



## VALE A PENA PREVENIR E TRATAR A DIARREIA PROVOCADA POR ANTIBIÓTICOS COM PROBIÓTICOS? DO PROBIOTICS PREVENT AND TREAT ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA EFFECTIVELY?

Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012 May 9; 307 (18): 1959-69.

A antibioterapia pode apresentar uma considerável iatrogenia, podendo a diarreia surgir em até 30% dos pacientes.

Os probióticos são microorganismos dos quais se espera um efeito benéfico para a saúde quando consumidos; apelidam-se simbióticas as preparações contendo probióticos e prebióticos (nutrientes não digeríveis). Os primeiros têm, potencialmente, um efeito positivo no reequilíbrio ecológico do tracto intestinal após antibioterapia através do favorecimento do crescimento de espécies não patogénicas ou da estimulação da imunidade.

Tem sido produzido conhecimento científico sobre a interessante utilização de probióticos na prevenção ou tratamento da diarreia associada a antibioterapia (DAA); no entanto, os estudos existentes referem-se a populações específicas ou a determinadas estirpes de probióticos.

O objectivo desta revisão sistemática e meta-análise é avaliar a evidência das intervenções com probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento da DAA.

### Métodos

Foi efectuada uma pesquisa em 12 bases de dados, sem restrições para a língua ou ano de publicação dos estudos (até Fevereiro de 2012). Foram incluídos na pesquisa ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) que comparassem o uso de probióticos de forma adjuvante à antibioterapia com grupos controlo recebendo placebo, diferentes probióticos ou dosagens de probióticos ou não recebendo qualquer tratamento adjuvante, e tendo como objectivos a prevenção e tratamento da DAA, bem como o aumento da eficácia do tratamento antibiótico. Os estudos abrangeram participantes de qualquer idade, independentemente da indicação da antibioterapia e/ou sintomatologia. As intervenções utilizadas foram as estirpes vivas – *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Bacillus* – quer activos, quer liofilizados.

O *outcome* primário avaliado foi o número de participantes com diarreia. Foram ainda avaliados a severidade da diarreia e os efeitos adversos dos probióticos.

Para aferição da qualidade dos estudos foi utilizada a ferramenta de risco de viés da *Cochrane*. Foi efectuada a análise por subgrupos de estirpes de probióticos, idade dos participantes, estado clínico e local de prestação de cuidados de saúde.

### Resultados

Um total de 82 ECAC cumpriu os critérios de inclusão. Destes, 63 mencionaram o número de indivíduos com diarreia e o número de indivíduos alocados para cada um dos grupos. A maioria dos ECAC abrangeu utentes em idade adulta (52/82 ECAC). A indicação clínica para antibioterapia foi variada, sendo a erradicação do *Helicobacter pylori* a mais comum. Dezasseis estudos abordaram o uso de apenas um antibiótico, enquanto outros incluíram vários.

A maioria dos ECAC aleatorizaram um número moderado de participantes (mediana: 93,5; média: 161,3) para tratamento adjuvante com probióticos *versus* placebo (56/82 ECAC); sem qualquer tratamento (isto é, apenas os antibióticos; 23/82 ECAC); tratamento com microorganismos mortos semelhantes a probióticos (3/82 ECAC); tratamento padrão com antidiarreico (1/82 ECAC). As intervenções foram maioritariamente da estirpe *Lactobacillus*, quer isoladamente, quer com outras estirpes (57/82 ECAC).

A qualidade dos estudos foi globalmente reduzida, sendo que 59 ensaios não forneceram informação adequada para avaliar o risco global de vieses.

A utilização de probióticos (tendo em conta 63 ECAC que reportaram o número de doentes com diarreia e o número de participantes aleatorizados para cada grupo, num total de 11 811 participantes) esteve associada a uma redução do risco de desenvolver DAA quando comparada com o grupo controlo sem probióticos [risco relativo (RR): 0,58; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,50-0,68;  $P < 0,001$ ;  $I^2$ : 54%], com um *Number Nee-*



ded to Treat (NNT) de 13. Não houve evidência de viés de publicação (Egger  $P:0,26$ ; Begg  $P:0,34$ ).

