

## AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA ALIMENTAR INDUZIDA POR PROBIÓTICOS EM CRIANÇAS COM ALERGIAS ALIMENTARES: REVISÃO SISTEMATIZADA E METANÁLISE

DE SOUSA, Samyra Maria Fontes<sup>1</sup>; MINHARRO, Silvia<sup>2</sup>

### RESUMO

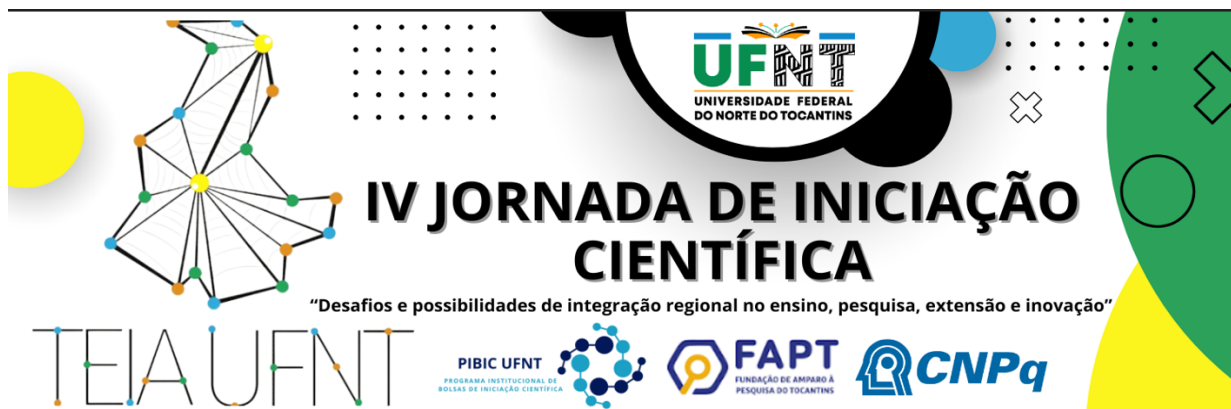
O microbioma intestinal desempenha papel central na modulação imunológica e na resposta alérgica, sendo os probióticos uma estratégia promissora no manejo de alergias alimentares. Esta revisão sistemática com metanálise, registrada no PROSPERO (CRD42021290177), analisou seis ensaios clínicos randomizados com crianças de 0 a 5 anos. A análise agrupada não demonstrou benefício estatisticamente significativo na indução de tolerância alimentar com probióticos (RR = 1,16; IC 95%: 0,94–1,45; p = 0,17), e revelou alta heterogeneidade ( $I^2 = 75\%$ ). Subgrupos que utilizaram exclusivamente *Lactobacillus* apresentaram resultados mais promissores, porém não significativos. As evidências foram classificadas como de baixa qualidade (GRADE). Apesar disso, alguns estudos relataram melhora clínica em sintomas como eczema, urticária e manifestações respiratórias. Além da redução de sintomas, observou-se modulação positiva da microbiota, com regulação de citocinas inflamatórias. Tais achados indicam um potencial terapêutico adjuvante dos probióticos, embora ainda não haja evidências conclusivas sobre a eficácia dos probióticos na indução de tolerância alimentar, os dados apontam benefícios clínicos na redução dos sintomas. No entanto, a falta de padronização metodológica e as lacunas ainda pouco exploradas dificultam conclusões sólidas, exigindo estudos futuros mais homogêneos e consistentes.

**Palavras-chave:** Probióticos. Criança. Microbioma Gastrointestinal. Saúde.

---

1 Voluntário do Programa de Iniciação Científica (PIVIC). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Faculdade de Ciências da Saúde. e-mail. samyra.sousa@ufnt.edu.br

2 Professora Doutora da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), orientadora do projeto de pesquisa. silvia.barbosa@ufnt.edu.br



## I. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O microbioma intestinal é o termo utilizado para descrever uma gama de microrganismos que habita no trato gastrointestinal, que desempenham um papel essencial na manutenção da saúde. Composto por um rico conjunto microbiano como: bactérias, vírus, fungos e protozoários, proporciona uma forte influência em processos fisiológicos vitais e no sistema imune (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2019). Entretanto, quando há um desequilíbrio nesse ecossistema, chamado disbiose, a harmonia intestinal é perturbada e pode afetar a integridade da barreira epitelial intestinal, levando à entrada de antígenos na corrente sanguínea e à estimulação anormal do sistema imunológico.

