

*Evidências científicas da cepa
probiótica *Lactobacillus
rhamnosus GG*
(LGG®)*



Introdução

A palavra “probiótico” vem do grego e significa “para toda a vida”. Em 2001, a FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*), agência da Organização Mundial da Saúde (OMS), definiu probióticos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2006). Esta definição é largamente aceita e adotada pela comunidade científica internacional, assim como pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (RDC 241/2018).

Dentre as cepas mais pesquisadas e aprovadas pela Anvisa, está o *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®), isolado em 1983 em Boston, e rapidamente comercializado com a ideia de que poderia trazer benefícios à saúde, com o primeiro artigo publicado em 1993 e desde então, tornou-se a cepa probiótica mais estudada, principalmente no que refere à saúde intestinal (WESTERIK, 2018).

Constantemente, as normas regulatórias são atualizadas e, assim, atualmente o probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®), produzido pela Christian Hansen, possui comprovação de segurança para suplementos alimentares aprovados para todos os grupos populacionais, crianças, adultos, gestantes e lactantes (IN 76/ 2020).

O *Lactobacillus rhamnosus GG* é uma bactéria gram-positiva de ocorrência natural, originalmente isolada de amostras fecais de um indivíduo adulto saudável pelos pesquisadores Sherwood Gorbach e Barry Goldwin, dando origem à sua denominação GG e recebendo sua patente como cepa probiótica em 1989 (CAPURSO, 2019; SEGERS E LEBEER, 2014).

Foi a primeira cepa pertencente ao gênero *Lactobacillus*, em virtude da sua capacidade de sobreviver e proliferar em pH ácido gástrico e em meio contendo bile, assim como por apresentar boas características de crescimento e capacidade de se aderir à camada epitelial intestinal (CAPURSO, 2019; SEGERS E LEBEER, 2014) sobretudo pela presença de pili ou fímbrias, que são estruturas proteicas filamentosas alongadas que se projetam das paredes celulares bacterianas de bactérias gram-negativas e gram-positivas (Figura 02). (LEBEER, et al., 2011).

Abaixo, seguem os principais desfechos clínicos relacionados ao *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®).

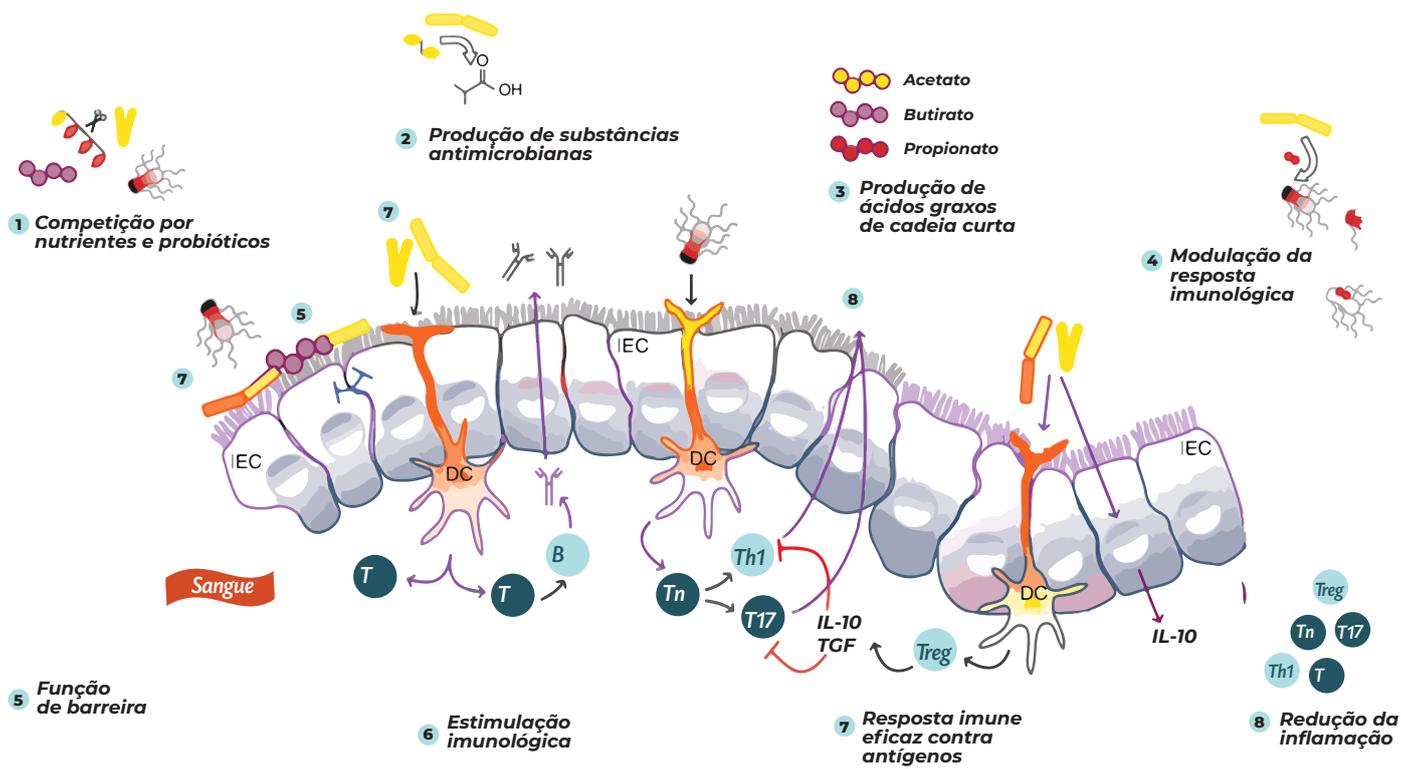
1 Doença Diarreica Aguda (DDA)

