



I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE NEONATOLOGIA DO DISTRITO FEDERAL

1º Simpósio Internacional de Neonatologia do HMIB **Probióticos: existe espaço para eles na UTI Neonatal?**

Paulo R. Margotto

Prof de Neonatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília

Unidade de Neonatologia do HRAS/HMIB/SES/DF
Maternidade Brasília

pmargotto@gmail.com

www.paulomargotto.com.br

Brasília, 25 de outubro de 2018



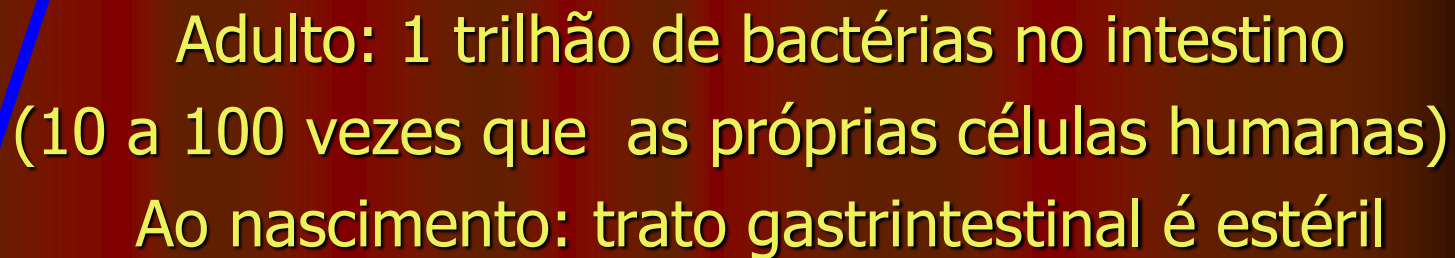
Disponível em:

ANTES QUE AS CORTINAS SE ABRAM
AOS PROBIÓTICOS NA
NEONATOLOGIA
É IMPORTANTE QUE SAIBAMOS....

Probióticos na UTI Neonatal

Definições

- **Microbiota** (flora gastrintestinal): população de organismos microscópicos que habitam um órgão do corpo ou parte de uma pessoa.
- **Microbioma**: única população inteira de microrganismos e seus elementos genéticos completo que habitam o corpo de uma pessoa.



Adulto: 1 trilhão de bactérias no intestino
(10 a 100 vezes que as próprias células humanas)
Ao nascimento: trato gastrintestinal é estéril

Maioria: Bidifobacteria, Enterobacteria, Clostridia, Lactobacilo, Enterococo
(mais de 1000 diferentes espécies de bactérias)

Microbiota intestinal e probióticos

Microbiota intestinal: amiga ou inimiga

- Bactérias no intestino: obrigatórias
 - desenvolvimento da função motora (peristalse)
 - desenvolvimento do tecido linfóide (70-80% das células imunológicas estão no intestino)
 - produção de Vitamina K

Principal determinante do desenvolvimento do sistema de defesa da mucosa intestinal.

- A desregulação ou interferências → doenças intestinais e não intestinais.
- O desenvolvimento microbiano intestinal inicial → fator essencial para a saúde no futuro.
- O contato com microrganismos “não benéficos” e com agentes antimicrobianos no período neonatal → desregulação imunológica em pacientes suscetíveis doenças

Os micróbios no intestino interagem com o hospedeiro para formar um “superorganismo”

Neu, 2014

Microbiota intestinal e probióticos

Microbiota intestinal: amiga ou inimiga

- Bactérias no intestino: obrigatórias
 - desenvolvimento cerebral
- o cérebro está conectado ao intestino através de sistema nervoso entérico (200 a 600 milhões de neurônios)
- O desenvolvimento normal da microbiota intestinal é necessária para a estimulação da plasticidade cerebral/atividade motora e comportamental (ansiedade)
- Disbiose bacteriana intestinal pode contribuir para distúrbios psiquiátricos
- Pacientes autistas: a severidade tem sido correlacionada com sintomas gastrintestinais severos

Probióticos na UTI Neonatal

Microbiota intestinal: amiga ou inimiga Efeitos significativos sobre a microbiota intestinal

- Composição difere entre alimentados ao seio (mais bifidobacterias) e fórmula (flora "tipo adulto": mais *E.coli* e bacterioide)
Leite materno: oferece 10^9 bactérias vivas por litro!
- **Tipo de parto:** cesariana os recém-nascidos não são expostos as floras vaginal e fecal maternas
 - atraso na colonização (composta por bactérias anaeróbicas, como *Enterobacter*)
 - RN cesarianas: mais diabetes tipo 1, asma e alergia
- **Pré-termo:**
 - colonizados por baixo número de bactérias benéficas (bifidobacteria e Lactobacilli).
 - alto número de bactérias potencialmente patogênicas (Enterobacteria e *E.coli*).
 - alto número de espécies de *Bacterioide*, Enterococo e Estreptococo; *Clostridium*, *Staphylococcus* e *Klebsiella*: **UMA FESTA!**

