

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

LÍGIA DEL MONACO CHAVES
LUANA LIMA DE BASTOS

**USO DE PROBIÓTICO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE
PROCTOCOLITE ALÉRGICA NO LACTENTE**

Curitiba
2020

LÍGIA DEL MONACO CHAVES
LUANA LIMA DE BASTOS

USO DE PROBIÓTICO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE
PROCTOCOLITE ALÉRGICA NO LACTENTE

Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR) como requisito parcial ao título de médico.

Orientador: Dr. Aristides Schier da Cruz

Curitiba
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

C512 Chaves, Lígia Del Monaco.

Uso de probiótico como fator de risco para a ocorrência de proctocolite alérgica no lactente / Lígia Del Monaco Chaves, Luana Lima de Bastos. — Curitiba, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2019.

1. Probióticos. 2. Proctocolite. 3. Lactente.

I. Bastos, Luana Lima de.

II. Título.

CDD 612.664

Dedicamos esse trabalho aos nossos pais, por sempre estarem presentes em nossas vidas. Jamais teríamos uma vida tão plena sem o seu amor e apoio incondicionais.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela bênção, proteção e por permanecer ao nosso lado durante todo o percurso desta caminhada.

À Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, pela oportunidade.

Ao Dr. Aristides Schier da Cruz pela orientação, dedicação e incentivo.

A Nilva Lemes, secretária do Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, pela paciência ao nos auxiliar com os trâmites do Comitê de Ética.

A Lonize Maira Weinert Silveira, pediatra do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, por ter nos auxiliado na coleta e transcrição de dados dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Fernando Tabushi, pelas aulas e ensino da metodologia em pesquisa.

À Instituição Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, na pessoa do Diretor Técnico Dr. Maurus V. Stier Serpe, por nos permitir a coleta dos dados neste hospital.

À Instituição Mãe Curitibana, por ter nos cedido o espaço para a coleta de dados.

À Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, por ter permitido a coleta dos dados desse trabalho.

A Eric Henrique Batista Schmidt, por ter auxiliado no desenvolvimento desse trabalho.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”

Simone de Beauvoir

RESUMO

Introdução: a proctocolite alérgica (PCA) é um processo inflamatório benigno, de etiologia normalmente associada à alergia alimentar, porém não exclusiva a essa causa. Dentre os possíveis fatores de risco, está o probiótico *Lactobacillus reuteri* (Prob Lr), tendo em vista sua hiperprescrição pela classe pediátrica. **Objetivo:** avaliar a possibilidade de o Prob Lr, indicado para o tratamento de cólica infantil, ser um fator de risco para a ocorrência de PCA em lactentes, bem como verificar outros possíveis fatores de risco. **Método:** estudo caso-controle, com avaliação dos prontuários de lactentes com PCA iniciada antes dos 6 meses de vida e comparação com o grupo controle, composto por pacientes entre 6 e 24 meses, cujos responsáveis foram entrevistados para esclarecer a exposição aos fatores de risco alvos da pesquisa. Para a comparação dos resultados das variáveis quantitativas foram utilizados o teste *t* de Student para amostras independentes, ou o teste de Mann-Whitney quando necessário. Para a comparação entre as variáveis categóricas foram utilizados o teste do qui-quadrado, ou, se necessário, o teste exato de Fisher. Para os fatores de risco nos dois grupos foram calculados razão de chance (OR) e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** nos 168 pacientes com PCA, a mediana de idade de início da colite foi 45 dias. A mediana da duração da colite foi 15 dias. Houve recidiva da colite em 48 pacientes, com duração de apenas 1 ou 2 dias em geral. Em 45 casos, a ocorrência da colite esteve associada à realização das vacinas dos 2 ou 4 meses. O uso de probiótico ocorreu em 55% dos pacientes do grupo PCA, por um tempo mediano de 54 dias, enquanto no grupo controle 58% receberam probiótico. Se a indicação do probiótico é a redução da cólica infantil, apenas 19% dos lactentes tiveram indicação correta. Mostraram-se fatores de risco para ocorrência de PCA em lactentes a exposição prévia da proteína de leite de vaca, prematuridade, baixo peso de nascimento, ter ficado em UTI Neonatal e ter recebido antibiótico. **Conclusões:** o uso de probiótico em lactentes não se mostrou um fator de risco para a ocorrência de PCA. Internamento em UTI Neonatal, prematuridade, peso inferior a 2000 g, uso de antibióticos antes dos 4 meses e início de fórmulas infantis antes dos 3 meses de vida são variáveis que aumentam o risco de ocorrer PCA. A tendência à hiperprescrição de probiótico é alarmante, já que foi observada indicação indevida em um grande número de lactentes.

Palavras chave: proctocolite, lactente, probiótico

ABSTRACT

Introduction: allergic proctocolitis (APC) is a benign inflammatory process, whose etiology is usually associated with food allergy, but not exclusive to this cause. Among the possible risk factors is the probiotic *Lactobacillus reuteri* (Prob Lr), in view of its hyperprescription by the pediatric class. **Objective:** to evaluate the possibility of Prob Lr, indicated for childhood colic treatment, being a risk factor for occurrence of APC in infants, as well as to verify other possible risk factors. **Method:** case-control study, with evaluation of the medical records of children with APC started before the age of 6 months and comparison with the control group, which is composed by infants between 6 and 24 months of age, whose parents were interviewed to clarify exposure to risk factors research targets. To compare the quantitative variables results were used the *t*-Student test for independent samples, or the Mann-Whitney test when necessary. To measure the differences between categorical variables were used the chi-square test or, if necessary, Fisher's exact test. For the risk factors in both groups, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval were calculated. **Results:** among the 168 patients with APC, the median age at onset of colitis was 45 days. The median duration of colitis was 15 days. There was recurrence of colitis in 48 patients, lasting for only 1 or 2 days in general. In 45 cases, the occurrence of colitis was associated with the application of the 2 and 4 months vaccines. The use of probiotics occurred in 55% of the patients in the APC group, for a median time of 54 days, while in the control group 58% received probiotics. If the probiotic is indicated for infantile colic decrease, only 19% of infants had the correct indication. Revealed as risk factors for the occurrence of APC in infants were the previous exposure to cow's milk protein, prematurity, low birth weight, admission to ICU Neonatal and use of antibiotics. **Conclusions:** the use of probiotics in infants was not a risk factor for the occurrence of APC. Neonatal ICU admission, prematurity, weight below 2000 g, use of antibiotics before the age of 4 months and the start of using infant formulas before the age of 3 months are variables that increase the risk of APC. The tendency towards overprescription of probiotics is alarming, since an undue indication was observed in a large number of infants.

