

Corintio Mariani Neto^{1,2}

1. Hospital Maternidade
Leonor Mendes de Barros,
São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Cidade de
São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

O autor é palestrante da
empresa Hypera Pharma.

Autor correspondente

Corintio Mariani Neto

Av. Celso Garcia, 2477, 03015-000,
Belenzinho, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: corintiomn@gmail.com

Como citar:

Mariani Neto C. Suplementação
de probióticos durante a
gestação e a lactação. Femina.
2021;49(6):326-30

Suplementação de probióticos durante a gestação e a lactação

INTRODUÇÃO

Fatores que influenciam a microbiota do recém-nascido

A composição da microbiota intestinal da criança depende de fatores da gestação, do parto e do pós-parto. O tipo de parto e de aleitamento, o meio ambiente, a alimentação durante a infância e o uso ou não de medicamentos, como antibióticos, também interferem na microbiota no início da vida.^(1,2)

Tradicionalmente se aceita que o ambiente fetal humano é estéril e o microbioma do neonato é adquirido durante e após o nascimento. Por outro lado, já foi postulado que os microrganismos orais e intestinais da mãe são seletivamente transportados para a placenta e, consequentemente, colonizam o trato alimentar fetal.^(3,4)

Estudos descrevem que o microbioma da placenta é mais parecido com o microbioma oral e menos semelhante ao microbioma intestinal materno.^(5,6) Ao contrário, outras pesquisas relatam ser o microbioma do intestino materno o maior doador do microbioma intestinal infantil, enquanto a fonte menos comum de colonização seria a cavidade oral da mãe.^(7,8)

Embora esses achados sejam contraditórios em relação às fontes de semente, eles apoiam a noção de que a aquisição do microbioma intestinal infantil pode se iniciar potencialmente no útero. Entretanto, o mecanismo pelo qual as bactérias chegariam à placenta ainda não foi elucidado.⁽³⁾

De qualquer modo, é de fato com o parto que nós vamos entrar em contato com os microrganismos maternos, com uma diferença muito grande entre o que ocorre na cesariana e no parto vaginal. A microbiota intestinal de bebês nascidos de parto normal se assemelha à microbiota da vagina da mãe, enquanto a microbiota de bebês nascidos de cesariana é semelhante à microbiota da pele do abdome da mãe. Além disso, na cesárea há menor diversidade da colonização intestinal, o que traz consequências, como, por exemplo, alterações no desenvolvimento do sistema imune e maior risco de doenças atópicas.^(2,9-11)

Vale destacar a prática recente da semente vaginal, adotada em cesáreas eletivas, que consiste em passar uma gaze com secreção vaginal materna para a boca, nariz e restante da pele do recém-nascido (RN), transferindo bactérias vaginais da mãe para a criança. O objetivo é permitir a colonização adequada do intestino do RN e, assim, reduzir o risco subsequente de doenças atópicas e distúrbios imunológicos.⁽¹²⁾

Até o momento, não há dados adequados sobre a segurança e o benefício desse processo. Assim, não se recomenda tal prática, exceto como protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da instituição.^(4,13)

Além do tipo de parto, o trabalho de parto em si constitui outro fator importante. O estresse pelo qual passam a parturiente e o feto durante o parto estimula

a formação de interleucinas e várias substâncias anti-inflamatórias e pró-inflamatórias que vão modular o tipo de microbiota que vai colonizar o intestino dessa criança.⁽¹⁴⁾

Outra influência importante está relacionada com o tempo de gestação. O parto prematuro interfere diretamente no tipo de microbiota da mãe. Especificamente, a microbiota vaginal da grávida muda muito no decorrer da gravidez e no pré-termo ainda não houve tempo suficiente para a microbiota dessa mãe se adaptar ao nascimento, o que pode interferir no tipo de microrganismos encontrados inicialmente na criança.⁽¹⁵⁾

Normalmente, crianças que nascem pré-termo apresentam uma diminuição da diversidade bacteriana. Além disso, esses pequenos prematuros acabam permanecendo no hospital por mais tempo, muitas vezes não recebem leite materno (LM) e tendem a receber mais medicamentos, como antibióticos, por exemplo. Tudo isso interfere diretamente no tipo de microbiota encontrada nesse grupo de crianças, o que pode explicar, por exemplo, o maior risco de enterocolite necrotizante nesse grupo de RNs.^(10,16)

A princípio, todas ou praticamente todas as crianças saudáveis deveriam ser amamentadas no peito. Quando se compara a composição do LM com a de fórmulas lácteas (FLs), percebem-se diferenças gritantes não só no que diz respeito aos nutrientes, mas também pela presença exclusiva de compostos bioativos (imunoglobulinas, citocinas, interleucinas) e microrganismos como bifidobactérias, vários lactobacilos, estreptococos, entre outros, que modulam, por exemplo, a produção de muco pelo intestino da criança, garantindo, além da nutrição completa, uma colonização mais saudável.^(16,17)

Dentre os açúcares presentes no LM, devemos destacar os oligossacarídeos, importantes para proteger a criança de infecções e garantir uma colonização mais saudável do intestino do RN. Eles funcionam como prebióticos, ou seja, estimulam o crescimento de uma microbiota saudável. Eles se ligam a receptores específicos da mucosa intestinal do RN e impedem a fixação de bactérias patobiontes, protegendo a criança de infecções intestinais. Ainda, modulam o desenvolvimento do sistema imune e do sistema nervoso. Por isso, crianças que recebem LM, além da diminuição de risco de desenvolverem doenças atópicas, autoimunes, infecciosas e funcionais, apresentam quociente intelectual superior ao das crianças que são alimentadas com FL.^(10,18)

