Nº 5, Setembro de 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Guia Prático de Atualização

Departamento Científico de Gastroenterologia

Papel dos probióticos na diarreia por antibióticos

Departamento Científico de Gastroenterologia
Presidente: Mauro Batista de Morais
Secretário: Aristides Schier da Cruz
Conselho Científico: Ana Daniela Izoton de Sadovsky, Katia Galeão Brandt, Marco Antônio Duarte, Matias Epifanio, Mauro Sérgio Toporovski, Sílvio da Rocha Carvalho
Colaboradora autora: Vera Lúcia Sdepanian

Um terço dos pacientes que usam antibiótico apresentará diarreia durante o treatamento[1], isso porque o antibiótico causará disbiose, ou seja, um desequilíbrio da microbiota intestinal que culminará com a ocorrência de diarreia[2].

Todos os antibióticos, administrados tanto por via oral quanto por via intravenosa, podem determinar diarreia associada a antibióticos. Os que conferem maior risco são: amoxicilina associada ou não ao clavulanato, cefalosporinas, clindamicina e qualquer antibiótico contra anaeróbios[3].

Deve-se salientar que essa diarreia pode ocorrer desde os primeiros dias do uso do antibiótico até oito semanas após o seu término[4].

São diversos os fatores de risco para a diarreia associada a antibióticos (Quadro 1)[5].

Ressalta-se que o *Clostridium difficile* é o agente bacteriano presente em 10% a 20% dos casos de diarreia por uso de antibióticos, sendo, portanto, responsável pelas complicações graves desse tipo de diarreia (Figura 1)[2,6].

Quadro 1. Fatores de risco para diarreia associada a antibióticos[5]

Idade: menores de 6 anos e maiores de 65 anos
Prematuridade
Uso prolongado de antibiótico
Uso simultâneo de inibidor de bomba de prótons
Maior tempo de hospitalização
Uso de narcótico
Uso de antidiarreico
Imunodeficiência
Episódio prévio de diarreia associada a antibiótico

Figura 1. Uso do antibiótico pode determinar disbiose da microbiota intestinal, causando infecção pelo *Clostridium difficile*.

Fonte: referência 2

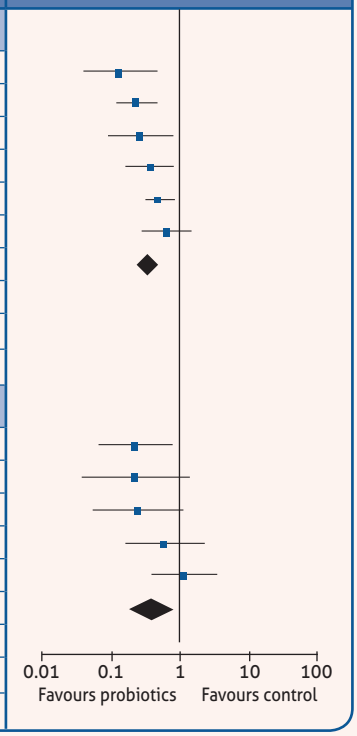
O uso de probiótico seria uma medida profilática, para evitar a diarreia secundária a antibióticos, assim como para evitar a ocorrência da diarreia por *Clostridium difficile*, que poderá ser extremamente grave[7].

É importante lembrar que nem todos os probióticos são iguais. Essa afirmativa é fundamental, considerando que cada probiótico tem "nome e sobrenome", portanto estes produtos devem ser individualizados, segundo o mecanismo de ação, indicações, dose recomendada e segurança.

O grupo de trabalho da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica (ESPGHAN) publicou uma diretriz baseada em revisões sistemáticas e metanálise[7] e recomendou o *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) e o *Saccharomyces boulardii*, ambos com grau de recomendação forte, para evitar a diarreia por antibióticos (Figura 2)[7]. Também, com o objetivo de prevenir a diarreia por *Clostridium difficile*, essa sociedade sugeriu o uso do *Saccharomyces boulardii* (Figura 3)[7].

Figura 2. Efeito dos probióticos *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus rhamnosus GG* na prevenção da diarreia associada a antibióticos.