Keywords: proctocolitis, infant, probiotic

LISTA DE SIGLAS

APLV	Alergia à proteína do leite de vaca
FEMPAR	Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná
FI	Fórmula infantil
HUEM	Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
IG	Idade gestacional
LM	Leite materno
PAN Curitiba	Programa de Atenção Nutricional Curitiba
PCA	Proctocolite alérgica
Prob Lr	Probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI-Neo	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características de nascimento do grupo PCA e grupo controle
Tabela 2	Características pós-natais no grupo PCA e no grupo controle
Tabela 3	Comparação das características nos 168 pacientes com PCA, em uso de Prob Lr e sem uso de Prob Lr

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	OBJETIVOS.....	12
1.1.1	OBJETIVOS GERAIS.....	12
1.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.	METODOLOGIA.....	17
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	18
3.2	SOBRE OS RISCOS E BENEFÍCIOS.....	18
3.3	METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS.....	18
4.	RESULTADOS.....	20
5.	DISCUSSÃO.....	24
6.	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28
	ANEXOS.....	32

1. INTRODUÇÃO

A PCA é um processo inflamatório benigno, que ocorre nos 6 primeiros meses de vida e tem como características lesões macro e microscópicas na mucosa do reto e cólon (CAMARGO et al., 2016). A incidência é maior em meninos e corresponde a 60% dos casos de hematoquezia em lactentes jovens. A doença se apresenta em crianças hígdas, com ganho ponderal e estatura dentro da normalidade. As fezes podem conter muco e estrias de sangue e esse sangramento pode ser intermitente, de instalação gradual e quando prolongado, segundo alguns autores, pode provocar anemia (MOTTA, SILVA, SARINHO, 2002; NOWAK-WEGRZYN et al., 2015).

A evolução da PCA tem características transitórias e benignas, independentemente da duração e de suas recidivas, e não representa grandes riscos. Estima-se que 50% dos casos de PCA sejam causados por alergia ao leite de vaca, mesmo naqueles que se encontram em aleitamento natural. Apesar da relevância da APLV, atualmente há uma tendência à generalização da ideia desta etiologia, negligenciando outras possíveis causas. O mecanismo fisiopatológico da PCA ainda não foi totalmente identificado, porém, sabe-se que envolve a presença de linfócitos CD8, bem como linfócitos do tipo TH-2 e infiltrado eosinofílico em todas as camadas da mucosa colônica (FAGUNDES-NETO, GANC, 2013).

Não é rotina a realização de biópsias e colonoscopias em lactentes com PCA, mas costumam ser achadas duas modificações histopatológicas na mucosa do cólon e do reto: 1) colite macroscópica com eritema linear, infiltrado eosinofílico, ulcerações e perda do padrão vascular; 2) hiperplasia nodular linfoide do cólon, com fácil sangramento no ápice destes nódulos (LUCARELLI et al., 2011; MACHIDA et al., 1994; DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002; OHTSUKA et al., 2007). Outros fatores de risco encontrados seriam o uso de antibióticos, prematuridade, internamento em UTI-Neo, peso de nascimento <2000g, infecções (BARBOSA, CRUZ, 2016).

Nos últimos anos, surgiu a conduta pediátrica de prescrever probióticos (especialmente o *Lactobacillus reuteri*) para tratamento de cólica infantil. Apesar de o probiótico ter apresentado resultados estatisticamente significativos na redução desse sintoma, tem-se observado a hiperprescrição deste produto em um número de lactentes muito grande. Levando em conta a existência de vários fatores para desencadeamento de PCA, passa a ser importante explorar como mais um fator de

risco a possibilidade de alterações na microbiota intestinal induzidas pelo uso de um probiótico (RIBEIRO, COUTINHO, 2016).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVOS GERAIS:

Essa pesquisa foi realizada com o objetivo de avaliar a possibilidade de o probiótico *Lactobacillus reuteri*, prescrito para lactentes com cólica infantil, ser um fator de risco para ocorrência de PCA nesse grupo.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Avaliar a associação da PCA com outros possíveis fatores de risco, como ingestão de proteína de leite de vaca, internamento em UTI neonatal, baixo peso ao nascer, prematuridade, infecção neonatal ou pós-neonatal, cirurgias e exposição a antibióticos e vacinas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Colite é o quadro inflamatório que envolve o intestino grosso caracterizado por lesões microscópicas e/ou macroscópicas na mucosa do cólon (DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002). Como já citado, apresenta-se tipicamente nos primeiros meses de vida, em crianças saudáveis, com evolução pôndero-estatural normal. É a principal causa de hematoquezia em lactentes jovens – o aparecimento de sangue nas fezes (formadas ou pastosas) ocorre de forma gradual e pode ser intermitente. Tipicamente, lactentes permanecem em bom estado geral. No entanto, pode haver algum grau de anemia se o sangramento persistir e não houver suplementação nutricional.

Em análise feita por Camargo et al (CAMARGO et al., 2016), a PCA não demonstrou piora no estado nutricional de lactentes que recebem intervenção adequada. Se o diagnóstico for precoce e houver tratamento efetivo, o lactente pode manter o canal de crescimento e haverá desaparecimento completo dos sintomas.

