sup>

## RESUMO

Esta revisão objetiva descrever as evidências publicadas sobre os benefícios clínicos do acréscimo de prebióticos e/ou probióticos nas fórmulas infantis.

As comunidades microbianas que habitam as diversas superfícies e mucosas do homem representam os ecossistemas mais complexos e menos controlados que se conhecem. Nossa microbiota intestinal cumpre várias funções importantes, entre elas a moderação da tolerância imunológica frente a antígenos provenientes da alimentação.

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo, já os prebióticos são ingredientes nutricionais não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e a atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde do seu hospedeiro. Nos últimos anos têm sido publicados inúmeros trabalhos científicos demonstrando a sua utilidade em diferentes situações clínicas. O uso de prebióticos e/ou probióticos nas fórmulas infantis é de destacada relevância, dado a abrangência das fórmulas nas crianças e seu possível efeito benéfico clínico.

Os dados científicos atualmente disponíveis sugerem que a administração de fórmula suplementada com prebióticos e/ou probióticos, para lactentes saudáveis não causa preocupações de segurança em matéria de crescimento ou outros efeitos adversos. Há falta de dados sobre os efeitos benéficos clínicos em longo prazo da administração de fórmula suplementada com probióticos e/ou prebióticos. Portanto as evidências atuais não recomendam a utilização de rotina de fórmula suplementada com prebióticos e/ou probióticos em lactentes.

Há estudos em curso que provavelmente irão demonstrar em breve o real benefício na prática clínica dos probióticos e/ou prebióticos nas fórmulas infantis, já que ambos produtos estão presentes no leite materno, considerado o “padrão ouro”.

*Descritores:* Probióticos, prebióticos, pediatria, nutrição, fórmulas infantis.

## ABSTRACT

In this review I will briefly discuss the published evidence on the use and the addition of prebiotics or probiotics in infant formulas.

The microbial communities that inhabit the various surfaces and mucous membranes of man represent more controlled and less known complex ecosystems. Our intestinal flora fulfills several important functions, including the moderation of immune tolerance against antigens from the diet.

Probiotics are living microorganisms that improve the intestinal microbial balance producing beneficial effects on the individual's health. In recent years, numerous scientific papers on its use in different clinical situations have been published. The use of probiotics and prebiotics in infant formulas is of outstanding importance, given the scope of the formulas in children and its possible beneficial clinical effect.

The scientific data currently available suggests that administration of formula supplemented with prebiotics or probiotics and for healthy infants does not cause safety concerns regarding growth and adverse effects. There is a lack of data on the beneficial effects of long-term administration of formula supplemented with prebiotics and or probióticos. So do not recommend routine use of formula supplemented with prebiotics or probiotics in infants.

There are ongoing studies that are likely to soon demonstrate a real benefit in clinical practice of probiotics and prebiotics in infant formulas, since both products are present in breast milk, considered “gold standard”.

*Keywords:* Probiotics, prebiotics, pediatrics, nutrition, infant formula.

1. Gastroenterologista e Nutrólogo Infantil pela SBP. Professor da Faculdade de Medicina, PUCRS. Professor da Faculdade de Medicina UNISC. Doutor em Pediatria pelo programa de Pós-graduação em Saúde da Criança, PUCRS.

Como citar este artigo: Epifanio M. Prebióticos e probióticos nas fórmulas infantis: o que temos de evidência? Bol Cient Pediatr. 2012;01(1):8-12.

Artigo submetido em 03.04.12, aceito em 04.06.12.

## Introdução

Em 1907, Elie Metchnikoff, cientista russo, prêmio Nobel e professor no Instituto Pasteur em Paris, postulou que as bactérias acidoláticas ofereciam benefícios de saúde, capazes de promover a longevidade. Ele observou a longa vida de camponeses búlgaros que consumiram alimentos lácteos fermentados. Sugeriu que “a dependência dos micróbios intestinais sobre a comida faz com que seja possível adotar medidas para modificar a flora em nossos corpos, para substituir os micróbios prejudiciais por micróbios úteis”. Segundo o cientista, “lactobacilos podem *neutralizar* os efeitos de *putrefação* do metabolismo gastrointestinal”<sup>1</sup>.