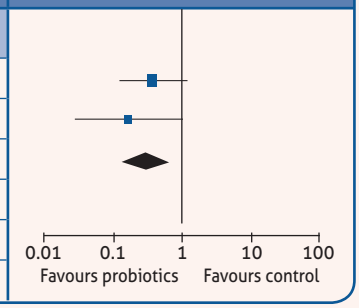
Study or sub group	Probiotics		Control		Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.1.1 S boulardii						
Kotowska 2006	4	132	22	137	4.0%	0.19 (0,07, 0,53)
Erdeve 2004	14	244	42	222	7.6%	0.30 (0,17, 0,54)
Shan 2013	6	176	18	166	4.8%	0.33 (0.13, 0.81)
Bin 2015	12	105	26	100	7.1%	0.44 (0.23, 0.82)
Zhao 2014	27	120	47	120	9.7%	0.57 (0.39, 0.86)
Casem 2013	11	69	16	71	6.5%	0.71 (0.35, 1.41)
Subtotal (95% CI)		837		816	39.7%	0.43 (0.30, 0.60)
Total events	74		171			
Heterogeneity Tau² - 0.07; Chi² = 8.26, df = 5 (*P* = 0.14); I² = 39%						
Test for overall effect: Z = 4.87 (*P* < 0.00001)						
1.1.2 Lactobacillus GG						
Vanderhoof 1999	7	93	25	95	5.6%	0.29 (0.13, 0.63)
Szajewska 2009	2	34	6	30	2.2%	0.29 (0.06, 1,35)
Arvola 1999	3	61	9	58	3.0%	0.32 (0.09, 1.11)
King 2010	3	8	4	7	3.7%	0.66 (0.22, 1.97)
Vaisanek 1998	6	23	8	36	4.7%	1.17 (0,47, 2.95)
Subtotal (95% CI)		219		226	19.3%	0.48 (0.26, 0.89)
Total events	21		52			
Heterogeneity Tau² - 0.07; Chi² = 8.26, df = 5 (*P* = 0.14); I² = 40%						
Test for overall effect: Z = 2.33 (*P* < 0.02)						



Fonte: referência 7

Figura 3. Efeito do probiótico *Saccharomyces boulardii* na prevenção da diarreia por *Clostridium difficile* associada a antibióticos.

Study or sub group	Treatment		Control		Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.2.1 S boulardii						
Kotowska 2005	3	119	10	127	40.1%	0.32 (0,09, 1,14)
Shan 2013	1	167	8	166	15.0%	0.12 (0.02, 0.98)
Subtotal (95% CI)		286		293	55.1%	0.25 (0.08, 0.73)
Total events	4					
Heterogeneity Tau² - 0.00; Chi² = 0.60, df = 1 (*P* = 0.44); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.54 (*P* < 0.01)						



Fonte: referência 7

Vale a pena mencionar que os probióticos são registrados como medicamentos ou como alimentos funcionais, segundo dados de eficácia e segurança. No Brasil, o *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como medicamento, uma vez que as evidências científicas e de segurança têm forte embasamento científico. O *Lactobacillus rhamnosus GG* ainda não é comercializado no Brasil.

Assim, o uso do probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ou do *Lactobacillus rhamnosus GG* pode ser benéfico durante a antibioticoterapia, para prevenir a diarreia associada a antibióticos, quando utilizado a partir do início até o final da administração do antibiótico. Tomando-se essa conduta, a necessidade de descontinuação da antibioticoterapia devida ao surgimento de quadro diarreico reduziria sobremaneira.[7]

Igualmente, o uso do probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 a partir do início até o final da administração do antibiótico seria benéfico durante a antibioticoterapia, para prevenir a diarreia por *Clostridium difficile* associada a antibiótico.[7] Até 24% dos pacientes apresentam recaída dentro de dois meses após o término do tratamento da primeira infecção por *Clostridium difficile*, e o risco de infecções recorrentes por esse agente aumenta de 50% a 65% nos pacientes que apresentaram dois ou mais episódios prévios[8].

Em conclusão, a prevenção com uso do probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ou do *Lactobacillus rhamnosus GG* durante antibioticoterapia reduziria a incidência da diarreia associada a antibióticos, assim como o uso do probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 durante a antibioticoterapia reduziria a incidência da diarreia por *Clostridium difficile*.

