

Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition

ESPGHAN Committee on Nutrition: Christian Braegger, Anna Chmielewska, Tamas Decsi, Sanja Kolacek, Walter Mihatsch, Luis Moreno, Małgorzata Piescik, John Puntis, Raanan Shamir, Hania Szajewska, Dominique Turck, and Johannes van Goudoever
In *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52: 238-50

ABSTRACT

Infant formulae are increasingly supplemented with probiotics, prebiotics, or synbiotics despite uncertainties regarding their efficacy. The present article, developed by the Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, systematically reviews published evidence related to the safety and health effects of the administration of formulae supplemented with probiotics and/or prebiotics compared with unsupplemented formulae. Studies in which probiotics/prebiotics were not administered during the manufacturing process, but there after, for example in capsules, the contents of which were supplemented to infant formula or feeds, were excluded. On the basis of this review, available scientific data suggest that the administration of currently evaluated probiotic and/or prebiotic-supplemented formula to healthy infants does not raise safety concerns with regard to growth and adverse effects. The safety and clinical effects of 1 product should not be extrapolated to other

products. At present, there is insufficient data to recommend the routine use of probiotic- and/or prebiotic-supplemented formulae. The Committee considers that the supplementation of formula with probiotics and/or prebiotics is an important field of research. There is a need in this field for well-designed and carefully conducted randomised controlled trials, with relevant inclusion/exclusion criteria and adequate sample sizes. These studies should use validated clinical outcome measures to assess the effects of probiotic and/or prebiotic supplementation of formulae. Such trials should also define the optimal doses and intake durations, as well as provide more information about the long-term safety of probiotics and/or prebiotics. Because most of the trials were company funded, independent trials, preferentially financed jointly by national/governmental/European Union bodies and other international organisations, would be desirable.

Keywords: feeding, microbiota, modification, paediatric nutrition

COMENTÁRIO

O uso dos probióticos e prebióticos na Indústria Alimentar tem vindo a despertar um interesse crescente como área de investigação, nomeadamente nos produtos dietéticos destinados aos lactentes.

Nos últimos anos, evidência científica tem vindo a ser compilada sobre o papel da flora intestinal, na manutenção e equilíbrio da saúde humana. Os probióticos (e os prebióticos como seus substratos), que parecem interagir com ela, poderão ser implicados na sua modulação, em fases precoces e determinantes do desenvolvimento humano.

De facto, a microflora intestinal é uma comunidade microbiana complexa. O estudo destas comunidades tem tido um enorme desenvolvimento como área de investigação nos últimos 30 anos. As bactérias anteriormente encaradas como organismos primitivos, nas últimas décadas, tornou-se óbvio que possuem sofisticados comportamentos de grupo. Comunicam entre si e com o hospedeiro produzindo, recebendo e respondendo com sinais químicos, equivalente às hormonas nos seres eucariontes. Assim, apercebem-se do meio circundante, adaptando-se; têm

uma consciência colectiva. Essa linguagem, o *quórum sensing* permite às bactérias sincronizar a expressão génica do grupo e assim actuar em uníssono. Mais, estes sinais são transmitidos às células eucariontes do hospedeiro e estas, por seu lado, produzem hormonas que sinalizam as bactérias, mediando relações simbióticas ou patogénicas entre as duas partes (microflora/hospedeiro). Assim, a era metagenómica que estuda o material genético recolhido directamente de amostras do ambiente natural, permite o alargamento da abrangência do estudo quer de microbiomas (totalidade de microorganismos de uma comunidade, do seu genoma e das suas interações, num determinado ambiente) por exemplo a microflora intestinal, quer de metabolomas (totalidade de metabolitos e outras moléculas sinalizadoras de uma amostra biológica, que são os produtos finais da sua expressão génica), que dão um cenário muito mais completo da bioquímica, fisiologia e microbiologia humanas. De facto, na microbiologia clássica o estudo da vasta maioria da diversidade microbiana é perdida quando usados os métodos culturais clássicos¹. Assim, esta plasticidade da expressão génica, modulação e programação metabólicas, decorrente de sinais ambientais em janelas críticas do desenvolvimento, imprimem um cunho único e pessoal,