No entanto, por vezes quadro clínico é negligenciado, visto que há banalização e/ou falta de investigação a fundo por serem queixas extremamente frequentes e o choro sem motivo aparente ser um sintoma subjetivo. Deve-se atentar para crianças que choram excessivamente, tendo em vista que essa é sua primeira forma de comunicação social.

Um dos principais achados da PCA é a cólica, que possui diagnóstico clínico, de exclusão e que não se apoia em nenhum dado de exame físico nem laboratorial. Não há consenso na literatura relacionando a sintomatologia de cólica ao sexo do recém-nato (KOSMINSKY, KIMURA, 2004). Os critérios clínicos mais usados, em termos gerais, são os de Wessel, conhecidos como a "regra dos 3": as cólicas duram pelo menos três horas, ocorrem pelo menos três dias por semana e por pelo menos três semanas seguidas, e desaparecem aos três meses de vida (MURAHOVSKI, 2003). Tais parâmetros são úteis para determinar a conduta, visto que casos que se afastam muito dos critérios indicam investigação.

É importante ter em mente que o período entre o nascimento e o terceiro mês de vida é a fase de adaptação do sistema nervoso e do aparelho digestivo ao ambiente extrauterino (SPOCK, 1960; KOSMINSKY, 2005). Fatores como imaturidade do trato intestinal, hiper-tonicidade congênita, alergias, tensão dos pais e meio-ambiente interferem na manifestação da cólica. Além disso, pode ser causada pelo próprio

amadurecimento do aparelho digestivo do bebê e também pela ingestão de ar durante a mamada. Embora pareça ser uma condição autolimitada, existem evidências emergentes dos efeitos adversos da cólica a longo prazo no comportamento infantil, no sono e interferências em alergias (SUNG et al., 2017).

Odze et al (ODZE et al., 1993) defende que os eosinófilos são um excelente marcador para PCA, independentemente da idade da criança, duração da doença, aparência endoscópica ou tipo de fórmula estimulante. Os infiltrados eosinofílicos na mucosa podem ser visualizados através de exames histopatológicos que, apesar de não serem realizados rotineiramente, são importantes métodos de confirmação (MOTTA, SILVA, SARINHO, 2002). Dada a distribuição focal das células, devem ser obtidas várias amostras de biópsia da mucosa e vários níveis de cada exame para confirmar o diagnóstico.

Diaz et al (DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002) argumenta que o estudo histopatológico da mucosa retal sempre deve ser realizado por ser importante no esclarecimento da etiologia da colite, apesar de não ser patognomônico. Segundo o autor, a presença de um infiltrado eosinofílico na mucosa retal associada a quadro clínico pertinente sugere fortemente a suspeita diagnóstica de PCA.

Em relação às causas da colite, estudos apontam que a principal etiologia em pacientes de até 12 meses é a alergia alimentar (DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002), uma reação adversa aos alimentos mediada por mecanismos imunológicos, envolvendo IgE ou não. A PCA induzida por alimentos é um tipo de hipersensibilidade não mediada por IgE. A fisiopatologia dessa alergia tem o envolvimento de células como linfócitos CD8 e TH-2 e infiltração de eosinófilos em todas as camadas da mucosa do cólon. Células T estariam envolvidas na patogênese e os eosinófilos ativados secretariam TNF- α (fator de necrose tumoral alfa). Portanto, pela associação entre colite eosinofílica e história de atopia, acredita-se que a genética tenha papel no desenvolvimento da PCA. A alergia alimentar afeta entre 2,5 e 5% das crianças; na PCA, em 50% desses casos, o leite de vaca é a causa mesmo em crianças em aleitamento natural colônica (FAGUNDES-NETO, GANC, 2013).

A chamada alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é considerada a principal causa de colite eosinofílica, e se manifesta majoritariamente em pacientes do sexo masculino e antes dos 6 primeiros meses de vida (LOZINSKY, MORAIS, 2014). Alguns autores demonstram que a modificação na alimentação é o fator primordial para melhora do quadro e manutenção do estado nutricional do lactente. Camargo et al

(CAMARGO et al., 2016) destaca em seu trabalho o resultado positivo da amamentação com exclusão de dieta materna na nutrição de lactentes, prática que seria supostamente eficaz no tratamento da PCA.

No entanto, pesquisas mais recentes apontam que, apesar de proteínas alimentares da mãe serem detectadas na circulação fetal, restringir a dieta da gestante não ocasiona redução no índice de atopias no lactente (COCCO et al., 2009). Portanto, não se preconiza qualquer dieta de restrição para a gestante (KOSMINSKY, KIMURA, 2004) – pois além de não diminuir a incidência de alergias, a restrição dietética traria o risco de carências nutricionais em mãe e filho (SICHERER, BURKS, 2008; GREER, SICHERER, BURKS, 2008).

É indiscutível o efeito benéfico do aleitamento materno no desenvolvimento infantil. Estudos evidenciam, por exemplo, que o pico da frequência de cólica é mais precoce em nutrição artificial (2 semanas de vida) do que em aleitamento materno (6 semanas) (MURAHOVSKI, 2003; KOSMINSKY, KIMURA, 2004). A administração de leite materno (sem restrições na dieta) e o desmame mais tardio, até os 6 meses de idade, mostraram efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas em população de alto risco no estudo de Diaz (DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002). Outros autores também apontam que há menor incidência de reações adversas à proteína do leite em crianças com nutrição exclusiva em leite materno (CHANDRA, 1997). Também é interessante ressaltar que alimentações com fórmula e leite materno demonstraram diferenças quanto ao desenvolvimento cognitivo, emocional, social e crescimento físico de bebês em análise feita por Vandenplas (VANDENPLAS, 2011).

Parte dos efeitos no organismo dos lactentes pode ser explicada com base nas diferenças de composição entre os leites. Diferentemente do leite de vaca, o materno possui mais de 130 oligossacarídeos e importantes componentes probióticos e prebióticos. Prebióticos são componentes não digeríveis capazes de alterar a microbiota do hospedeiro; probióticos, por sua vez, fazem parte da flora transitória, podendo ser adicionados como suplementos. Logo, lactentes em aleitamento materno têm flora intestinal diferente daqueles alimentados com leite de vaca ou fórmulas. Segundo Rautava e Harmsen (RAUTAVA et al., 2012; HARMSEN et al., 2000), bactérias do gênero *Bifidobacteria* predominam em bebês amamentados, enquanto bebês em nutrição artificial têm microbiota intestinal mais diversa.