BIBLIOGRAFIA

1. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis. 1998;16(5):292-307.
2. Bouhnik Y. Gut Microflora. Dig Physiol Pathol (Paris). 2009;181-97.
3. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis. 1990;162(3):678-84.
4. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2785-91.
5. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD003048.
6. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol. 2006;101(4):812-22.
7. 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(3):495-506.
8. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372(9):825-34.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Diretoria

Triênio 2016/2018

PRESIDENTE:
Luciana Rodrigues Silva (BA)
1º VICE-PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)
2º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)
SECRETÁRIO GERAL:
Sidnei Ferreira (RJ)
1º SECRETÁRIO:
Cláudio Hoineff (RJ)
2º SECRETÁRIO:
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
3º SECRETÁRIO:
Virgínia Resende Silva Weffort (MG)
DIRETORIA FINANCEIRA:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL:
Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)
Membros:
Hans Walter Ferreira Greve (BA)
Eveline Campos Monteiro de Castro (CE)
Alberto Jorge Félix Costa (MS)
Analíria Moraes Pimentel (PE)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

COORDENADORES REGIONAIS:
Norte: Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)
Nordeste: Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Sudeste: Luciano Amedée Péret Filho (MG)
Sul: Darci Vieira Silva Bonetto (PR)
Centro-oeste: Regina Maria Santos Marques (GO)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA:
Assessoria para Assuntos Parlamentares:
Marun David Cury (SP)
Assessoria de Relações Institucionais:
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Assessoria de Políticas Públicas:
Mário Roberto Hirschheimer (SP)
Rubens Feferbaum (SP)
Maria Albertina Santiago Rego (MG)
Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)
Assessoria de Políticas Públicas – Crianças e Adolescentes com Deficiência:
Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)
Eduardo Jorge Custódio da Silva (RJ)
Assessoria de Acompanhamento da Licença Maternidade e Paternidade:
João Coriolano Rego Barros (SP)
Alexandre Lopes Miralha (AM)
Ana Luiza Velloso da Paz Matos (BA)
Assessoria para Campanhas:
Conceição Aparecida de Mattos Segre (SP)