As comunidades microbianas que habitam as diversas superfícies e mucosas do homem representam, com o hospedeiro que as alojam, os ecossistemas mais complexos e menos controlados que se conhecem. Essas populações microbianas são particularmente abundantes nas últimas porções do trato digestório, onde apresentam níveis populacionais elevados ( $10^{14}$  células viáveis/g de conteúdo) e de uma extrema variedade (400-600 espécies diferentes num único indivíduo). Um adulto possui um trilhão de bactérias no intestino, ou seja, 10 a 100 vezes mais bactérias do que suas próprias células humanas. As bactérias são necessárias para o desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino. Muitas vezes, é ignorado o fato de que o intestino contém 60-70% de todas as células imunológicas que um ser humano possui<sup>2</sup>. Pelo seu tamanho, essa biomassa pode ser considerada como um órgão ou organismo alojado no corpo humano, onde são desenvolvidas diversas funções benéficas para o hospedeiro, entre as quais podemos destacar: (a) a proteção ecológica, (b) a imune estimulação, e (c) a contribuição nutricional<sup>3</sup>.

O desenvolvimento de uma microflora intestinal normal é um processo gradual. No nascimento, o trato gastrointestinal humano é estéril, mas, em poucas horas, é colonizado por diferentes tipos de bactérias. A colonização bacteriana do intestino estéril neonatal começa imediatamente após o nascimento e é constituída predominantemente por bifidobactérias e lactobacilos<sup>4</sup>. Estas bactérias pioneiras modulam a expressão genética nas células hospedeiras epiteliais, criando um habitat favorável permanente para si e impedindo o crescimento de bactérias nocivas.

A maioria dos estudos relata que a flora de fezes dos lactentes difere em função do seu tipo de alimentação: aleitamento materno ou de fórmula infantil<sup>5</sup>. As fezes dos lactentes em aleitamento materno contêm predominantemente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, sendo quase

90% da flora total<sup>6</sup>. Em contraste, a flora de lactentes alimentados com fórmula é mais diversificada, contendo *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* e *Clostridia*<sup>6-8</sup>. As espécies de *Bifidobacterium* nas fezes de bebês em aleitamento materno diferem das dos lactentes alimentados com fórmula<sup>9</sup>. Vários fatores têm sido propostos como causas para que a flora fecal de bebês em aleitamento e com fórmula seja diferente. Entre estes fatores, estão: o menor teor e composição diferente de proteínas no leite humano; seu menor conteúdo de fósforo; a grande variedade de oligossacarídeos no leite humano; e numerosos mediadores humorais e celulares da função imunológica no leite de materno<sup>10</sup>.

## Definições

O termo “probiótico” foi introduzido em 1965, por Lilly e Stillwell, em contraste com a expressão antibiótico. Os probióticos foram definidos como fatores microbianamente derivados que estimulam o crescimento de outros organismos. Em 1989, Roy Fuller enfatizou a exigência de viabilidade para os probióticos e defendeu a ideia de que eles têm um efeito benéfico sobre o hospedeiro<sup>11</sup>.

**Probióticos:** microrganismos vivos, capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo. São obtidos através de suplemento oral ou produto alimentar que contenha suficiente número de microrganismos, com condições para alterar a microflora do hospedeiro<sup>13,14</sup>. Os probióticos mais estudados são as espécies de *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* GG), *Bifidobacterium* (*B. Lactis*), *Streptococcus* (*S. thermophilus*), assim como a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e alguns *E. coli* e espécies de *Bacillus*. Estas bactérias são fermentativas, anaeróbios obrigatórios ou facultativos, produtores de ácido láctico. Suas características biológicas inerentes permitem que eles predominem e prevaleçam em relação aos microrganismos patogênicos potenciais no trato digestivo humano. Desse modo, são geradas moléculas metabólicas de subprodutos que exercem efeito benéfico na regulação metabólica e imunológica. Entre essas moléculas, encontram-se os ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato<sup>15-17</sup>.