Diversos estudos apontam a importância da flora intestinal para o desenvolvimento adequado do peristaltismo. Ao nascimento, o trato gastrointestinal é

estéril – e, em um ambiente assim, a peristalse não é estimulada. Além disso, as bactérias são importantes para o desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino, órgão que contém cerca de dois terços de todas as células imunológicas de um ser humano (VANDENPLAS, 2011).

Além da dieta, a idade gestacional ao nascer e o tipo de parto (vaginal ou cesariano) têm impacto na microbiota intestinal. Quando o nascimento ocorre por cesariana, não há a ingestão da flora vaginal e intestinal da mãe. Alimentos esterilizados, diminuição do consumo de alimentos naturalmente fermentados e vida urbana são apontados como fatores que diminuem a exposição da mucosa do trato gastrointestinal a microorganismos, o que resulta em alteração na microbiota intestinal (VANDENPLAS, 2011).

Nos últimos anos, tem-se estudado o uso de probióticos para tratamento de algumas desordens nos lactentes, pois diversos autores apontaram diferenças nas floras de bebês com e sem cólicas (SUNG et al., 2017). Os gêneros mais utilizados na elaboração de probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Esses têm sido indicados para o tratamento de doenças como inflamações, atopias e diarreia (NUNES, GARRIDO, 2018; FROTA et al., 2015). Em metanálise realizada por Sung et al (SUNG et al., 2017), uma cepa do *Lactobacillus reuteri* (DSM17938) se mostrou possivelmente eficaz para tratamento de cólica em bebês amamentados. Por outro lado, seu uso em lactentes alimentados com fórmula requer mais investigações. Apesar de não haver dados contraindicando a adição de probióticos a fórmulas para lactentes, as evidências da eficácia dessa adição são insuficientes para que o uso rotineiro seja recomendado para esse grupo (VANDENPLAS, 2011).

3. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo caso-controle em que os dois grupos foram analisados no período de fevereiro a abril de 2020. O grupo de casos (grupo PCA) foi composto por lactentes encaminhados à Unidade de Saúde Mãe Curitibana (Programa de Atenção Nutricional Curitiba - PAN Curitiba) com a finalidade de receber fórmula de alto custo indicada para APLV no período de agosto de 2018 a agosto de 2019. Foram incluídos lactentes de, no máximo, 24 meses de idade até o momento da análise dos dados, com PCA iniciada antes dos 6 meses de vida, apresentando histórico de presença de estrias de muco e sangue nas fezes sem causar danos hematológicos, nutricionais ou de desenvolvimento. Dos pacientes atendidos no PAN-Curitiba, 60% são habitualmente atendidos na rede privada de saúde e 40% na rede municipal, pelo SUS.

O grupo controle foi composto por lactentes com idade entre 6 e 24 meses, cujos responsáveis foram entrevistados com o objetivo de esclarecer se os lactentes foram expostos previamente aos potenciais fatores de risco alvos dessa pesquisa antes dos 4 meses de vida. O questionário foi aplicado de maneira impressa e em consultório isolado, para evitar constrangimentos, no serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) e também na forma virtual, no modelo “Google formulários”. As pesquisadoras foram responsáveis pelo preenchimento dos questionários a fim de evitar falhas na interpretação por parte dos responsáveis pelas crianças, no caso dos questionários impressos. Em relação ao número de participantes, o grupo de casos foi composto por 168 pacientes com PCA. O grupo controle, por sua vez, foi composto por 123 lactentes.

Os potenciais fatores de risco foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes portadores de PCA (grupo PCA) e estão disponíveis em planilha produzida pelo pediatra especialista do PAN Curitiba, orientador desta pesquisa. As mesmas variáveis foram analisadas no questionário aplicado aos responsáveis pelas crianças do grupo controle. Tal documento encontra-se no Anexo 1.

As variáveis analisadas foram as seguintes: sexo; idade gestacional; peso de nascimento; internamento em UTI neonatal; tipo de aleitamento nos primeiros 6 meses de vida; histórico de infecção nos primeiros 4 meses de vida; uso de antibiótico nos primeiros meses; realização das vacinas dos 2 e 4 meses; uso do Prob Lr (o mais utilizado) nos primeiros 6 meses de vida (idade e duração) e cirurgias prévias.

O estudo teve início após avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FEMPAR, sob número 20301819.6.0000.0103 (anexo 2) e do Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, sob número 20301819.6.3001.0101 (anexo 3).

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos lactentes com sangramento intestinal diagnosticado como PCA iniciado antes dos 6 meses de idade atendidos na Unidade de Saúde Mãe Curitibana. O grupo controle foi composto por lactentes com idade de 6 a 24 meses não portadores de PCA, atendidos no serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) e aqueles cujos pais responderam ao questionário virtual. Foram excluídos lactentes sem história de sangramento intestinal ou com início dos sintomas depois dos 6 meses.

3.2 SOBRE OS RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos para os participantes dessa pesquisa seriam de quebra de sigilo. Para evitar tal exposição, a identidade dos pacientes foi preservada e nenhum material que indique sua participação será liberado sem consentimento. Para o grupo controle, os riscos seriam de constrangimento dos participantes durante a aplicação de um questionário. Os benefícios justificam os riscos pois esse trabalho poderá contribuir para a ampliação do conhecimento acerca do uso de probióticos e sua relação com a PCA, além de estimular a produção científica do assunto.

3.3 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Dados quantitativos foram expostos na forma de média e desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição paramétrica, ou mediana (M) e intervalo interquartil (IIQ), especificando o percentil 25 (IIQ inferior) e percentil 75 (IIQ superior) para as variáveis de distribuição não paramétrica. Dados categóricos foram expostos em número e proporção.