Dentre os principais benefícios encontrados, destaca-se a diarreia aguda, que já esteve entre as principais causas de morte de crianças menores de 5 anos no Brasil e recentemente vem perdendo posições devido aos avanços na saúde pública e protocolos de prevenção e tratamento. A doença pode ser causada por microrganismos como vírus, bactérias, fungos, parasitas ou, eventualmente, em razão de alergias alimentares (MORAIS et al., 2017).

O protocolo de tratamento da Sociedade Brasileira de Pediatria consiste principalmente em terapias de reidratação que podem ser associadas ou não à suplementação de zinco, vitamina A e tratamentos coadjuvantes com probióticos com objetivo de reduzir a duração da diarreia aguda (MORAIS et al., 2017).

A Sociedade Brasileira de Pediatria e também a Sociedade Europeia de Hepatologia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGHAN) e a diretriz Íbero-Latino Americana, em razão das evidências consistentes e suficientes que mostram a eficácia do *Lactobacillus rhamnosus GG* na redução da duração e intensidade da diarreia aguda, recomendam a utilização desta cepa no manejo da diarreia viral aguda (MORAIS et al., 2017).

De forma geral, as doses mais comumente utilizadas nos estudos estão de acordo com o guia prático da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2018 que recomenda *Lactobacillus GG* - ≥ 10 bilhões de UFC/dia entre 5 e 7 dias (SBP, 2018).



Mecanismo de ação do *Lactobacillus rhamnosus* GG.

2 Diarreia Associada ao Uso de Antibióticos (DAA)

O uso de antibióticos pode promover danos na microbiota intestinal e disbiose, deixando o hospedeiro mais suscetível a colonização por bactérias patogênicas (LOMAX & CALDER, 2009). Algumas cepas probióticas têm demonstrado eficácia na redução do risco do desenvolvimento de diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) em bebês, crianças e adultos por auxiliarem na modulação da microbiota gastrointestinal (LOMAX & CALDER, 2009; MANTEGAZZA et al., 2018).

De fato, o *Lactobacillus rhamnosus* GG tem sido considerado a cepa mais adequada para a prevenção da DAA devido à eficiência e rara ocorrência de efeitos adversos. Além da capacidade de modular a microbiota, LGG® possui atividade antimicrobiana contra alguns patógenos como *Salmonella* e espécies de *Escherichia coli* (*E. coli*) devido à ação inibitória da produção do biofilme dessas bactérias (MANTEGAZZA et al., 2018).

Essa conclusão foi fundamentada com base na qualidade das evidências dos estudos que utilizaram

LGG® (CAI et al., 2017) e está de acordo com as recomendações da ESPGHAN e das Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia que indicam o tratamento para crianças e adultos. As doses de 10 bilhões de UFC/dia tem se mostrado eficaz na DAA. (AGAMENNONE et al., 2018; GUARNER et al., 2017).

Apesar de não haver consenso, sugere-se que o tratamento com probióticos deve ser realizado durante a antibioticoterapia, com início já no primeiro dia de antibiótico e ser mantido, pelo menos, até o término do medicamento. (ARVOLA, 1999).

3 Imunidade

Dentre os benefícios e mecanismos de ação mais estudados dos probióticos, está a modulação da resposta imunológica inata e adaptativa e sua influência na prevenção e tratamento de diversas patologias (CAPURSO, 2019; LIU et al., 2018).