Entre os 17 estudos que utilizaram apenas *Lactobacillus*, verificou-se uma redução de 36% de risco de DAA (RR: 0,64; IC 95%: 0,47-0,86;  $P=0,004$ ;  $I^2:56\%$ ; NNT: 14), enquanto o risco diminuiu 52% entre os 15 ECAC em que foi empregue a estirpe *Saccharomyces* (RR: 0,48; IC 95%: 0,35-0,65;  $P < 0,001$ ;  $I^2:56\%$ ; NNT: 10). As diversas análises por subgrupos de estirpes não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre probióticos.

Foram identificados 3 grupos etários nos quais se comprovou um RR menor que um, sendo que a redução do risco foi similar para crianças (0-17 anos), adultos (18-65 anos) e idosos (> 65 anos).

A maioria dos ECAC recrutaram pacientes em ambulatório, mas 24 incluíram pacientes internados.

Apenas 4 publicações referiram ausência de infecções ou de efeitos laterais graves; 59 não comunicaram quaisquer dados acerca da iatrogenia dos probióticos.

A maioria dos estudos, ou não especificou o período de acompanhamento ou a avaliação foi limitada ao tempo de antibioterapia. Em 7 ECAC, em que foi notificada DAA após a cessação da antibioterapia, o número de indivíduos com diarreia foi menor nos grupos experimentais do que nos grupos controlo.

## Discussão

O uso de probióticos como terapia adjuvante reduz o risco de DAA, sendo este resultado consistente e mantendo-se na análise por subgrupos.

Os autores identificaram como principais limitações a heterogeneidade residual por explicar, a falta de documentação sobre as estirpes e preparações de probióticos e a escassa verificação/ aferição de efeitos adversos.

O potencial dos probióticos pode ser dependente da

estirpe; no entanto, não foi encontrada evidência de que a eficácia varia sistematicamente por estirpe ou, até mesmo, por género; poucos ensaios descreveram as estirpes utilizadas.

Dada a potencial e perigosa iatrogenia dos probióticos, deveria ter sido dada maior atenção aos efeitos laterais.

Não se demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos etários, indicações clínicas, duração de antibioterapia, tipos de probióticos incluídos ou outras características do estudo. Uma das possíveis razões poderá ser a falta de robustez da maioria dos estudos para comprovar a redução de um evento relativamente raro.

Uma questão fica por responder – quais são as populações que mais beneficiariam da toma de probióticos? Curiosamente, a DAA não ocorre na maior parte dos doentes e, quando surge, é geralmente autolimitada.

Alguns antibióticos podem causar mais diarreia do que outros, mas poucos estudos incluídos especificaram os antibióticos utilizados ou seleccionaram doentes com prescrição de múltiplos antibióticos.

Em futuras investigações será pertinente avaliar qual a dose óptima de probióticos recomendada e determinar a eficácia comparativa de diferentes intervenções, na prevenção e tratamento da DAA.

## Conclusão

Os resultados demonstram que a administração de probióticos se relaciona com uma redução da DAA. No entanto, a evidência é insuficiente para determinar se esta associação varia sistematicamente com a população, com as características dos antibióticos ou da preparação de probióticos.

## Comentário

Hempel e colaboradores efectuaram esta meta-análise no contexto de um relatório mais genérico sobre a segurança dos probióticos na prevenção e tratamento de doenças gastrointestinais.<sup>1</sup> Este último foi efectuado a pedido da Agência para a Investiga-

ção e Qualidade da Saúde, um departamento governamental dos Estados Unidos, que procurou alicerçar informação credível para um uso seguro de probióticos.

A diarreia é tida popularmente como uma iatrogenia comum decorrente da toma de antibióticos.