Para a comparação dos resultados das variáveis quantitativas foram utilizados o teste *t* de Student para amostras independentes, ou o teste de Mann-Whitney

quando necessário. Para a comparação dos resultados das proporções das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado, ou, se necessário, o teste exato de Fisher. Para os fatores de risco nos dois grupos foi calculada a razão de chance (OR) e intervalo de confiança de 95%. A análise foi realizada em modo bicaudal, com margem de erro alfa = 0,05.

4. RESULTADOS

O grupo PCA foi composto por 168 lactentes, 86 deles (51%) masculinos. A média de idade de início da colite foi de 54 dias (DP: 38,5 dias), com mediana de 45 dias (IIQ= 23 – 75 dias). A duração da colite variou de 1 dia a 195 dias, com mediana de 15 dias (IIQ= 3 – 50 dias). Os pacientes tiveram remissão da doença sem qualquer agravo hematológico, nutricional ou de desenvolvimento. Após pelo menos 15 dias de remissão, houve recidiva da colite em 48 pacientes (29% - IC95% 22 a 35%), quase sempre com sangramento de duração fugaz, 1 ou 2 dias, ocorrida sempre menos de 2 meses após a remissão. Em 45 casos (27% - IC95% 20 a 34%) a ocorrência da colite esteve associada à realização de vacinas (colite aparecendo menos de 15 dias após as vacinas dos 2 meses e 4 meses). A proporção de pacientes que estava em LM exclusivo no início da colite era de 26%, já daqueles que estavam com FI exclusiva era de 20%. Os pacientes em aleitamento misto representavam 54%. Em 28 pacientes (17% - IC95% 11 a 22%) a PCA foi considerada idiopática, ou seja, ocorrência de PCA quando o lactente está em leite materno exclusivo, sem exposição a nenhum outro fator de risco (fórmula infantil, prematuridade, internamento, infecção, antibióticos, cirurgias, vacinas).

O grupo controle foi composto por 123 crianças, 79 delas (64%) do sexo masculino. A tabela 1 apresenta os dados relativos às condições de nascimento do grupo PCA e do grupo controle. Idade gestacional e peso de nascimento foram significativamente maiores no grupo controle. Já as porcentagens de prematuridade, peso de nascimento menor que 2000g e internamento em UTI-Neo foram significativamente maiores no grupo PCA. Da mesma maneira, o tempo de internamento dos recém-nascidos na UTI-Neo foi significativamente maior no grupo PCA do que no grupo controle.

A tabela 2 apresenta os resultados da análise das demais variáveis pesquisadas como possíveis fatores de risco para PCA. Uso de antibióticos antes dos 4 meses, início de FI abaixo de 1 mês de vida e início de FI abaixo de 3 meses foram significativamente mais incidentes no grupo PCA do que no grupo controle. Por outro lado, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à ocorrência de infecção antes dos 4 meses, cirurgia antes dos 4 meses e uso de probióticos.

O uso de probióticos foi surpreendentemente alto (superior a 50% dos indivíduos) nos dois grupos ($p=0,589$) (tabela 2). O tempo de uso foi elevado, com

mediana de 54 dias (IIQ= 30 – 90 dias) no grupo PCA e 45 dias no grupo controle (IIQ= 30 – 90 dias). No grupo PCA foi avaliada a presença da principal indicação de probióticos em lactentes, ou seja, a cólica infantil. Foi considerado cólica quando o lactente apresentou, no mínimo, 60 minutos de choro por dia, o que ocorreu em 50 (30% - IC95% 23 a 37%) dos 168 pacientes. Dos 93 pacientes com PCA que fizeram uso de Prob Lr, 43 (46%) eram portadores de cólica infantil e os demais 50 pacientes (54%) não possuíam cólica infantil.

A Tabela 3 apresenta a comparação das características associadas a maior ou menor probabilidade de prescrição de probióticos nos 168 pacientes com PCA (com Prob Lr - n=93; sem Prob Lr - n=75). Os pacientes que receberam Prob Lr, em comparação com aqueles que não receberam, tiveram início da PCA em idade significativamente mais tardia, probabilidade significativamente menor de ter ficado em UTI-Neo, ter sofrido infecção, recebido antibiótico e estar em uso de FI na época do início da PCA, e probabilidade significativamente maior de ter cólica infantil e PCA considerada idiopática. Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem Prob Lr em relação a sexo, idade gestacional, peso de nascimento, prematuridade e peso de nascimento menor que 2000g. Duração e ocorrência de recidiva da PCA, uso de LM na época do início da PCA e associação dessa doença a vacinas ou cirurgias também são fatores que não demonstraram diferença significativa entre os grupos.

Tabela 1: características de nascimento do grupo PCA e grupo controle

	PCA N= 168	CONTROLE N= 123	P	OR (IC95%)
IG (sem) - média (DP)	37,5 (2,6)	38,2 (1,8)	0,0116	
Prematuros – n (%)	37 (22%)	16 (13%)	0,049	1,89 (0,996 - 3,58)
Peso de nascimento (g) - média (DP)	2950 (709)	3153 (545)	0,0092	
Peso < 2000 g – n (%)	22 (13%)	4 (3%)	0,0033	4,48 (1,5 – 13,37)
UTI-Neo – n (%)	68 (40%)	23 (19%)	<0,0001	2,96 (1,71 – 5,11)
UTI-Neo (dias)* - M (IIQ)	13 (8 - 23)	7 (3 - 10)	0,0006	

IG: idade gestacional; sem: semanas; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; M (IIQ) – mediana (intervalo interquartil); * no grupo PCA (n=68), no grupo controle (n=23)

Tabela 2: características pós-natais no grupo PCA e no grupo controle

	PCA N= 168	CONTROLE N= 123	P	OR (IC95%)
FI < 1 mês* – n (%)	108 (64%)	36 (29%)	<0,0001	4,35 (2,64 – 7,18)
FI < 3 meses* - n (%)	122 (73%)	45 (38%)	< 0,0001	4,6 (2,79 – 7,58)
Infecção – n (%)	40 (24%)	18 (15%)	0,0529	1,82 (0,99 – 3,37)
Antibiótico – n (%)	44 (26%)	17 (14%)	0,01	2,21 (1,19 – 4,1)
Cirurgia - n (%)	10 (6%)	2 (2%)	0,0787	3,83 (0,82 – 17,80)
Probiótico	93 (55%)	72 (58%)	0,589	0,88 (0,55 – 1,41)

FI: fórmula infantil; *-início da fórmula infantil anterior a essa idade.