A área do conhecimento envolvida neste estudo é a Imunologia Clínica e Alergologia, com interface direta nas áreas de Pediatria e Nutrição. A pesquisa é relevante para a formação de profissionais da saúde, pois sintetiza evidências sobre o uso de probióticos como adjuvantes terapêuticos, contribuindo para a prática baseada em evidências na abordagem de APLV.

Ainda há pouca compreensão mecanicista de como o microbioma influencia a saúde imunológica do indivíduo, predispondo às alergias. Inovações tecnológicas recentes no campo do microbioma, proteômica e metabolômica abriram novas portas à investigação e proporcionaram oportunidades para preencher a lacuna na compreensão do papel da microbiota na alergia alimentar. O objetivo desta revisão sistemática é aprofundar o entendimento da relação entre o microbioma intestinal e a alergia alimentar, com ênfase na alergia à proteína do leite de vaca (APLV), por meio da análise de estudos existentes sobre o uso de probióticos e a caracterização das espécies bacterianas presentes no intestino de crianças com essa condição.



## II. BASE TEÓRICA

O microbioma intestinal exerce funções essenciais na homeostase imune e na indução da tolerância oral. Crianças saudáveis apresentam predominância de *Lactobacillales* e *Bifidobacteriales*, enquanto aquelas com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) apresentam microbiota semelhante a de adultos, com predomínio de *Bacteroidales* e *Clostridiales*, o que deve favorecer respostas inflamatórias exacerbadas.

Cepas, como *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium breve*, têm demonstrado capacidade de modular a imunidade, aumentando células T reguladoras e citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$  (BACHTEL et al., 2025).

Entretanto, ensaios clínicos apresentam resultados heterogêneos: alguns apontam melhora significativa na aquisição de tolerância (CANANI et al., 2017), enquanto outros não identificam benefício estatístico (HOL et al., 2008). Essa variabilidade justifica revisões sistemáticas e metanálises para sintetizar a evidência disponível.

## III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral: Avaliar a eficácia do uso de probióticos na indução de tolerância alimentar em crianças com alergia alimentar;

3.2 Objetivos específicos: Descrever as principais espécies do microbioma intestinal protetivas para crianças com alergias alimentares;

Avaliar o efeito dos probióticos na mitigação dos sintomas alergênicos.



#### IV. METODOLOGIA

Trata-se de revisão sistemática e metanálise, seguindo o Handbook Cochrane (HIGGINS; THOMAS, 2022). A pergunta PICO incluiu crianças  $\leq 5$  anos com alergia alimentar, intervenção com probióticos, controle com placebo, e desfecho de aquisição alimentar. Bases, como MEDLINE, Cochrane, Embase e BVS foram consultadas. Dos 1056 artigos identificados, 6 foram incluídos: Hol et al., 2008; Morisset et al., 2011; Canani et al., 2012; Canani et al., 2017; Nocerino et al., 2023; Chatchatee et al., 2024,

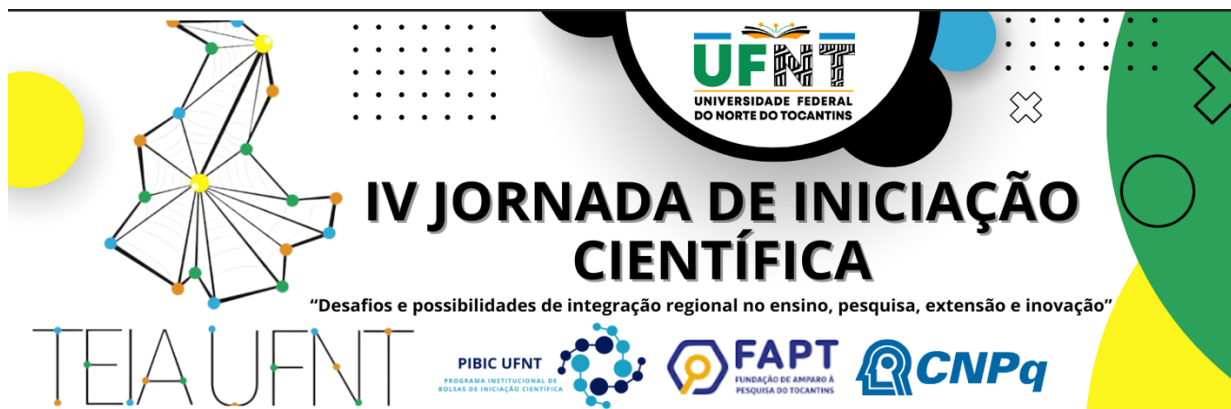
A triagem foi conduzida de forma cega por dois revisores e após todo processo construiu-se um fluxograma PRISMA, conforme o Handbook Cochrane. O risco de viés foi avaliado por RoB2, a análise estatística, conduzida pelo RevMan5, e a qualidade de evidência classificada pelo sistema GRADE.