ou seja, uma plasticidade semelhante na homeostasia humana, afectando mais ou menos directamente o desenvolvimento de um estado de saúde ou de doença, no imediato ou em deferido². Um exemplo será a plausível influência da microflora intestinal no metabolismo energético por diferentes mecanismos como sejam a extracção de energia a partir dos componentes não digeridos da dieta, a regulação do armazenamento de gordura (expressão do *fasting-induced adipose factor* - FIAF), a regulação da lipogénese através da regulação da expressão de enzimas como a *acetyl-CoA carboxylase* (ACC) e a *synthase de ácidos gordos* (FAS), e/ou a expressão de proteínas como a *carbohydrate responsive element binding protein* (ChREBP), a *sterol responsive element binding protein* (SREBP-1), ou ainda a regulação da oxidação dos ácidos gordos (actividade da *AMP-activated protein kinase*)^{3,4}. Ainda outra característica destas comunidades bacterianas, mesmo em estirpes idênticas, diferenças no proteoma (o total das proteínas expressadas por um genoma) e/ou no secretoma (o total dos produtos segregados por estes microorganismos) podem ter impacto na funcionalidade destas comunidades, por exemplo de comunidades de **probióticos** (associados ou não a **prebióticos** como substrato), que podem estar na génese de resultados não concordantes da sua eficácia^{1,2}.

Assim, a abordagem metagenómica poderá permitir o desenvolvimento da engenharia probiótica (probióticos recombinantes) e a selecção racional de estirpes, podendo os probióticos e prebióticos serem adicionados a alimentos tornando-os funcionais, ou ainda a sua utilização como “fármacos”, na prevenção e tratamento adjuvante de patologia. O uso apropriado do conhecimento do microbioma e metaboloma da comunidade microflora intestinal poderá permitir a compreensão das interacções entre microorganismos comensais, probióticos e patogénios e o seu hospedeiro a nível molecular, celular e populacional, nomeadamente através da identificação de substratos-chave e mediadores^{1,2}.

Assim, numerosos trabalhos têm sido publicados e escrutinados em metanálises^{5,6}, no sentido de demonstrar evidência científica da eficácia do uso dos probióticos na prevenção e/ou tratamento de diversas patologias tais como a diarreia aguda, a doença alérgica, a enterocolite necrotizante, a doença inflamatória intestinal, entre muitas outras.

Ora, o seu uso na alimentação do lactente parece assim pertinente, no sentido de obter precocemente tais pressupostos benéficos. O tipo de aleitamento, se materno ou com fórmula láctea, assume particular importância na nutrição do lactente, especialmente nas primeiras semanas de vida, nomeadamente na composição e modulação da microflora intestinal.

De facto, o papel do aleitamento materno neste tema tem sido alvo de intensa investigação e interesse, no que se refere a esse possível efeito programador e modulador não só pelo teor proteico, teor de colesterol, mas também pela presença de oligossacáridos com função prebiótica e pela presença de microorganismos com possível função probiótica^{1,7-9}.

Neste seguimento, recentemente, as fórmulas infantis têm vindo a ser cada vez mais suplementadas com probióticos (e/ou prebióticos) no sentido de aspirar à obtenção dos efeitos bené-

ficos para a saúde aventados anteriormente, apesar das fragilidades na evidência científica apurada da sua eficácia. Diversos Comitês de Peritos têm vindo a pronunciar-se sobre este tema. A *FAO/WHO*, em 2002, bem como a *French Agency for Food Safety* (AFFSA), em 2003, advertem quanto à segurança nos grupos de risco da suplementação das fórmulas infantis com probióticos. A *Scientific Committee on Food of European Commission*, em 2004 não objecta a adição de probióticos a fórmulas de continuação. A *ESPGHAN* (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), em 2004 aprova a adição a fórmulas de continuação e especiais; no entanto, o suplemento de outras fórmulas só poderia ter lugar sob supervisão médica. Este parecer da ESPGHAN foi revisto em 2011, após análise sistemática das publicações científicas sobre o tema. Assim, o Comité de Nutrição da ESPGHAN da análise efectuada não apurou efeitos clínicos consistentes na administração de fórmulas infantis suplementadas com probióticos antes dos 4 meses; depois dessa idade a suplementação pode estar associada a alguns benefícios clínicos (exemplo, redução da incidência de infecções gastrointestinais inespecíficas), não sendo a robustez da evidência científica suficiente para recomendar o uso universal das fórmulas suplementadas com probióticos em lactentes. No entanto, acrescenta que em lactentes saudáveis estas fórmulas não parecem trazer problemas de segurança, nomeadamente no que respeita a crescimento e efeitos adversos. Mais ainda, adverte e reforça que quer a segurança, quer os efeitos clínicos de um determinado probiótico não podem ser extrapolados para outros microorganismos, bem como adverte para a ausência de conhecimento quanto aos efeitos a longo prazo desta suplementação, mesmo após a sua cessação. Esta opinião é sobreponível à publicada em 2010 pelo Comité de Nutrição da Secção de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição da Academia Americana de Pediatria.