Tabela 3: Comparação das características nos 168 pacientes com PCA, em uso de Prob Lr e sem uso de Prob Lr

Características	PCA com Prob Lr n=93	PCA sem Prob Lr n=75	P
Cólica	43 (46%)	7 (9%)	<0,0001
Masculino	43 (46%)	43 (57%)	0,153
Idade de início da colite – média	55 dias	32 dias	0,001
Duração da colite - média	15 dias	16 dias	0,688
Recidiva da colite*	30 (32%)	18 (24%)	0,515
IG – media	37,5 semanas	37,4 semanas	0,893
Prematuridade	17 (18%)	20 (27%)	0,192
Peso de nascimento - média	2956 g	2944 g	0,915
PN < 2000 g	10 (11%)	12 (16%)	0,316
PCA idiopática	22 (24%)	6 (8%)	0,0068
Com leite materno**	76 (82%)	59 (79%)	0,620
Com fórmula infantil***	62 (67%)	62 (83%)	0,019
UTI-Neo	29 (31%)	39 (52%)	0,0063
Infecção	13 (14%)	27 (36%)	0,0009
Antibiótico	15 (16%)	29 (39%)	0,001
Cirurgia	4 (4%)	6 (8%)	0,344
Vacina ****	28 (30%)	17 (23%)	0,279

IG: idade gestacional; PN: peso de nascimento.

* Presença da colite pelo menos 15 dias após a remissão. **Em aleitamento materno no início da colite; ***Em uso de fórmula infantil no início da colite; **** Ocorrência de colite menos de 15 dias após as vacinas dos 2 meses e 4 meses;

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como propósito avaliar a possibilidade de o Prob Lr ser um fator de risco para a ocorrência de PCA, haja visto o uso abusivo deste nos lactentes. Foi observado que tal uso não aumenta a ocorrência da doença em questão. Internamento em UTI Neonatal, prematuridade, peso inferior a 2000 g, uso de antibióticos antes dos 4 meses e início de FI antes dos 3 meses de vida são variáveis que aumentam o risco de ocorrer PCA.

Apesar de constituir um quadro benigno e transitório, a PCA necessita de atenção. Um achado interessante no estudo de Feuille (FEUILLE, NOWAK-WEGRZYN, 2015), por exemplo, é que a alergia alimentar não mediada por IgE foi apontada como uma possível causa em um grupo de pacientes com doença do refluxo gastroesofágico, vômito, diarreia crônica, constipação e síndrome do intestino irritável. Assim, a fim de evitar maiores complicações futuras, deve-se prestar a devida assistência aos pacientes com PCA. A base da conduta é evitar potenciais alimentos desencadeantes dessa doença, visto que seriam a principal etiologia. Estudos recentes esclarecem características de apresentação comuns, relatam alimentos causadores adicionais, abordam biomarcadores em potencial e sugerem novas estratégias de manejo.

A indicação correta para o uso de probióticos são lactentes portadores de cólica e sem uso de fórmula infantil, como demonstrado no estudo de Sung e colaboradores (SUNG et al., 2017). Nossa análise demonstrou que no grupo controle, que representa a população geral de lactentes, mais da metade da amostra (58%) utilizou o probiótico em questão. Porém, dos 93 pacientes que receberam probióticos, a maioria não teria indicação, pois apenas 42 (45%) eram portadores de cólica e destes, poucos estavam em aleitamento materno exclusivo (apenas 20% dos 93). Em 25% dos pacientes com PCA e cólica a indicação foi incorreta, porque estavam em uso de FI, sendo 7 deles sem leite materno concomitante. Por fim, 51 lactentes (55%) que receberam o Prob Lr não eram portadores de cólica, sendo também uma indicação errada do probiótico.

Entende-se, portanto, que a indicação de Prob Lr nestes 93 pacientes foi correta em apenas 19 (20%) e incorreta nos demais pacientes: em 50 (54%) porque não apresentavam cólica; em 24 (26%) porque sofriam de cólica, mas estavam em uso de fórmula infantil. O tempo de uso do Prob Lr nos 93 pacientes teve mediana de 54 dias (IIQ: 30 dias – 90 dias). Levando em consideração que tal composto tem um

efeito discreto na redução da cólica apenas nos primeiros 20 dias de uso, o consumo deveria ter sido de apenas 19 frascos de Prob Lr (um frasco é suficiente para um mês). No entanto, estima-se que as famílias dos 93 pacientes compraram 209 frascos de Prob Lr.

A meta-análise de Sung et al (SUNG et al., 2017) chamou atenção para os resultados expressivos do uso de Prob Lr no tratamento de cólica em lactentes alimentados por LM. A intervenção dos probióticos não foi significativa para tratar a cólica daqueles em uso de FI – no entanto, a administração de Prob Lr em bebês alimentados com fórmula merece investigação adicional, visto que o estudo em questão não obteve uma amostra expressiva desse grupo. É interessante observar que os autores concluíram que o tipo de alimentação, por si só, não interferiu na ocorrência de cólicas infantis. Por fim, constatou-se que as durações médias de choro e/ou agitação dos bebês alimentados por LM em uso de Prob Lr diminuíram quando comparadas às médias dos grupos sem probióticos.