ENTEROCOLITE CLÁSSICA

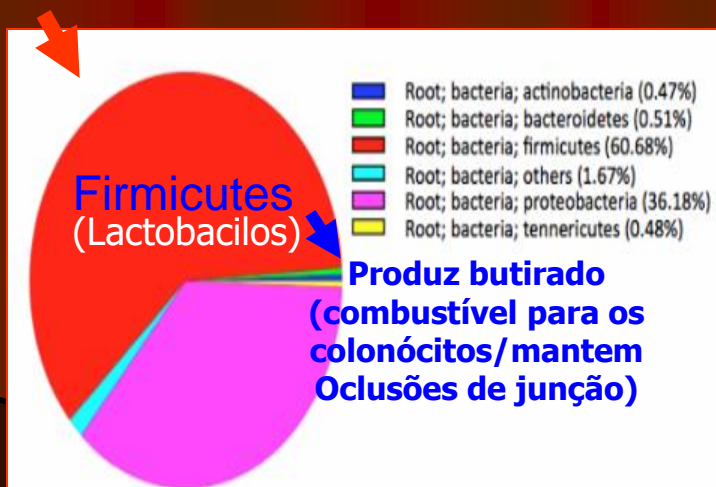
A forma clássica da ECN e aquela associada à **disbiose** e à **inflamação intestinal exagerada**

O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCLITE NECROSANTE

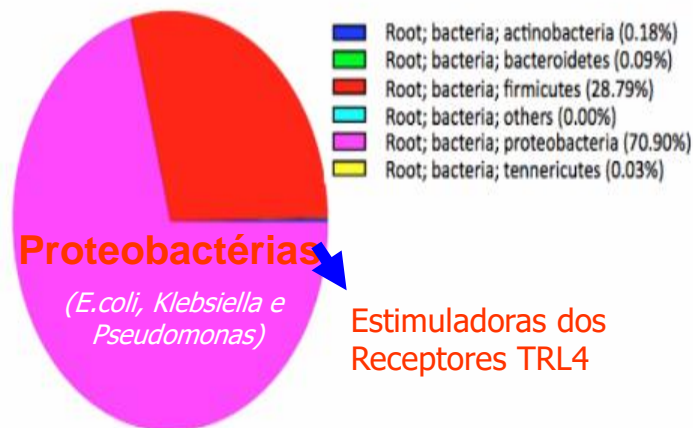
- Analisando fezes de 900 RN em 3 UTI Neonatais diferentes ao longo de 5 anos, evidenciou-se que os bebês que desenvolveram ECN apresentam um **crescimento grande de proteobactérias**

Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis.
Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. PLoS One. 2011;6(6):e20647. [Artigo Integral!](#)

Uma semana antes do diagnóstico



<72 horas antes do diagnóstico



O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCLITE NECROSANTE

Uso de Ranitidina

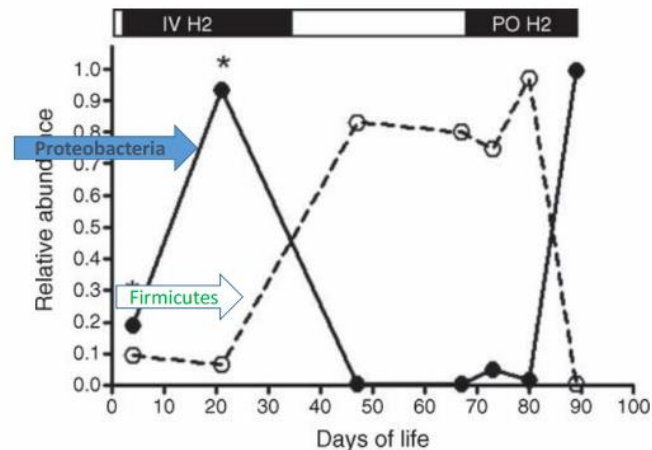
[Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns.](#)

Terrin G, Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, Messina F, Paludetto R, Canani RB. Pediatrics. 2012 Jan;129(1):e40-5. [Artigo Integral!](#)



- **mais infecções** (OR 5.5; IC a 95%:2.9-10.4, $P < 0,001$)
- **mais ECN:** (OR 6.6; IC a 95%: 1.7–25.0)
- **mais mortaliade** (6 vezes maior)

Effect of H2 Blocker on Microbiome



[Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants.](#)

