

**EFFECT OF PROBIOTIC MIX
(BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM, BIFIDOBACTERIUM
LACTIS, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS) IN THE
PRIMARY PREVENTION OF ECZEMA:
A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED,
PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.**

Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE.

Pediatr Allergy Immunol 2010; 21 (2):386-93.

Introdução: O objectivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação perinatal com probióticos no desenvolvimento de eczema em crianças com alto risco para doença alérgica (DA).

Métodos: Em estudo aleatorizado, em dupla ocultação, incluíram-se 112 grávidas (fetos com pelo menos um familiar de primeiro grau com DA), que ingeriram, desde 4 a 8 semanas antes do parto e durante os 3 meses seguintes, suplemento diário de mistura de *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus* ou placebo. Os lactentes fizeram aleitamento materno exclusivo durante os três primeiros meses. Nos três meses seguintes, sob aleitamento materno ou artificial, foi-lhes administrada oralmente a mesma mistura diária de probióticos ou placebo. As crianças foram avaliadas clinicamente até aos 12 meses, altura em que foram doseadas as IgE séricas total e específicas para alérgenos alimentares comuns.

Resultados: Completaram o estudo 68 crianças (idade gestacional ≥ 36 semanas). Respeitante ao primeiro ano de vida, a prevalência e a incidência cumulativa de eczema no grupo submetido a ingestão de probióticos foram significativamente menores relativamente ao grupo placebo (18,2%

vs 40,0%, $p=0,048$ e 36,4% vs 62,9%, $p=0,029$, respectivamente). Não se registaram diferenças, entre os grupos, em relação à gravidade do eczema e aos valores de IgE séricas.

Discussão: A suplementação perinatal com a mistura de probióticos estudada é uma medida eficaz na prevenção de eczema, no primeiro ano de vida, em crianças com elevado risco para DA.

Comentários: Dado o papel da microflora intestinal na regulação imunológica e os resultados contraditórios de estudos anteriores, o esclarecimento sobre a eficácia desta estratégia de prevenção primária é pertinente.

Este estudo apresenta desenho rigoroso, com uso de placebo adequado. Ambos os grupos, activo e placebo, foram estratificados pela presença de DA materna, eczema em irmãos e número de progenitores com DA e os resultados ajustados ao tipo de parto, tempo de amamentação e uso de antibióticos, minorando alguns factores de desvio.

A principal limitação deste ensaio prende-se com a elevada frequência de abandonos, sem conhecimento dos motivos ou da frequência de eczema. Contudo, no final do estudo, não houve diferenças significativas na frequência de abandonos e características basais, entre os grupos activo/ placebo. A verificação da adesão à toma diária do suplemento é outra dificuldade. Desconhecem-se outros factores, nomeadamente ambiente aeroalérgico e diversificação/ hábitos alimentares, que podem influenciar os resultados.

As estirpes bacterianas usadas foram já estudadas em ensaios anteriores, cujas conclusões se revelam díspares. Não foi utilizada a espécie *Lactobacillus rhamnosus* GG (efeito preventivo no desenvolvimento de eczema demonstrado de forma mais consistente em ensaios prévios). Salienta-se, à semelhança de outros estudos, a importância do início da suplementação probiótica no período pré-natal. Não se registaram efeitos adversos imputados à ingestão dos probióticos (n.b.

excluídas crianças com factores de risco). O número insuficiente de estudos a longo prazo e a heterogeneidade entre ensaios prejudicando a sua comparação (diferentes populações-alvo, probióticos e quantidades utilizadas, uso concomitante de probióticos, período de suplementação e tempos de avaliação) tornam a evidência actual escassa para recomendações formais sobre o uso de probióticos na prevenção primária da DA.

Helena Pité

THE INDICATION AND EFFECTIVENESS OF LOW-DOSE ERYTHROMYCIN THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Korematsu S, Yamamoto K, Nagakura T, Miyahara H, Okazaki N, Akyoshi K, et al.

Pediatric Allergy and Immunology 2010; 21:489-92.

Introdução: Foram introduzidas doses baixas de eritromicina no tratamento de doentes com pan-bronquiolite difusa e pansinusite crónica para suprimir a inflamação neutrofílica e produção de IL-8. Vários trabalhos recentes reportam a eficácia de doses baixas de eritromicina no tratamento da asma brônquica. O objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia e indicações do tratamento de manutenção com doses baixas de eritromicina em crianças com asma brônquica.

Métodos: Foram seleccionadas 55 crianças atópicas (média de idades de 7,4 anos) com asma brônquica de vários graus de gravidade e 10 controlos não alérgicos. Dos 55 doentes, 4 tinham asma persistente grave, 23 asma persistente moderada e 28 asma persistente ligeira. Estavam medicados com fluticasona inalada, 200-400 µg/dia, antagonista dos receptores dos leucotrienos e teofilina há mais de um ano. Foram determinados os níveis de IL-8, eotaxina, MCP 1 (*monocyte chemoattractant protein*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) no soro das crianças (ELISA) no início e 6 meses após o tratamento com doses de 10 mg/kg/dia de

eritromicina, adicionada ao tratamento habitual. Em 3 dos 4 doentes com asma grave, medicados com teofilina 16 mg/kg/dia, foram avaliadas a *clearance* e semivida da teofilina, e flutuação diurna da concentração sérica de teofilina.

Resultados: Os níveis de IL-8 e VEGF aumentavam paralelamente à gravidade da asma. Após 6 meses de tratamento com eritromicina nas doses referidas, os níveis de IL-8 e VEGF diminuíram (de 735,5 pg/mL para 74,8 pg/mL; de 352 pg/mL a 132 pg/mL respectivamente). Não se verificou alteração nos níveis de eotaxina e MCP 1. Quanto à teofilina, a *clearance* diminuiu de 0,093 l/kg/h para 0,062 l/kg/h, a semivida aumentou de 6,3 para 9,9 h e a flutuação diurna da concentração sérica diminuiu.

Discussão: Doses baixas de eritromicina inibem a produção de IL-8 pelos neutrófilos recrutados. A associação entre asma e inflamação neutrofílica foi descrita recentemente. Foi demonstrada produção aumentada de IL-8 pelos neutrófilos durante a crise asmática. Recentemente foi descrito que os neutrófilos de doentes com asma expressam receptor de alta afinidade para a IgE. O VEGF, um factor angiogénico, está implicado no *remodeling* das vias respiratórias e também foi inibido pela eritromicina.

Comentários: Se considerássemos que a inflamação na asma é essencialmente eosinofílica, a terapêutica com eritromicina em doses baixas não teria indicação. A administração de eritromicina a doentes medicados com teofilina tem sido também evitada, dada a inibição do metabolismo da teofilina pela eritromicina. Neste estudo foi demonstrada a correlação entre gravidade de asma e nível de IL-8 e VEGF, o que eventualmente pode ser usado no *follow-up* dos doentes com asma grave. A medicação com eritromicina em baixa dose, em manutenção, mostrou-se eficaz, diminuindo a IL8 e VEGF e melhorando a sintomatologia clínica da asma. A inibição do metabolismo da teofilina, conhecida como efeito adverso, acabou por se mostrar eficaz no controlo da flutuação diária da concentração sérica de teofilina. Não foi avaliada a inflamação brônquica neste estudo via NO exalado, expectoração induzida ou outros métodos.

Irina Didenko e Fátima Ferreira