Apesar de não haver diretriz sobre o uso de probióticos para modulação do sistema imune, os estudos demonstram efeitos positivos com doses que variam entre 1 a 10 bilhões de UFC/dia por períodos que variaram de 1 a 6 meses.

Os estudos mais recentes apontam que o uso de probióticos isolados ou combinados possuem influência positiva no sistema imune principalmente em patologias e populações específicas (LOMAX & CALDER, 2009; LIU et al., 2018).

4 Melhora da tolerabilidade durante o tratamento de *H. pylori*

Helicobacter pylori ou *H. pylori* é uma bactéria gram negativa que pode estar relacionada com o desenvolvimento de algumas patologias como gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico. Seu tratamento dura 14 dias e tem como base o uso de antibiótico e medicamentos inibidores da bomba de prótons (COELHO et al., 2018).

Segundo um documento publicado em parceria com a Sociedade Brasileira de gastroenterologia em 2020 (BARBUTI et al, 2020), os probióticos podem melhorar a erradicação do *H. pylori* por meio de vários mecanismos: efeito bactericida direto atuando na urease bacteriana por meio da produção de bacteriocina, efeito imunomodulador por ação em receptores de reconhecimento de padrões e agindo como eliminadores de radicais livres liberados no estômago pelo *H. pylori*.

A Organização Mundial de Gastroenterologia reconhece a suplementação de *Lactobacillus rhamnosus GG* como terapia coadjuvante para erradicação do *H. pylori* (WGO, 2017).

5 Gestação

O uso de probióticos tem sido estudado durante a gestação e lactação a fim de esclarecer os benefícios na modulação do sistema imune, assim como, a segurança da suplementação durante esse período (ELIAS et al., 2011; CAPURSO, 2019).

Estudos recentes apontam que o *Lactobacillus GG* foi eficaz na prevenção de doença atópica precoce em crianças de alto risco, sinalizando que os probióticos podem modular a microbiota intestinal para prevenção de doenças atópicas. LUOTO et al. (2010) também realizaram intervenção com GG em

gestantes desde o primeiro trimestre de gestação e não encontraram efeitos adversos ou incidência de desfechos negativos relacionados à suplementação nas gestantes e nos bebês, além de identificarem a redução da frequência de diabetes gestacional no grupo suplementado.

Devido à quantidade de estudos e o tempo de seguimento das crianças cujas mães foram suplementadas na gestação ou lactação, a cepa *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®) está aprovada pela agência regulatória (ANVISA) para uso em gestantes e lactantes.

6 Conclusão

Os probióticos têm sido utilizados em diferentes condições clínicas. Especialmente, o *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®) tem sido usado em vários ensaios clínicos robustos e bem controlados que mostraram efeitos positivos à saúde, além da segurança em diferentes grupos populacionais.

De forma geral, pode-se apontar que o *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®):

- 
1. Apresenta estabilidade genética que garante a segurança e eficácia.
 2. Faz parte de protocolos nacionais e internacionais de tratamentos da diarreia aguda e diarreia associada ao uso de antibióticos.
 3. Auxilia na modulação da resposta imunológica inata e adaptativa e pode influenciar na prevenção e tratamento de diversas patologias relacionadas ao sistema imune.
 4. Tem potencial efeito positivo no tratamento adjunto do *H. pylori* por melhorar a adesão ao tratamento.
 5. Promove modulação da microbiota materna com efeitos positivos na saúde do bebê.