Recentes estudos mostram a presença de diferentes tipos de probióticos no leite humano, principalmente de bifidobactérias. A elucidação da origem e função destas bactérias na composição da flora intestinal do bebê é objeto de importantes pesquisas<sup>18-20</sup>.

**Prebióticos:** ingredientes nutricionais não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando se-

letivamente o crescimento e a atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde do seu hospedeiro<sup>12-14</sup>.

Os prebióticos agem intimamente relacionados aos probióticos; constituem o “alimento” das bactérias probióticas. O leite humano contém mais de 130 oligossacarídeos diferentes, a uma concentração de 15-23 g/L em colostro e 8-12 g/L no leite de transição e maduro<sup>10-21</sup>. De acordo com a Comissão Diretiva da União Europeia, publicado em 2006, sobre fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, podem ser voluntariamente adicionados frutooligosacarídeos (FOS) e galactooligosacarídeos (GOS), se o seu conteúdo não exceder 0,8 g/100 mL de uma combinação de 90% oligogalactosyl-lactose e 10% oligofructosyl-sacarose de alto peso molecular<sup>22</sup>.

### **Simbiótico: um produto que contém probióticos e prebióticos**

**Postbiótico:** um subproduto metabólico gerado por um microrganismo probiótico que influencia biologicamente nas funções do hospedeiro.

**Alimentos funcionais:** quaisquer alimentos modificados ou ingredientes alimentares que fornecem um benefício à saúde. Ele deve demonstrar o seu efeito em quantidades normalmente consumidas na dieta. Os benefícios podem incluir funções relevantes para melhorar a saúde e o bem-estar, bem como gerar a redução de risco de doença.

### **Evidências e recomendações**

Faz alguns anos que são comercializadas, em vários países, algumas fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, adicionadas com probióticos e/ou prebióticos. Em 2004, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), através de seu Comitê de Nutrição, publicou um texto no *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* (JPGN) sobre probióticos em produtos dietéticos e carboidratos não digeríveis, na dieta das crianças<sup>23-24</sup>.

Os benefícios potenciais e riscos, da adição de probióticos, prebióticos, ou ambos (simbióticos) nos produtos dietéticos para lactentes e crianças são de grande interesse mundial.

Alguns aspectos importantes são citados na literatura como críticos em relação ao uso do probióticos/prebióticos, nas fórmulas infantis. Eles são:

**a) Momento de uso:** a administração, muitas vezes, começa na primeira infância, no nascimento, quando a

microbiota intestinal não está totalmente estabelecida, e os fatores que influenciam a microbiota podem afetar permanentemente o desenvolvimento do ecossistema.

- b) Duração de uso:** a administração diária de tais produtos é muitas vezes prolongada (várias semanas ou meses).
- c) Forma de entrega:** ocorre sob a forma de uma matriz específica (fórmula infantil) que poderia ser a única fonte de alimentação de um lactante. Qual é sua biodisponibilidade?
- d) Tipo e concentração utilizada do probiótico ou prebiótico.** Quais seriam os mais indicados? Qual concentração?

Não podem ser utilizados resultados e artigos de revisão de estudos conduzidos sobre cepas específicas como evidência para avaliar os efeitos sobre a saúde de cepas que não foram estudadas. Os estudos que documentam a eficácia de cepas específicas em uma determinada dose não constituem evidência suficiente para avaliar os efeitos sobre a saúde em uma dose mais baixa<sup>11</sup>.

Um sem número de estudos relacionados com a utilização de probióticos/prebióticos, suplementando os produtos destinados a lactentes tem sido publicado nos recentes anos. Diante disso, e em conjunto com o interesse por parte dos cuidadores, profissionais de saúde e órgãos reguladores sobre os benefícios e riscos relacionados com tal suplementação, tanto a Academia Americana de Pediatria (AAP) quanto a ESPGHAN se posicionaram e fizeram uma revisão sistemática sobre o uso de probióticos/prebióticos<sup>15-25</sup>.