A distinção entre as respostas aos probióticos de acordo com a alimentação pode ser explicada pela diferença na microbiota intestinal destes lactentes. Enquanto naqueles que estão em aleitamento materno, bactérias do gênero *Bifidobacterium* são dominantes, nos lactentes que recebem fórmula infantil, a flora é diversa. Alguns autores defendem a possibilidade de certos componentes das fórmulas anularem os efeitos dos probióticos, por isso os bebês em aleitamento artificial teriam menor resposta (CHICHLOWSKI et al., 2011).

A PCA é considerada idiopática nos casos em que o lactente não foi exposto a nenhum fator de risco e se encontra em aleitamento materno exclusivo. A evolução da enfermidade é mais prolongada, porém, ainda benigna. A ocorrência dessa forma de PCA é mais rara, e, por vezes, difícil de ser diagnosticada, visto que a maioria massiva dos lactentes entra em contato com pelo menos um fator de risco para a doença. É necessária uma abordagem adequada para descartar diagnósticos diferenciais, a fim de oferecer um manejo direcionado e especializado.

No estudo de Arvola e colaboradores (ARVOLA et al., 2006), a presença de sangue nas fezes da maioria dos lactentes em questão permaneceu sem causa confirmada, mas ainda de forma autolimitada e benigna. As fezes foram analisadas, e não foram encontradas bactérias patogênicas, no entanto, a flora contou com diminuição na quantidade de bifidobactérias. Eles sugerem que esse fato pode servir como justificativa para a prescrição de probióticos.

Como observado no estudo de Diaz et al (DIAZ, PATRICIO, FAGUNDES-NETO, 2002), a alergia alimentar constitui a principal causa de colite eosinofílica. Mori e colaboradores (MORI et al., 2014) corroboram essa ideia e destacam o papel do leite de vaca e ovos no desencadeamento da PCA. Segundo os autores, esses elementos acarretariam reações alérgicas em lactentes através da passagem pelo LM. Estima-se que fatores genéticos também estejam envolvidos, haja vista a correlação de bebês com PCA com história familiar de atopia. As vacinas, por sua vez, têm gerado controvérsias. Em seu trabalho, Putman et al (PUTMAN et al., 2007) relatou que a taxa de hematoquezia em crianças que receberam a vacina contra o rotavírus foi consideravelmente maior do que a de crianças que, de fato, contraíram a doença. Contudo, deixar de vacinar não é uma conduta recomendada, tendo em vista que os benefícios da vacinação superam os supostos malefícios.

Outro importante fator de risco para desencadeamento de PCA é o uso de antibióticos, visto que desregulam a microbiota intestinal. Por fim, o nascimento pré-termo predispõe a diversos problemas pela imaturidade do organismo, como alterações gastrintestinais, facilidade em contrair infecções e sistema imune deficitário.

Diversos autores defendem o tempo de duração do choro para caracterizar a cólica. Todavia, esse estudo não abordou tal parâmetro, o que dificultou o acompanhamento da evolução da cólica nos lactentes. Outra limitação deste trabalho foi a possível inadequação do grupo controle como representativo da população geral. Este grupo contou com muitos lactentes em uso de antibióticos, com infecção antes dos 4 meses e com permanência em UTI-Neo acima do esperado. Tais particularidades podem ser devido ao fato de a aplicação de parte dos questionários ter ocorrido em um serviço de emergência pediátrica.

As informações sobre o tipo de parto não estavam presentes nos prontuários analisados, por isso essa variável não consta nesse trabalho. Serão necessários novos estudos que explorem se o parto por cesariana seria ou não um fator de risco para o desencadeamento da PCA.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de probióticos não é um fator de risco para a ocorrência de PCA. Foram considerados fatores de risco o internamento em UTI-Neo, prematuridade, peso inferior a 2000 g, uso de antibióticos antes dos 4 meses e início de FI antes de 1 e 3 meses de vida. Infecção e cirurgias antes dos 4 meses de vida não representaram fatores de risco para a doença em questão.

É importante ressaltar que a PCA não possui intensa gravidade, independente de duração e recidivas. Os pacientes tiveram remissão da doença sem qualquer agravo hematológico, nutricional ou de desenvolvimento. Por outro lado, seria interessante a profilaxia a fim de prevenir possíveis complicações futuras.

Por fim, pode-se afirmar que a tendência à hiperprescrição de probióticos é alarmante, visto que foi observada indicação indevida em um grande número de lactentes no presente trabalho. Sugere-se ponderar a prescrição desse composto para lactentes, considerando a imaturidade da microbiota e susceptibilidade a alterações.

REFERÊNCIAS

ARVOLA, T. et al. Rectal bleeding in infancy: clinical allergological and microbiological examination. **Pediatrics** 2006; 117:760-768.

BARBOSA, G. S.; CRUZ, A. S. Proctocolite alérgica em lactentes: Fatores de risco e evolução clínica. 2016. 14 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Medicina) – **Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná**, Curitiba, 2016.

CAMARGO, L. S. et al. Allergic Proctocolitis in Infants: analysis of the evolution of the nutritional status. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 262-266, Dec. 2016.

CHANDRA, R. K. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1997;24:380-8.

CHICHLOWSKI, M.; GERMAN, J. B.; LEBRILLA, C. B.; MILLS, D. A. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. **Annu Rev Food Sci Technol**. 2011;2:331–351pmid:22129386

COCCO, R. R.; SOUZA, F. S.; SARNI, R. O.; MALLOZI, M. C.; SOLÉ, D. O papel da nutrição no primeiro ano de vida sobre a prevenção de doenças alérgicas. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – Vol. 32, Nº 2, 2009

DIAZ, N. J.; PATRICIO, F. S.; FAGUNDES-NETO U. Proctocolite alérgica: características clínicas e morfológicas da mucosa retal em lactentes com enterorragia. **Arq Gastroenterol**. São Paulo, v. 39, n. 4, p. 260-267, Oct. 2002.

FAGUNDES-NETO, U.; GANC, A. J. Proctocolite alérgica: a evolução clínica de uma enfermidade de caráter transitório e de tendência familiar. Relato de casos. **Einstein** (São Paulo), v. 11, n. 2, p. 229–233, 2013.