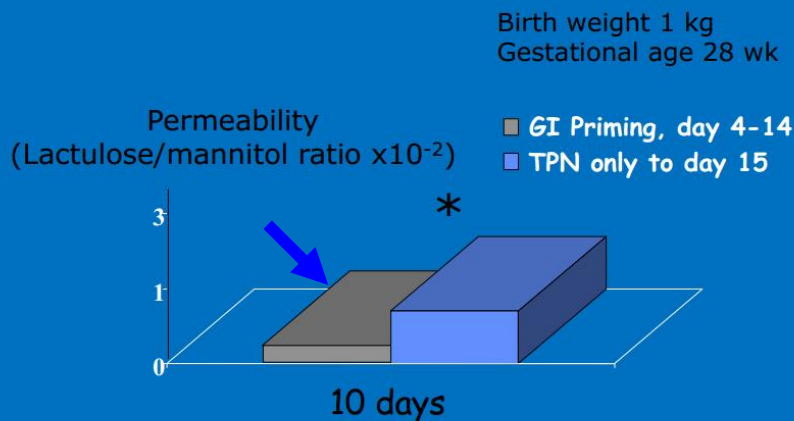
Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM, Dowd SE, Penn D.J. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Apr;56(4):397-400. doi: 10.1097/MPG.0b013e318282a8c2.PMID: 23254444. [Similar articles](#)

O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCOLITE NECROSANTE

NUTRIÇÃO ENTERAL MÍNIMA

Há 10-15 anos demorávamos 1-2 semanas para alimentar por via enteral os prematuros!
Por quê? Temos medo que a nutrição enteral cause Enterocolite necrosante (lógico se avançarmos muito rapidamente pode até causar, mas um pouco da nutrição enteral é benéfico)

Neu J, 2018



**A nutrição parenteral
aumenta a
permeabilidade Intestinal**

Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C et al. *Pediatr Res.* 1998 Oct;44(4):519-23

O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCOLITE NECROSANTE

Coisas que fazemos para bagunçar coisas

Falta de Alimentação Enteral

DESCULPAS PARA SUSPENDER A ALIMENTAÇÃO ENTERAL

- **Baixa pontuação do Apgar**
- **Cateteres Umbilicais**
- **Apnéia e bradicardia.**
- **Ventilação mecânica.**
- **CPAP.**
- **Uso de indometacina, ibuprofeno Drogas vasoativas.**
- **Nutrição parenteral total está disponível.**
- **Hipotermia terapêutica; Chang, 2018: a NEM diminuiu o tempo de internação, menos tempo para a nutrição plena, menor redução dos mediadores proinflamatórios séricos, sem diferenças na ECN, sem diferenças no cérebro. Estudo não randomizado. Há um sendo realizado**

O problema está em nós mesmos e não nos bebês!



TEMOS QUE EVITAR!

[Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy](#). Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ et al. Neonatology. 2018;113(4):347-352.



É a nutrição enteral que faz o intestino crescer!

Ray, W, 2012, Neu J, 2018

OUTRO DOGMA NA NEONATOLOGIA: ASPIRAÇÃO DE RESÍDUOS GÁSTRICOS. Não baseado em ciência

[The value of routine evaluation of gastric residuals in very low birth weight infants.](#)

Torrazza RM, Parker LA, Li Y et al. J Perinatol. 2015 Jan;35(1):57-60.



- Resíduo gástrico-risco de uma biópsia ao aspirar DEVIDO à pressão negativa criada.O RN trabalhou muito para ter este resíduo e é jogado fora
- Os cateteres centrais foram retirados 6 dias antes se não avaliar resíduos gástricos
- **O MICROBIOMA É DIFERENTE QUANDO SE AVALIA OS RESÍDUOS GÁSTRICO** (este estudo ainda vai sair): ou seja tem mais problema de bactérias do que os outros.
- Assim: talvez não seja uma boa idéia checar os resíduos gástricos

Microbiota intestinal e probióticos

Antibioticoterapia empírica prolongada (≥ 5 dias; culturas negativas)



Patel, 2011: 50% sem bacteremia provada recebem tratamento para a sepse (situação diagnóstica problemática!)

- Cottom et al (2009): enterocolite necrosante e morte
- 4039 RN < 1000g


Regressão logística multivariada

Outcome	Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment (Odds per Day)		Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
NEC or death (total, N = 3883; with outcome, n = 884)	1.04 (1.02–1.06)	<.01	1.30 (1.10–1.54)	<.01
NEC (total, N = 3899; with outcome, n = 427)	1.07 (1.04–1.10)	<.001	1.21 (0.98–1.51)	.08
Death (total, N = 3882; with outcome, n = 631)	1.16 (1.08–1.24)	<.001	1.46 (1.19–1.78)	<.001