Em dezembro de 2010, a revista *Pediatrics* da AAP publicou as orientações para o uso clínico dos probióticos/prebióticos, em diferentes situações clínicas, e sua posição sobre estes produtos nas fórmulas infantis<sup>15</sup>. O Comitê de Nutrição da ESPGHAN publicou no JPGN, em fevereiro de 2011, uma revisão sistemática de evidências relacionadas com a segurança e com os efeitos sobre a saúde, da administração de fórmulas suplementadas com probióticos e/ou prebióticos, em comparação com fórmulas não suplementadas<sup>25</sup>.

Algumas conclusões destas principais publicações sobre probióticos são:

- Para crianças saudáveis, os dados científicos atualmente disponíveis sugerem que a administração de fórmula suplementada com probióticos, para lactentes saudáveis

não causa preocupações de segurança em matéria de crescimento e efeitos adversos.

- A administração de fórmula infantil suplementada com probiótico, durante os primeiros quatro meses de idade, não resulta em qualquer efeito clínico consistente.
- A administração de probióticos (único ou em combinação), para as fórmulas de continuação ou fórmulas além da infância, pode ser associada com alguns benefícios clínicos, tais como redução do risco de infecções gastrointestinais inespecíficas, risco reduzido de utilização de antibióticos e menor frequência de cólica e/ou irritabilidade. Os estudos disponíveis variavam quanto à metodologia, aos probióticos específicos estudados, à duração das intervenções e às doses utilizadas. Portanto, considera-se que há ainda muita incerteza para tirar conclusões confiáveis, a partir dos dados disponíveis.
- Os efeitos de segurança e clínico de um microrganismo probiótico não devem ser extrapolados para outros microrganismos probióticos.
- Em geral, há falta de dados sobre os efeitos em longo prazo da administração de fórmula suplementada com probióticos. Tais dados seriam de particular importância, no caso de os efeitos persistirem após cessada a administração do probiótico.
- Portanto, não se recomenda a utilização de rotina de fórmula suplementada com probióticos em lactentes<sup>15-25</sup>.

Algumas conclusões destas principais publicações sobre probióticos são:

- Para crianças saudáveis, os dados científicos atualmente disponíveis sugerem que a administração de fórmula suplementada com probióticos não gera preocupações quanto à segurança em matéria de crescimento e efeitos adversos.
- Há evidências que demonstram que a administração de fórmula suplementada com alguns probióticos está associada com alguns efeitos clínicos, tais como maior frequência das evacuações e maior amolecimento das fezes. A relevância clínica dessas evidências permanece questionável.
- Há apenas um estudo clínico randomizado, com limitações metodológicas, que demonstrou que a administração de fórmula extensivamente hidrolisada, suplementada com GOS/FOS, está associada com um risco reduzido de algumas reações alérgicas e de alguns

tipos de infecções. O Comitê considera, no entanto, que há ainda incerteza demais para tirar conclusões confiáveis, a partir dos dados disponíveis.

- Há falta de dados sobre os efeitos, a longo prazo, da administração de fórmula suplementada com prebióticos. Tais dados seriam de particular importância para avaliar se os efeitos persistiriam após cessada a administração do prebiótico.
- Diante do exposto, não se recomenda a utilização de rotina de fórmula suplementada com probióticos em lactentes<sup>15-25</sup>.

A última revisão publicada em outubro de 2011, sobre o uso de prebióticos/probióticos em Pediatria, em diferentes situações clínicas, orienta sobre o tipo específico de probiótico, sua indicação e doses, assim como o grau de evidências científicas<sup>11</sup>.