FEUILLE, E., NOWAK-WĘGRZYN, A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. **Curr Allergy Asthma Rep**, 15(8). 2015; doi: 10.1007/s11882-015-0546-9.

FROTA, K. M. G.; SOARES N. R. M.; MUNIZ V. R. C.; FONTENELLE L. C.; CARVALHO C. M. R. G. Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. **Nutrire**, 2015; 40(2):173-87.

GREER F. R. et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. **Pediatrics** 2008; 121(1):183-91.

HARMSSEN, H. J.; WILDEBOER-VELOO, A. C.; RAANGS, G. C. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2000;30(1):61–67

HASHAVYA, S.; WILSCRHANSKI, M. et al. Rotavirus-associated colitis in a six-month-old baby. **Pediatrics International**, 2010; 52(4), e204–e206.

KOSMINSKY, F. S.; KIMURA, A. F. Colic in newborn and infant: a literature review. **Rev Gaúcha Enferm**, Porto Alegre (RS) 2004 ago; 25(2):147.

KOSMINSKY, F. S. Aprendendo a lidar com a cólica do filho. Orientador: Prof Dra Amélia Fumiko Kimura. 2005. 101 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - **Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2005.

LOZINSKY, A. C.; MORAIS, M. B. Eosinophilic colitis in infants. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 90, n. 1, p. 16-21, Feb. 2014.

LUCARELLI, S.; DI NARDO, G.; LASTRUCCI, G.; D'ALFONSO, Y. et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. **BMC Gastroenterol**, 2011; 11:82.

MACHIDA, H. M.; CATTO, S. A. G.; GALL, D. G.; TRAVENEN, C.; SCOTT, R. B. Allergic Colitis in Infancy: Clinical and Pathologic Aspects. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 1994; 19:22-26.

MORI, M.; OHTSUKA, Y.; ISHIDA, A. et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. **Pediatr Int** 2014; 56: 884-90.

MOTTA, M. E. F. A.; SILVA, G. A. P.; SARINHO, E. S. C. Trato gastrointestinal e alergia alimentar na infância. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, v. 25, n. 3, p. 81–92, 2002.

MURAHOVSKI, J. Cólicas do lactente. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 79, n.

2, p. 101-102, Apr. 2003.

NOWAK-WEGRZYN, A.; KATZ, Y.; MEHR, S. S.; KOLETZKO, S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. **J Allergy Clin Immunol** 2015; 113:1114-24.

NUNES, M. L.; GARRIDO, M. P. A obesidade e a ação dos prebióticos, probióticos e simbióticos na microbiota intestinal. **Nutr Bras** 2018;17(3):189-96.

ODZE, R. D.; BINES, J.; LEICHTNER, A. M.; GOLDMAN, H.; ANTONIOLI, D. A. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. **Hum Pathol.** 1993; 24(6):668-674. doi:10.1016/0046-8177(93)90248-f.

OHTSUKA, Y.; SHIMIZU, T.; SHOJI, H. et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2007; 44:501–505.

PUTNAM, S. D.; SEDYANINGSIH, E. R.; LISTIYANINGSIH, E. et al. Group A rotavirus-associated diarrhea in children seeking treatment in Indonesia. **J. Clin. Virol.** 2007; 40: 289–94.

RAUTAVA, S.; LUOTO, R.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2012; 9(10):565–576.

RIBEIRO, C.; COUTINHO, S. Efeito do *Lactobacillus reuteri* na cólica infantil: revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 32, n. 6, p. 388–394, 2016.

SICHERER, S. H.; BURKS, A. W. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. **J Allergy Clin Immunol** 2008; 122(1):29-33.

SPOCK, B. Como criar seus filhos com bom senso e carinho. Trad. de Valerie Rumjanek. Meu filho – meu tesouro: 12ª ed. Rio de Janeiro: Recorde; 1960. **Problemas no lactente**; p. 138-45.

SUNG, V.; D'AMICO, F.; CABANA, M. D. et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. **Pediatrics.** 2018; 141(1):e20171811. doi:10.1542/peds.2017-1811

VANDENPLAS, Y. et al. Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 87, n. 4, p. 292-300, Aug. 2011.

ANEXOS

Anexo 1

QUESTIONÁRIO – PROCTOCOLITE ALÉRGICA EM LACTENTES

1. Sexo: () Feminino () Masculino
2. Idade: _____
3. Idade gestacional ao nascimento: _____
4. Peso ao nascer: _____
5. Ao nascer, ficou internado em UTI neonatal?
() Sim () Não
 - Por quanto tempo? _____
6. O leite materno acabou com quantos meses? _____
7. Com que idade foi introduzido outro leite ou fórmula? _____
8. Teve alguma infecção nos 4 primeiros meses de vida?
() Sim () Não
9. Necessitou de antibiótico alguma vez antes dos 4 meses? _____
10. Fez alguma cirurgia grande até os 4 meses? _____
11. Tomou todas as vacinas do 2º e 4º meses? _____
12. Fez uso de probióticos ou fitoterápicos nos 6 primeiros meses de vida (Colikids, Colids, Colicalm)?
() Sim () Não
 - Por quanto tempo? _____
13. Já apresentou sangue nas fezes antes dos 4 meses?
() Sim () Não
 - Com que idade iniciou? _____
 - Por quanto tempo? _____



Faculdade Evangélica
Mackenzie
Paraná

FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: USO DE PROBIÓTICO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE PROCTOCOLITE ALÉRGICA NO LACTENTE

Pesquisador: Aristides Schier da Cruz

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20301819.6.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 29 de Abril de 2020

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE CURITIBA - SMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE PROBIÓTICO COMO FATOR DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE PROCTOCOLITE ALÉRGICA NO LACTENTE

Pesquisador: Aristides Schier da Cruz

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 20301819.6.3001.0101

Instituição Proponente: Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 03 de Dezembro de 2019

Assinado por:
antonio dercy silveira filho
(Coordenador(a))