No entanto, a sua incidência varia entre grupos farmacológicos, desde um máximo de 10-25% dos que são tratados com amoxicilina e ácido clavulânico a 2-5% dos que são tratados com aminoglicosídeos ou macrólidos.<sup>2</sup>

De acordo com os resultados desta meta-análise, será necessário tratar 13 pacientes com probióticos para que um deles venha a beneficiar, evitando-se a DAA. No entanto, dada a escassez de estudos, não foi possível determinar o *Number Needed to Harm*, tendo em conta os possíveis efeitos laterais/iatrogenia pelo uso de probióticos, de extremo interesse na avaliação do risco/benefício desta terapêutica.

Um *outcome* interessante para análise deste tema é a duração da diarreia; embora a literatura não demonstre haver consenso quanto à homogeneização dessa medida, nesta meta-análise não foi quantificado «o quanto se melhora», ou seja, não há uma equivalência entre a diminuição do RR e a redução do número de dias ou horas de DAA.<sup>3</sup> Esta informação é fundamental, uma vez que a melhoria de um episódio de diarreia em menos de 48 horas num utente imunodeprimido de 6 meses é, por óbvias razões, diferente da melhoria em 6 horas num adulto saudável. Será assim importante, num futuro próximo, estabelecer quais os subgrupos de indivíduos que mais poderão lucrar com esta terapêutica.

A falta de informação acerca da dosagem de probióticos utilizada levanta problemas de aplicabilidade. O mercado dos produtos de saúde tem tido um dinamismo invejável ao providenciar múltiplas opções/escolhas ao utente. Contudo, esta prática nem sempre tem sido alicerçada na melhor evidência científica. Por outro lado, o rigor e a infalibilidade da investigação médica não se coadunam com pressões comerciais, o que pode explicar a existência no mercado de probióticos em concentrações inferiores às consideradas eficazes.<sup>4</sup>

A diosmectite, um antidiarreico natural composto por silicato de alumínio e magnésio, vem sendo utilizada como um adjuvante no tratamento da diar-

reia aguda em muitas partes do mundo. Embora o seu uso não esteja ainda aprovado em Portugal, é considerada um medicamento seguro, sendo frequentemente administrada quer em crianças quer em adultos. *Benhamou* e colaboradores compararam o uso desta substância com o uso de probióticos na redução da DAA em população pediátrica, não se obtendo contudo quaisquer resultados estatisticamente significativos.<sup>5</sup>

Assim, apesar dos resultados desta meta-análise associarem o uso de probióticos a uma redução da DAA, ainda permanecem muitas questões por responder, que não permitem que este tratamento seja recomendado por rotina na evicção da DAA, até que surjam mais estudos de boa qualidade utilizando probióticos em comparação com placebo ou com outras substâncias potencialmente efectivas, para aferir melhor a sua eficácia na prevenção e tratamento da DAA.

Liliana Sousa

Interna de Medicina Geral e Familiar do 4.º Ano  
UCSP Barão do Corvo, ACES Gaia

Miguel Azevedo

Assistente de Medicina Geral e Familiar  
USF Arca d'Água, ACES Porto Oriental

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttrop MJ, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011 Apr; (200):1-645.
2. Bartlett JG. Clinical practice: Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002 Jan 31; 346 (5): 334-9.
3. Johnston BC, Shamsier L, da Costa BR, Tsuyuki RT, Vohra S. Measurement issues in trials of pediatric acute diarrheal diseases: a systematic review. *Pediatrics* 2010 Jul; 126 (1): e222-31.
4. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Nov 9; (11): CD004827.
5. Benhamou PH, Berlier P, Danjou G, Plique O, Jessueld D, DuPont C. Antibiotic-associated diarrhoea in children: A computer monitored double-blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent. *Med Chir Dig* 1999; 28 (4): 163-8.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não apresentar nenhum conflito de interesses.