- Tempo prolongado de antibióticos altera o desenvolvimento fisiológico e imunológico intestinal \rightarrow ↑ enterocolite necrosante
- Redução da flora bacteriana \rightarrow colonização por fungo \rightarrow candidíase neonatal

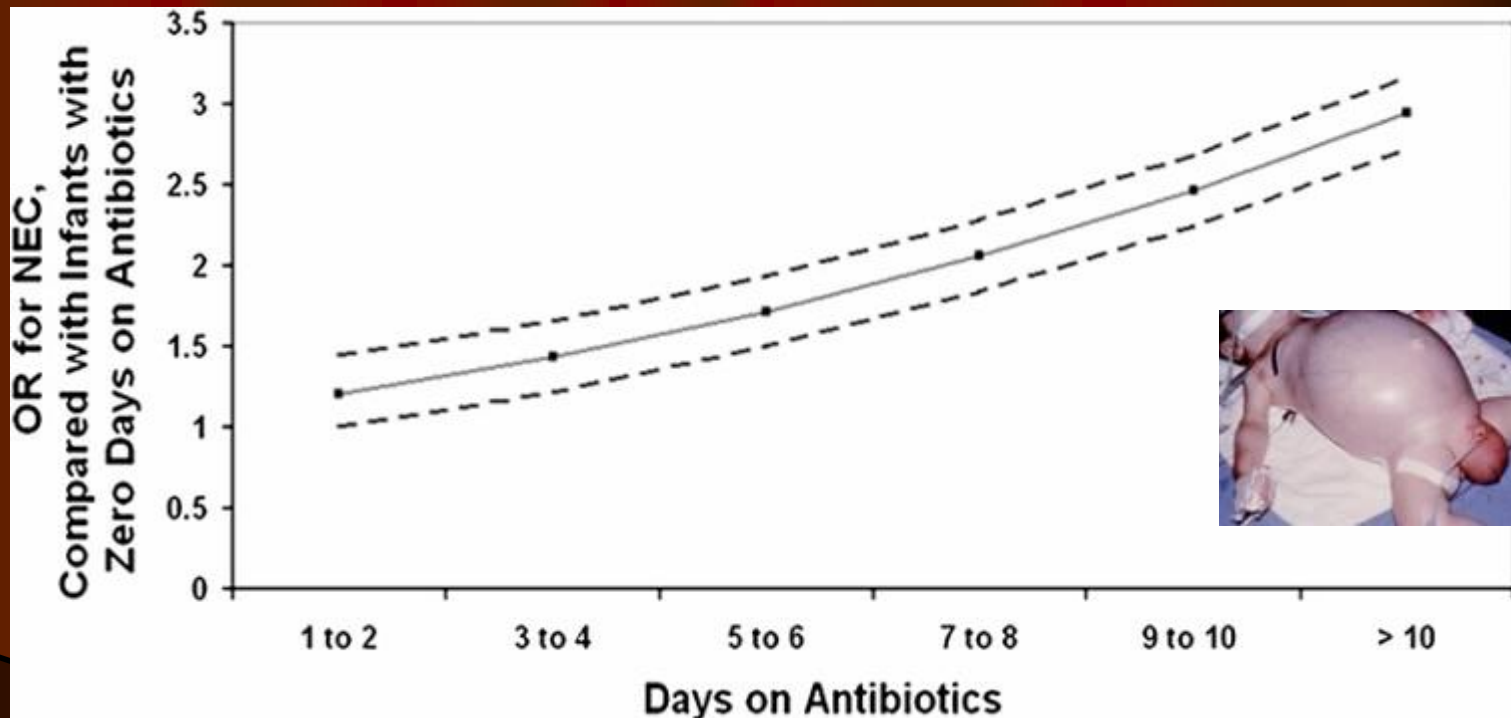
Microbiota intestinal e probióticos

Antibioticoterapia empírica prolongada (≥ 5 dias; culturas negativas)

- Alexandre et al (2011): estudo caso-controle (com e sem enterocolite necrosante-ECN) 

Após 1-2 dias de exposição ao antibiótico, o risco de desenvolver ECN aumentou 1,19 vezes e continuou a aumentar com a exposição adicional ao antibiótico (1,43 para 3-4 dias; 1,71 para 5-6 dias; 2,05 para 7-8 dias; 2,45 para 9 a 10 dias e 2,94 acima de 10 dias)

Nos RN SEM SEPSE, A exposição ao antibiótico foi um risco significativamente independente para ECN



Microbiota intestinal e probióticos

Antibioticoterapia empírica prolongada (≥ 5 dias; culturas negativas)

- Kupala VS, 2011:365 RN ≤ 32 sem; ≤ 1500 g
- Regressão logística (controle de IG, peso, rotura prematura de membrana, vent mec, uso de leite materno)



Table III. Multivariable logistic regression for 305 infants who had received any empirical antibiotic therapy