#### V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise agrupada de 654 pacientes não demonstrou benefício significativo dos probióticos (RR = 1,16; IC 95%: 0,94 – 1,45;  $p = 0,17$ ). A heterogeneidade foi alta ( $I^2 = 75\%$ ). Apenas Canani et al. (2017) mostrou efeito significativo após 36 meses de intervenção. Subgrupos utilizando *Lactobacillus* apresentaram tendência positiva (RR = 1,73; IC 95%: 0,88 – 3,39;  $p = 0,11$ ).

Identificou-se um perfil microbiano comum em crianças com sintomas alérgicos atenuados, com destaque para *Lactobacillus rhamnosus*, *Roseburia*, *Anaerofustis*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium breve* e *Streptococcus thermophilus*, associadas à produção de butirato, regulação de citocinas e formação de uma microbiota mais tolerogênica e protetora.

A divergência entre os estudos reflete a diferença das cepas, doses, tempo de intervenção. A qualidade de evidência foi classificada como baixa pelo GRADE. Ainda



assim, os achados sugerem que probióticos, embora não conclusivos para induzir a tolerância alimentar, oferecem benefícios clínicos adjuvantes.

## VI. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os probióticos não se mostraram eficazes para induzir a tolerância alimentar em crianças com alergia alimentar, mas demonstraram potencial em reduzir sintomas alérgicos e modular a resposta imunológica. Cepas como *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium breve* destacaram-se nos estudos. A falta de padronização metodológica limita conclusões robustas, reforçando a necessidade de ensaios clínicos homogêneos, com dosagens e tempos de intervenção uniformes. Os resultados indicam relevância científica e potencial aplicação futura, mas exigem cautela em recomendações clínicas.

## VII. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, ANDREW H. **Imunologia celular e molecular**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 565 p.

BACHTEL, Nathaniel D. *et al.* Intestinal mast cell-derived leukotrienes mediate the anaphylactic response to ingested antigens. **Science (New York, N.Y.)**, v. 389, n. 6760, p. eadp0246, 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução no 510, de 7 de abril de 2016. **Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em ciências humanas e sociais**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 maio 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de**



## **Revisão Sistemática e metanálise de estudos de Acurácia diagnóstica.**

Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 116 p.

CANANI, B. R. et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 129, n. 2, p. 580–2, 582.e1–5, 2012.

CANANI, B. R. et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 139, n. 6, p. 1906-1913.e4, 2017 .

CHATCHATEE, P. et al. Tolerance development in cow's milk-allergic children receiving amino acid-based formula with synbiotics: 36-Months follow-up of a randomized controlled trial (PRESTO Study). **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 78, n. 3, p. 699–703, 2024. COCHRANE

COCHRANE COLLABORATION. **Review Manager (RevMan) [Computer program]**. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020. Disponível em: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>. Acesso em: [25 de fev. de 2025].

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177–188, 1986.

HIGGINS, J., THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]**. The Cochrane Collaboration; 2022 [acesso 18 Mai 2023]. Version 6.3. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.

HOL, J. et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 121, n. 6, p. 1448–1454, 2008.

MORISSET, M. et al. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. **European journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 2, p. 175–183, 2011. NOCERINO, R. et al. The step-down approach in children with cow's milk allergy: Results of a randomized controlled trial. **Allergy**, v. 78, n. 9, p. 2477–2486, 2023.



**PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses [Internet].** 2021 Disponível em : <https://www.prisma-statement.org/>

**PROSPERO. International prospective register of systematic reviews,** 2023. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Acesso em 25 de mai. De 2023.

## VIII. AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora pela orientação criteriosa, apoio técnico e incentivo ao desenvolvimento desta pesquisa, contribuindo de forma significativa para a qualidade científica deste trabalho.

Ao programa de Iniciação Científica da UFNT por oportunizar essa experiência de vivência e aprimoramento científico.