GRUPOS DE TRABALHO:
Drogas e Violência na Adolescência:
Evelyn Eisenstein (RJ)
Doenças Raras:
Magda Maria Sales Carneiro Sampaio (SP)
Atividade Física
Coordenadores:
Ricardo do Rêgo Barros (RJ)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Membros:
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Patrícia Guedes de Souza (BA)
Profissionais de Educação Física:
Teresa Maria Bianchini de Quadros (BA)
Alex Pinheiro Gordia (BA)
Isabel Guimarães (BA)
Jorge Mota (Portugal)
Mauro Virgílio Gomes de Barros (PE)
Colaborador:
Dirceu Solé (SP)
Metodologia Científica:
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
Cláudio Leone (SP)
Pediatria e Humanidade:
Álvaro Jorge Madeiro Leite (CE)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
João de Melo Régis Filho (PE)
Transplante em Pediatria:
Themis Reverbel da Silveira (RS)
Irene Kazue Miura (SP)
Carmen Lúcia Bonnet (PR)
Adriana Seber (SP)
Paulo Cesar Koch Nogueira (SP)
Fabianne Altruda de M. Costa Carlesse (SP)
Oftalmologia Pediátrica
Coordenador:
Fábio Ejzenbaum (SP)
Membros:
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Galton Carvalho Vasconcelos (MG)
Julia Dutra Rossetto (RJ)
Luisa Moreira Hopker (PR)
Rosa Maria Graziano (SP)
Celia Regina Nakanami (SP)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES:
DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)
COORDENAÇÃO DO CEXTEP:
Hélcio Villaça Simões (RJ)
COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Mauro Batista de Morais (SP)
COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)
REPRESENTANTE NO GPEC (Global Pediatric Education Consortium)
Ricardo do Rego Barros (RJ)
REPRESENTANTE NA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA (AAP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)
REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Francisco José Penna (MG)
DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL, BENEFÍCIOS E PREVIDÊNCIA
Marun David Cury (SP)
DIRETORIA-ADJUNTA DE DEFESA PROFISSIONAL
Sidnei Ferreira (RJ)
Cláudio Barsanti (SP)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Britto Filho (PB)
Mário Roberto Hirschheimer (SP)
João Cândido de Souza Borges (CE)
COORDENAÇÃO VIGILASUS
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Fábio Elíseo Fernandes Álvares Leite (SP)
Jussara Melo de Cerqueira Maia (RN)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Célia Maria Stolze Silvany (BA)
Kátia Galeão Brandt (PE)
Elizete Aparecida Lomazi (SP)
Maria Albertina Santiago Rego (MG)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Jocileide Sales Campos (CE)
COORDENAÇÃO DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)
Álvaro Machado Neto (AL)
Joana Angélica Paiva Maciel (CE)
Cecim El Achkar (SC)
Maria Helena Simões Freitas e Silva (MA)
COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE GESTÃO DE CONSULTÓRIO
Normeide Pedreira dos Santos (BA)
DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Dirceu Solé (SP)
DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS
Lícia Maria Oliveira Moreira (BA)
DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)
COORDENAÇÃO DE CONGRESSOS E SIMPÓSIOS
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (SP)
COORDENAÇÃO GERAL DOS PROGRAMAS DE ATUALIZAÇÃO
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)
COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA
Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)
Kátia Laureano dos Santos (PB)
COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA
Valéria Maria Bezerra Silva (PE)
COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virgínia Resende S. Weffort (MG)
PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Coordenadores:
Nilza Perin (SC)
Normeide Pedreira dos Santos (BA)
Fábio Pessoa (GO)
PORTAL SBP
Flávio Diniz Capanema (MG)
COORDENAÇÃO DO CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA
José Maria Lopes (RJ)
PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA
Altacílio Aparecido Nunes (SP)
João Joaquim Freitas do Amaral (CE)
DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)
Joel Alves Lamounier (MG)
DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA
Joel Alves Lamounier (MG)
Altacílio Aparecido Nunes (SP)
Paulo Cesar Pinho Pinheiro (MG)
Flávio Diniz Capanema (MG)
EDITOR DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)
Renato Procianoy (RS)
EDITOR REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA
Clémax Couto Sant'Anna (RJ)
EDITOR ADJUNTO REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)
CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO
Gil Simões Batista (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Sandra Mara Moreira Amaral (RJ)
Bianca Carareto Alves Verardino (RJ)
Maria de Fátima Bazhuni Pombo March (RJ)
Sílvio da Rocha Carvalho (RJ)
Rafaela Baroni Aurilio (RJ)
COORDENAÇÃO DO PRONAP
Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida (SP)
Fernanda Luísa Ceragioli Oliveira (SP)
COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Fábio Ancona Lopez (SP)
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Joel Alves Lamounier (MG)
COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)
COORDENAÇÃO DE PESQUISA-ADJUNTA
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO
Rosana Fiorini Puccini (SP)
COORDENAÇÃO ADJUNTA DE GRADUAÇÃO
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)
Silvia Wanick Sarinho (PE)
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Jefferson Pedro Piva (RS)
COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luís Amantéa (RS)
Gil Simões Batista (RJ)
Susana Maciel Wuillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)
Luciano Amedée Péret Filho (MG)
COORDENAÇÃO DE DOUTRINA PEDIÁTRICA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Hélcio Maranhão (RN)
COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Luciano Abreu de Miranda Pinto (RJ)
COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA NACIONAL
Susana Maciel Wuillaume (RJ)
COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA INTERNACIONAL
Herberto José Chong Neto (PR)
DIRETOR DE PATRIMÔNIO
Cláudio Barsanti (SP)
COMISSÃO DE SINDICÂNCIA
Gilberto Pascolat (PR)
Aníbal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Joaquim João Caetano Menezes (SP)
Valmin Ramos da Silva (ES)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Tânia Denise Resener (RS)
João Coriolano Rego Barros (SP)
Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)
Marisa Lopes Miranda (SP)
CONSELHO FISCAL
Titulares:
Núbia Mendonça (SE)
Nélson Grisard (SC)
Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)
Suplentes:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
João de Melo Régis Filho (PE)
Darci Vieira da Silva Bonetto (PR)
ACADEMIA BRASILEIRA DE PEDIATRIA
Presidente: Mario Santoro Júnior (SP)
Vice-presidente: Luiz Eduardo Vaz Miranda (RJ)
Secretário Geral: Jefferson Pedro Piva (RS)