	OR	95% CI	P value
Composite outcome: NEC, LOS, death after DOL 7*			
Initial empirical ABX duration per day	1.24	1.07-1.44	.005
Initial empirical ABX duration ≥ 5 days	2.66	1.12-6.30	.016
Outcome: LOS after DOL 7*			
Initial empirical ABX duration per day	1.27	1.09-1.49	.003
Initial empirical ABX duration ≥ 5 days	2.45	1.28-4.67	.007
Outcome: NEC after DOL 7†			
Initial empirical ABX duration per day	1.08	0.83-1.40	.57
Initial empirical ABX duration ≥ 5 days	1.28	0.42-3.93	.66
Outcome: death after DOL 7‡			
Initial empirical ABX duration per day	1.04	0.82-1.33	.74
Initial empirical ABX duration ≥ 5 days	1.12	0.40-3.10	.83

DOL, day of life; ABX, antibiotic therapy.

*Controlling for birth weight, gestational age, race, prolonged premature rupture of membranes, number of days on high frequency ventilation in first week of life, amount of breast milk received in first 14 days of life.

†Controlling for gestational age, race, number of days on mechanical ventilation in first week of life, amount of breast milk received in first 14 days of life.

‡Controlling for birth weight, race, 5-minute Apgar < 5 , amount of breast milk received in first 14 days of life.

para cada dia de antibioticoterapia empírica inicial, a odds ratio (OR) para sepse tardia, enterocolite necrosante ou morte e para sepse tardia, aumentou significativamente.

Probióticos na UTI Neonatal

Cantley JB et al(2018): exposição precoce ao antibiótico e resultados adversos aos 14 dias de vida (RN ≤ 32 semanas)

Análise multivariada após controle da severidade da doença



Cada dia de antibiótico: 1,24 vezes o aumento de sepse, ECN ou morte
(OR: 1,24 com IC a 95% de: 1,17-1,31)
O mesmo para duração da terapia: aumento de 1,47 vezes
(OR: 1,47 com I a 95% de 1,32-1,64)

Em algumas UTINs, os antibióticos são usados em excesso
O uso de ampicilina + gentamicina por 48 horas aumenta significativamente as
Proteobactérias.

[Neonatal intensive care unit antibiotic use.](#) Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB.

Pediatrics. 2015 May;135(5):826-33. [Artigo Integral!](#)

Microbiota intestinal e probióticos

Probióticos e Enterocolite necrosante



Microbiota intestinal e probióticos

Ecologia microbiana intestinal e fatores ambientais que afetam a enterocolite necrosante

Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis.

Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, Mai V. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12):e83304. Free PMC Article. **Artigo Integral!**

-Parece que a microbiota de bebês que desenvolver posteriormente enterocolite necrosante (ECN) é diferente daquela dos que não desenvolvem.

-Diferenças nos padrões de colonização e ECN foram vistos dependendo da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

-A utilização de leite humano ao invés de fórmula foi também associada com uma taxa inferior de ECN

-Exposição a antibióticos

Microbiota intestinal e probióticos

- A predominância de **Proteobacteria** 2 semanas antes do diagnóstico da ECN e **Actinobacteria** 1 semana antes do diagnóstico de ECN : SUGERE que a **alimentação** ou a **exposição a antibióticos** tenham desempenhado papel.

Com efeito, a **exposição a antibióticos** pode reduzir a diversidade da microbiota intestinal, atrasar a colonização de bactérias benéficas e potencialmente predispor os recém-nascidos prematuros a ECN

Bifidobactérias têm sido descritas como bactérias benéficas para o desenvolvimento intestinal e função e sua prevalência maior: alimentado com **leite materno**

Enterobactérias nos alimentados com **fórmula**


Com 1 mês: alimentados com fórmula tem **1/10** de bifidobacterias em relação aos alimentados com leite humano

- Alimentação com o leite materno ↓ a colonização por microrganismos patogênicos e induzir colonização por organismos comensais .

- 
- Isto pode modular reações inflamatórias , diminuindo , assim, a lesão intestinal.

- A interleucina-10, que regula negativamente a inflamação e a produção de citocinas pró-inflamatórias → indetectável no leite de mães cujos recém-nascidos de muito baixo peso desenvolveram ECN.

- Leite materno de Banco de Leite: A PASTEURIZAÇÃO AFETA A ESTABILIDADE DAS CITOCINAS

- 
- Essa observação pode explicar porque o leite materno do Banco de Leite NÃO é tão benéfico quanto ao leite da própria mãe.