Referências Bibliográficas

- AGAMENNONE, V. et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterology*. v.18 p.103. 2018
- ARVOLA, T. et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999.
- BARBUTI, R. C.; SCHIAVON, L. L.; OLIVEIRA, C. P.; ALVARES-DA-SILVA, M. R.; SASSAKI, L. Y.; PASSOS, M. C. F.; FARIAS, A. Q.; BARROS, L. L.; BARRETO, B. P.; ALBUQUERQUE, G. B. M. L.; ALVES, A. M.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; BITTENCOURT, P. L. Microbiota intestinal, prebióticos, probióticos e simbióticos em doenças gastrointestinais e hepáticas: procedimentos de reunião conjunta da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), Núcleo Brasileiro de Estudos do *Helicobacter pylori* e Microbiota (NBEHPM) e Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). *Arq Gastroenterol*. 2020. Ahead of print.
- CAI, J. et al. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. v. 6(2) 169–180. 2018.
- CAPURSO, L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus GG* A Review. *J Clin Gastroenterol*. v.53. n. 1. 2019.
- ELIAS R. J. & EINARSON, B.P. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*. Vol 57. 2011.
- COELHO, V. G. L., et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. v. 55 n.2. 2018.
- FAO/WHO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome, 2006.
- GUARNER et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia Probióticos e prebióticos. Fevereiro de 2017. Disponível em <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso em 04 de nov de 2020.
- INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 76, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2020. Dispõe sobre a atualização das listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Disponível em:
- <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-76-de-5-de-novembro-de-2020-287508490>. Acesso em 08 de nov. 2020.
- LIU, Y.; DAT, Q.; TRAN, J. RHOADS, M. Probiotics in Disease Prevention and Treatment. *J Clin Pharmacol*. v.58(Suppl 10). p.164–S179. 2018
- LOMAX, A. R.; CALDER, C. P. Probiotics, Immune Function, Infection and Inflammation: A Review of the Evidence from Studies Conducted in Humans. *Current Pharmaceutical Design*. v.15. p.1428-1518. 2009.
- LUOTO, R. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. v.103. p. 1792–1799. 2010.
- MANTEGAZZAA, C. et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus GG* during and after antibiotic treatment. *Pharmacological Research*. v.128. p.63–72. 2018.
- MORAIS et al. Guia Prático de Atualização Departamento Científico de Gastroenterologia. Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento. Sociedade Brasileira de Pediatria. n. 1, março de 2017.
- Resolução Da Diretoria Colegiada RDC Nº 241, DE 26 DE JULHO DE 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379910/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-241-de-26-de-julho-de-2018-34379900. Acesso em 20 de novembro de 2020.
- SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria – Departamento de Nutrologia Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. – 4ª. ed. - São Paulo: SBP, 2018.
- SEGRS, M. E.; LEBEER, S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus GG* - host interactions. *Microbial Cell Factories*, 13(Suppl 1):S7, 2014.
- WESTERIK, N.; KORT, R.; SYBESMA, W.; REID, G. *Lactobacillus rhamnosus* Probiotic Food as a Tool for Empowerment Across the Value Chain in Africa. *Front Microbiol*, 9: 1501, 2018.
- WGO. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos, 2017.

Bifilac GeFlora

O legítimo LGG®, o probiótico mais estudado do mundo.*1,2

- **Reduz a duração e intensidade da diarreia viral;**^{3,4}
- **O melhor para prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA);**⁵

RECOMENDAÇÃO DE USO:
1 CÁPSULA OU 2 STICKS AO DIA.

também
6 e 14 sticks
por CX.



7 CÁPS por CX. 
ideal para o tratamento
de 14 dias do *H.pylori*^{8,9}

* *Lactobacillus rhamnosus* GG é cepa bacteriana mais estudada. ** 2 caixas fornecem a quantidade adequada para o uso concomitante ao tratamento de 14 dias do *H. pylori*.¹⁰ LGG® é uma marca registrada da Chr. Hansen A/S. Bifilac. Alimento registrado no MS sob nº 6.6122.0004. Bifilac GeFlora. Alimento registrado no MS sob nº 6.5954.0005. **Referências Bibliográficas:** 1. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr.* 2015;91(1):16-21. 2. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG-host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13(Suppl 1):S7. 3. Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, et al. Gut Microbiota, Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Gastrointestinal And Liver Diseases: Proceedings Of A Joint Meeting Of The Brazilian Society Of Hepatology (SBH), Brazilian Nucleus For The Study Of Helicobacter Pylori And Microbiota (NBEHPM), And Brazilian Federation Of Gastroenterology (FBG) Arq Gastroenterol. 2020 [ahead of print]. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ag/2020nahead/1678-4219-ag-s0004280320200000072.pdf>. Acesso em: dezembro, 2020. 4. Li Y, Xu H, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4999-5016. 5. Cai J, Zhao C, Du Y, et al. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):169-180. 6. Activ-Vial. Aptar CSP Technologies Activ-Polymer. Aptar Group, Inc. 2018. Disponível em: <https://www.csptechnologies.com/products/activ-vial-portfolio/>. Acesso: outubro, 2018. 7. Sanders ME, Klaenhammer TR. Invited review: the scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic. *J Dairy Sci.* 2001;84(2):319-31. 8. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, et al. Ivth brazilian consensus conference on helicobacter pylori infection. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(2):97-121. 9. Rotulagem do produto Bifilac GeFlora (cápsula). COD. 6943. 02/2020.

 **Mantecorp
Farmasa**