Quanto à segurança, segundo metanálises recentes os probióticos parecem ser inócuos para o uso na população em geral^{10,11}. Historicamente, desde épocas remotas que diversos grupos de alimentos eram fermentados como forma de conservação, especialmente o leite mas também os cereais, o peixe, os legumes, e os frutos. Assim, os alimentos fermentados constituem um bom paradigma de tolerância, segurança e efeitos benéficos efectivos, nomeadamente a hidrólise da lactose, a libertação de péptidos hipotensores e o efeito antimicrobiano¹²⁻¹⁴, que têm vindo a ser documentados. Este conhecimento e experiência acumulados são certamente a alavanca para o uso dos probióticos na alimentação e, em particular, na alimentação do lactente. No entanto, existem grupos de risco, nomeadamente imunocomprometidos, doentes com risco acrescido de infecção (cardiopatia estrutural, cateteres) ou com compromisso da integridade intestinal (pós-operatórios) em que o seu uso deve ser acautelado.

Assim, o uso de probióticos e prebióticos na alimentação do lactente e, em particular a sua adição às fórmulas infantis, apresenta aspectos consensuais que devem ser considerados: 1) o impacto da complexidade de comunidades bacterianas endógenas (microflora intestinal) e eventualmente exógenas (probióticos) e a sua inter-relação no estado de saúde do hospedeiro;

2) historicamente há noção de eficácia e segurança através do uso de alimentos fermentados há centenas de anos; 3) também parece pacífico aceitar a muito plausível importância da programação/modulação precoce da flora individual pelos probióticos e prebióticos na prevenção da morbidade a longo prazo.

Por outro lado, aspectos menos consensuais serão: 1) a ainda evidência científica frágil do benefício do uso de probiótico e prebióticos, nomeadamente pela ausência de marcadores fisiológicos validados das funções da mucosa; 2) questões de segurança no seu uso (grupos de risco); 3) a falta de conhecimento da relação entre a estirpe, dose, modo de administração e efeitos a longo prazo por um lado, e a prevenção ou tratamento adjuvante da patologia alvo por outro.

Em conclusão, embora os probióticos e prebióticos (como substrato) não sejam de todo um conceito recente, estaremos certamente nos primórdios da exploração do seu potencial na prática clínica. Os efeitos postulados dos probióticos, mesmo que promissores, carecem de evidência científica inequívoca. Por isso, o seu papel na alimentação do lactente (fórmulas infantis e outros alimentos a ele destinados), à luz da evidência científica actual, embora não parecendo veicular efeitos adversos, não conferem de forma convincente benefícios clínicos demonstráveis pelos métodos vigentes que determinem o seu uso universal.

Helena Ferreira Mansilha¹

Nascer e Crescer 2011; 20(1): 35-37

BIBLIOGRAFIA

1. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the Human Microbiome with antibiotics, probiotics and prebiotics: Gastroenterology enters the Metagenomics Era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015-31.
2. Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? *Front Biosci* 2009; 14: 5107-17.
3. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15(13): 1546-58.
4. Kerac M, Bunn J, Seal A, Thindwa M, Tomkins A, Sadler K, et al. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. *Lancet* 2009; 374 (9684): 136-44.
5. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Practice* 2007; 22 (3): 351-65.
6. Thomas DW, Greer FR and Committee on Nutrition; Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics; *Pediatrics* 2010; 126(6): 1217-31.
7. Heikkila MP, Saris PEJ. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 471-8.
8. Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T, Fredrikson M, Bjorkstén B. Probiotic Lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2009; 49(3): 349-54.
9. Martin R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smidt H, Rodriguez JM. Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol* 2007; 103:2638-44.
10. Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1365-73.
11. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122:8-12.
12. Jauhainen T, Korpela R. Milk peptides and blood pressure. *Am J Hyperten* 2005; 18: 1600-5.
13. Minervini F, Bilancia MT, Siragusa S, Gobbetti M, Caponio F. Fermented goats' milk produced with selected multiple starters as a potentially functional food. *Food Microbiology* 2009; 26: 569-4.
14. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80:S147-71.

¹ Serviço de Pediatria, H Maria Pia / CHP