Microbiota intestinal e probióticos

Mensagem

- **Medidas preventivas:** leite humano, de preferência da própria mãe e aumentar lentamente a nutrição. **Devemos sempre iniciar a alimentação dos bebês pré-termos logo após o nascimento para manter a integridade do intestino, para prevenir a atrofia e permeabilidade intestinais e a **translocação bacteriana****

Neu J, 2010
Hamilton, 2014

Table 4
Type of the first enteral feed (of babies fed within 24 h).

Type of feed	Epoch 1, n = 101 (%)	Epoch 2, n = 246 (%)	p-Value
Mother's milk	22 (21.8)	88 (35.8)	0.011
Mother's milk or donor human milk	58 (57.4)	177 (72.0)	0.009
Formula	43 (42.6)	69 (28.0)	0.009

Menos ECN:(4.6 vs 14%)(RR:0,3;IC a 95%: 0.13–0.71)

Menos ECN/Morte (6,3 vs 15,1%): RR:0,28;IC a 95%:0.13–0.58)

Hamilton E, 2014

RN<1500G

Probióticos na Enterocolite Necrosante (ECN)

- Os **probióticos** são microrganismos emergentes de origem humana, não patogênicos, aderentes ao epitélio intestinal, colonizam o trato intestinal, produzem substâncias antimicrobianas e modulam respostas imune. A hipótese é que os probióticos agem para regular negativamente organismos patogênicos e proteger contra a inflamação intestinal.
- Os possíveis mecanismos de ação dos probióticos que previnem a ocorrência da ECN nos pré-termos de alto risco: **redução da translocação bacteriana** e melhora de defeitos da barreira epitelial intestinal.

Estudo de coorte de probióticos na Unidade de Cuidado Intensivo Na América do Norte

Cohort Study of Probiotics in a North American Neonatal Intensive Care Unit.

Janvier A, Malo J, Barrington KJ.

J Pediatr 2014 May;164(5):980-5

Numa coorte de 317 RN com uso de prebióticos versus 294 RN com o uso de probióticos, os autores mostraram, **redução significativa de enterocolite necrosante (ECN) e Morte ou ECN.**

- Não houve caso de sepse ocasionado pelos microrganismos do probiótico.
- Não houve diminuição da sepse pelo uso do probiótico Houve redução da duração da nutrição parenteral

Foram usados 4 misturas de diferentes bifidobactérias (0,5g/dia), iniciando com a primeira dieta até 34 semanas de idade gestacional.

Probióticos na Enterocolite Necrosante

Table II. Clinical outcomes of infants in the 2 cohorts

Outcome	Preprobiotic cohort (n = 317)	Probiotic cohort (n = 294)	Significance (<i>P</i>)
NEC	31 (10%)	16 (5%)	<.05
Death	31 (10%)	20 (7%)	NS
NEC or death	54 (17%)	31 (11%)	<.05
HCAI	57 (18%)	54 (17%)	NS
Diagnosis of NEC, mean d of life (SD)	22 (20)	18 (11)	NS
NEC before 15 d of life, No. (percentage of NEC cases)	11 (35%)	8 (50%)	NS
Infants receiving at least 1 day of TPN, No.	295 (94%)	282 (96%)	NS
Mean age at first stopping TPN, d (SD)	16 (20)	11 (10)	.004
Mean age at finally stopping TPN, (SD)	22 (28)	16 (18)	.02

NS, nonsignificant; TPN, intravenous nutrition.

HCAI: *Health care-associated infection*

Probióticos na Enterocolite Necrosante

NO ENTANTO:

- Para os RN <1000g ao nascer, as percentagens de redução de ECN, ECN/Morte foram semelhantes entre os grupos e os autores atribuem a falta de poder suficiente para este subgrupo de recém-nascidos (**Tabela III**).
- Porque o pouco uso do probiótico?
 - falta de melhor entendimento do seu mecanismo**
 - falta de preparação disponível e a preponderância de estudos de Unidades e Redes com alta incidência de ECN**
 - falta de estudos nos Estados Unidos**

Table III. Results among infants <1001 g at birth

Outcome, No.	Preprobiotics (n = 109)	Probiotics (n = 98)	Significance (P)
NEC	18 (17%)	10 (10%)	NS
Death	27 (25%)	14 (14%)	NS
NEC or death	38 (35%)	22 (22%)	NS
HCAI	38 (35%)	30 (30%)	NS

Suplementação com probiótico nos recém-nascidos pré-termos: É hora de mudar a prática

Probiotic Supplementation in Preterm Infants: It Is Time to Change Practice.

Editorial

Tarnow-Mordi W, Soll RF.