## Conclusões

Com as contínuas investigações e com a relevância clínica deste tema, é provável que, em poucos meses, esta informação esteja defasada em alguns aspectos. Há estudos em curso que provavelmente demonstrarão em breve o real benefício na prática clínica dos probióticos e prebióticos nas fórmulas infantis, já que ambos produtos estão presentes no leite materno, considerado o “padrão ouro”.

O desconhecimento sobre a interação da microbiota com o sistema imunológico adaptativo e inato e os mecanismos fisiopatológicos resultantes da sua interação é muito grande ainda. Provavelmente, nos próximos anos, novos horizontes surjam, com perspectivas alentadoras.

A colonização precoce do trato gastrointestinal do bebê é, assim, um determinante crítico da flora intestinal, e esta, por sua vez, provavelmente condiciona uma interação crítica com os antígenos, tanto alimentares quanto os demais ingeridos do meio externo. A interação resultante em tolerância ou não, e a capacidade de torná-la em processo saúde-doença ao longo da vida, é já um tema de importantes investigações. Acredita-se que, no futuro imediato, haverá mais conhecimento disponível sobre o surgimento fisiopatológico de várias doenças, e não unicamente do tubo gastrointestinal, mas também de todo o organismo, tais como câncer de cólon, doenças autoimunes, doenças alérgicas, diabetes e obesidade, entre outras<sup>26-27</sup>. Portanto, a antiga frase célebre de Hipócrates “*Faz de teu alimento, teu remédio*”, nos dias atuais, é cada vez mais vigente.

## Referências

1. Metchnikoff E (1907). In *The prolongation of life: optimistic studies*, (Ed Chalmers Mitchell). London, William Heinemann.
2. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:313-23.
3. Penna FJ, Filho LA, Calçado AC, Junior HR, Nicolli JR. Up-to-date clinical and experimental basis for the use of probiotics. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(Suppl 1):S209-17.
4. Tannock GW, Fuller R, Smith SL, et al. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1225-8.
5. Satokari RM, Vaughan EE, Favier CF, et al. Diversity of Bifidobacterium and Lactobacillus spp. in breast-fed and formula-fed infants as assessed by 16S rDNA sequence differences. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14:97-105.
6. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, 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.
7. Rubaltelli FF, Biadaioli R, Pecile P, et al. Intestinal flora in breast and bottle-fed infants. *J Perinat Med*. 1998;26:186-91.
8. Heine W, Mohr C, Wutzke KD. Host-microflora correlations in infant nutrition. *Prog Food Nutr Sci*. 1992;16:181-97.
9. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002;41(Suppl 1):132-7.
10. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, et al. Nutritional and biochemical properties of human milk. Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol*. 1999;26:307-33.
11. Guarner F, Khan A.G, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2011.
12. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Disponível em: [www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf)
14. Council for Agricultural Science and Technology. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. Ames, IA: Council for Agricultural Science and Technology; 2007. Disponível em: [www.cast-science.org/websiteUploads/publicationPDFs/CAST%20Probiotics%20Issue%20Paper%20FINAL144.pdf](http://www.cast-science.org/websiteUploads/publicationPDFs/CAST%20Probiotics%20Issue%20Paper%20FINAL144.pdf).
15. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126:1217-31.
16. Commane DM, Shortt CT, Silvi S, Cresci A, Hughes RM, Rowland IR. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutr Cancer*. 2005;51:102-9.
17. Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, De Vuyst L. Cross-feeding between Bifidobacterium longum BB536 and acetate converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72:7835-41.
18. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007;92:64-6.
19. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernandez L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143:754-8.
20. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, Rodríguez JM. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:965-9.
21. Kunz C, Rudloff S, Baier W, et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Ann Rev Nutr*. 2000;20:699-722.
22. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 30 December 2006. L401/1.
23. ESPGHAN Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:365-74.
24. ESPGHAN Committee on Nutrition. Nondigestible carbohydrates in the diets of infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:329-37.
25. 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.
26. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512-9.
27. Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:174-82.

---

### Correspondência:

Matias Epifanio

E-mail: [mepifanio@hotmail.com](mailto:mepifanio@hotmail.com)