J Pediatr. 2014 Feb 8

- Os probióticos são pouco usados nos EUA (em 2012, somente 8%-9% dos RN de muito baixo peso na Vermont Oxford Network receberam probióticos).
- A rápida introdução do colostro e leite humano fresco é uma estratégia racional (evidência de ensaios com 343 recém-nascidos e recentes dados observacionais).
- No entanto, o uso do probiótico pode prevenir em torno de 2500 casos de ECN por ano nos EUA ou 200 casos por mês.
- ***Os probióticos reduzem a mortalidade como o surfactante para a doença da membrana hialina, hipotermia para síndrome hipóxico-isquêmica e o uso de corticosteróide antenatal no parto prematuro***

Probióticos na Enterocolite Necrosante

- Oncel, M (2014): *Lactobacillus reuteri*
RN ≤ 32 sem; ≤ 1500g: estudo controlado por placebo
 - Iniciados com a primeira alimentação da criança fosse fórmula ou leite humano- 10 a 20ml/kg, administrado 5 gotas 1x/dia
 - Sem diferenças entre os grupos quanto a nutrição enteral
 - Resultado primário:
 - Semelhança na freqüência de morte ou ECN entre os grupos
(p=0,27)
 - sem diferença significativa ao avaliar RN < 1.000 g ou entre 1000 e 1500g
 - Sepses comprovadas por cultura foram menos frequentes no grupo do probiótico (GPb) do que no grupo placebo (GPI)
(p = 0.041)

Por quê usar?

- A **colonização bacteriana anormal** provavelmente desempenha um papel na patogênese da ECN;
- Bactérias probióticas podem exercer seus efeitos benéficos, restaurando ou fornecendo cepas comensais essenciais necessárias para a proteção contra a inflamação e lesão intestinal

Probióticos na Enterocolite Necrosante

Metanálise da Cochrane-2014

Khalid AlFaleh, Jasim Anabrees

- Enterocolite necrosante: 0,43 (0.33 to 0.56; 20 estudos, 5529 recém-nascidos)
- Mortalidade: 0.65 (0,52-0.81; 17 estudos, 5112 recém-nascidos)
- **Sepse tardia (sem redução)** : 0.91 (0.80 to 1.03; 19 estudos, 5338 crianças)

No entanto: estudos comparativos são necessários para a escolha da mais efetiva preparação, tempo e duração da terapia
**Sem segurança para RN extremamente pré-
termos (poucos RN envolvidos)**

Probióticos na Enterocolite Necrosante

Metanálise – 2017

Probióticos na prevenção da ECN cirúrgica

Probiotics for the prevention of surgical necrotising enterocolitis: systematic review and meta-analysis. Rees CM, Hall NJ, Fleming P, Eaton S. *BMJ Paediatr Open.* 2017 Nov 1;1(1):e000066. Artigo Livre

- Usado uma **variedade de probióticos**
- **ECN- estágio 3**: sem significância: RR 0.74 (0.52-1.05), $p=0.09$.
- **ECN-cirurgia: sem efeito**: RR 0.84 (0.56-1.25), $p=0.38$.
- **ECN-mortalidade**: redução significativa: RR 0.56 (0.34-0.93), $p=0.03$.

Há muitas dificuldades na metanálise dos ensaios de probióticos

Preocupações

- Uso probiótico em prematuros poderia expor epitélio intestinal com má defesa e uma tendência para a inflamação precoce, resultando em **inflamação, lesão ou sepse;**
- Vários relatos de sepse com probióticos têm levantado preocupações a respeito do uso clínico de rotina de bactérias vivas em hospedeiros, como bebês prematuros, que têm defesas imaturas (barreira epitelial)
- **A administração de probióticos nesses pacientes pode não só afetar temporariamente a colonização bacteriana, mas a influência a longo prazo do padrão bacteriano**

Probióticos na Enterocolite Necrosante

Segurança dos probióticos

- **O efeito do probiótico é cepa dependente**

(deve ser identificada e caracterizada)

- estável durante o processo de produção industrial e conservação

- livre de patogenicidade

- livre de aquisição e transferência de genes de resistência

Os probióticos podem ser vetores de genes de resistência

- *(bactérias do trato digestivo são importantes reservatórios de genes de resistência)*

(pode ocorrer transferência de resistência de bactérias comensais aos probióticos e vice-versa)

Portanto: recomenda-se análise genômica das cepas

Probióticos na Enterocolite Necrosante

Estudo prospectivo, randomizado, duplo cego controlado (placebo)

23-30 semanas nas 1^{as} 48 h (1310 RN)

Probiótico usado: *Bifidobacterium breve*

Estudo poderoso pra o resultado primário: Enterocolite necrosante (ECN)

[Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial.](#) Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR; Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative Group. **Lancet.** 2016 Feb 13;387(10019):649-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26628328. [Similar articles](#)

	<i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001 probiotic (n=650)	Placebo (n=660)	Adjusted* risk ratio (95% CI)
Necrotising enterocolitis†	61 (9%)	66 (10%)	0.93 (0.68–1.27)
Sepsis‡	73 (11%)	77 (12%)	0.97 (0.73–1.29)
Death before discharge home§	54 (8%)	56 (9%)	0.93 (0.67–1.30)

Data are n (%), unless otherwise indicated. *Adjusted for sex, gestational age at birth, and randomisation within 24 h of birth. Adjustment by centre was excluded because the model did not converge. Allowances for correlations between multiple births are accounted for. †Necrotising enterocolitis (Bell stage 2 or 3).^{9,10} ‡Sepsis is defined as bloodstream infection with non-skin commensals after 72 h postnatal age and before 46 weeks' postmenstrual age. §Includes three infants who remained on paediatric wards at the time of analysis and are included as survivors; all were later discharged home.

Probióticos na Enterocolite Necrosante

- A importância do microbioma no complexo da patogênese da enterocolite necrosante é amplamente aceita
- À medida que o entendimento progride, a lógica para a escolha de probióticos que possam ter um efeito terapêutico tanto só ou em
- em combinação, e do qual os bebês podem se beneficiar, devem se fortalecer.

Enquanto isso, as evidências deste estudo não suportam a administração rotineira de probióticos ao prematuro e

- A validade da combinação de ensaios de diferentes probióticos para realizar metanálises deve ser questionado

Costeloe K et al, 2016



2018

Aumento da incidência de enterocolite necrosante com o uso de rotina de Infloran™ em prematuros extremos

Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of Infloran™ in extremely preterm infants. Escribano E, Zozaya C, Madero R, Sánchez L, van Goudoever J, Rodríguez JM, de Pipaon MS. *Benef Microbes*. 2018 Jun 11:1-8. doi: 10.3920/BM2017.0098. [Epub ahead of print]. PMID: 29888655. [Similar articles](#)

	Probiotic cohort (n=346)	Historical cohort (n=170)	P-value ²
NEC Stage 2-3 n (%) ³	46 (13.3%) ^a	10 (5.9%)	0.01
Surgical NEC ³	42 (12.1%)	10 (5.9%)	0.03
LOS ³	172 (50.3%)	102 (60.3%)	0.038
<i>Staphylococcus</i> sp. LOS ³	127 (37.1%)	86 (50.9%)	0.003
Mortality (%) ³	75 (21.7%)	27 (15.9%)	0.13
Postnatal age at exitus (days) ⁴	39±59	22±26	0.16

¹ NEC = necrotizing enterocolitis; LOS = late-onset sepsis.
² P-values <0.05 were considered statistically significant and are printed in bold letters.
³ Numbers with percentage in parentheses.
⁴ Mean ± standard deviation.

- Em 516 RN ≥23 e <28 comparando historicamente com aqueles que receberam probiótico de rotina versus os que não receberam, os autores relataram **aumento significativo de enterocolite necrosante no grupo que recebeu probiótico**. No entanto relataram diminuição da sepse tardia.

*Infloran™ contém uma cepa de *Lactobacillus acidophilus* e uma estirpe de *Bifidobacterium longum subsp. infantis*

E então...Antes que as cortinas se abram....

Paulo R. Margotto

- Não temos usado probióticos nos recém-nascidos pré-termos de risco para enterocolite necrosante, tal como a expressiva maioria dos Centros Neonatais do Brasil, apesar dos resultados favoráveis das metanálises.
- Acreditamos que seria **inoportuna** comparar o uso de probióticos a estratégias solidamente estabelecidas como o uso de surfactante e corticosteróides antenatais, como proposto pelo australiano Tarnow-Mordi W em recente Editorial publicado online no *Journal of Pediatrics* (2014).
- Ainda há incertezas não totalmente resolvidas, como: clareza nas preparações dos probióticos, diversas espécies com diferentes efeitos, dosagem, vivos ou atenuados, falta de regulação federal dos probióticos como aditivos alimentares ou droga, número insuficiente de recém-nascidos < 1000g para a avaliação (maior risco de enterocolite necrosante), menor taxa de uso de leite humano nos estudos e o desconhecimento de efeitos a longo prazo da alteração da microbiota intestinal.
- Usamos precocemente na nossa Unidade colostro e leite da própria mãe o mais precoce possível para estes recém-nascidos de risco, evidência sólida de que estamos promovendo o crescimento das bifidobactérias (inibe o crescimento de coliformes e outros organismos potencialmente patogênicos).
- **A administração de probióticos nesses pacientes pode influenciar a longo prazo do padrão bacteriano.**

OBRIGADO!



Muito mais precisa ser aprendido sobre a flora intestinal e suas interações com o desenvolvimento do trato intestinal antes de podermos rotineiramente manipular o ecossistema microbiano intestinal.

Após estes esclarecimentos, no futuro talvez venhamos usar probióticos!