Assim, quando combinamos os fatores idade gestacional, tipo de parto e tipo de aleitamento, observamos diferentes padrões de microbiota encontrada nos RNs, com a pior combinação ocorrendo com os prematuros nascidos de cesárea e que recebem FL.⁽⁹⁾

PROBIÓTICOS

Quando a homeostase bacteriana é interrompida como consequência de desequilíbrio na composição da

microbiota, mudança nas atividades metabólicas e distribuição alterada das bactérias no intestino, ocorre a disbiose. Com base nesses elementos, a disbiose mostra três características: perda numérica de bactérias benéficas, crescimento excessivo de bactérias potencialmente patogênicas e perda da diversidade bacteriana.^(19,20)

Há várias maneiras de tentar corrigir a disbiose e recuperar a eubiose. Uma delas é a suplementação com probióticos como uma estratégia extremamente interessante para reequilibrar a microbiota intestinal, dificultando o aparecimento de várias doenças.⁽²¹⁾ Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro.^(22,23)

Há vários critérios para qualificar os microrganismos presentes em suplementos alimentares como probióticos. A cepa específica precisa ser caracterizada e apresentar segurança, e ter pelo menos um estudo científico positivo relevante em humanos (não bastam estudos em laboratório ou em animais) com benefício reconhecido, e a dose estudada deve ser mantida viável até o final da vida útil, ou seja, resistir à ação digestiva gástrica e intestinal. Se não atender a esses requisitos, não é um probiótico. Como estamos falando de uso desses produtos em grávidas, lactantes e RNs, também é importante saber se de fato esse probiótico é seguro nessas situações.⁽²⁴⁾

Os probióticos, segundo sua definição, devem ser estáveis durante a preparação e armazenamento, e devem sobreviver no trato intestinal para exercer efeitos benéficos na saúde do hospedeiro. Embora a adesão à célula epitelial intestinal e ao muco não seja uma propriedade universal dos probióticos, a alta capacidade de aderir à superfície intestinal pode interferir fortemente na atuação de bactérias patogênicas e regular o sistema imunológico.⁽²⁵⁾

Os probióticos podem modular a resposta imune intestinal por meio da estimulação de certas citocinas e da secreção de IgA na mucosa intestinal. Os efeitos benéficos para a saúde, em particular o efeito imunomodulador dos probióticos, dependem da cepa utilizada. A suplementação, por exemplo, com lactobacilos, pode levar a uma série de benefícios, que são restritos à cepa específica dos lactobacilos utilizados.⁽²⁵⁾

Revisão sistemática mostrou evidências de segurança com o uso de lactobacilos e bifidobactérias durante a gravidez. Em 11 estudos, foram examinadas 1.505 pacientes, e nenhum abortamento ou má formação fetal foram relatados. Também não se observou efeito algum sobre a incidência de cesariana (*odds ratio* [OR]: 0,88; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,65 a 1,19), peso ao nascer (diferença ponderada de 45 g; IC de 95%: 181 a 271) ou idade gestacional por ocasião do parto (diferença ponderada de 0,4 semana; IC de 95%: 0,4 a 1,2). Nenhum ensaio clínico randomizado e controlado sobre *Saccharomyces* durante a gravidez foi identificado, portanto, sua segurança não é conhecida.⁽²⁶⁾

A esse respeito, ou seja, segurança do uso de probióticos durante a gestação, é interessante observar a revisão da Biblioteca Cochrane, em 2014, com seis estudos envolvendo 256 gestantes, que descreve redução de risco de diabetes gestacional com o uso de probióticos no início da gravidez, porém afirma que são necessários mais resultados de outras pesquisas em andamento.⁽²⁷⁾

A mesma revisão foi atualizada recentemente, em 2021. Foi uma revisão de observação de desfechos de diabetes gestacional, porém os resultados foram surpreendentes. Os probióticos utilizados aumentaram, nessa população, a incidência de pré-eclâmpsia, um risco relativo de 1,85, ou seja, extremamente preocupante. E a conclusão dessa revisão mais atual é que devemos ter muito cuidado com o uso de probióticos na gravidez. Devemos salientar que se trata do uso precoce de probióticos na gestação, pois em todos os estudos o produto foi administrado antes da 20ª semana e, em um deles, antes da 16ª. Assim, essa revisão não se aplica às recomendações de uso de probióticos no terceiro trimestre da gestação.⁽²⁸⁾

Por outro lado, tem sido demonstrado que a suplementação com algumas cepas específicas de lactobacilos no último trimestre de gestação, especialmente em mães atópicas e pais atópicos, pode reduzir a incidência de doenças alérgicas na sua prole, mais especificamente o eczema. Nesse contexto, a Organização Mundial de Alergia (WAO) determinou que há um benefício provável do uso de probióticos, resultando principalmente na prevenção do eczema. O painel de diretrizes da WAO sugere o uso de probióticos em: a) mulheres grávidas com alto risco de ter um filho alérgico; b) mulheres que amamentam bebês com alto risco de desenvolver alergia; c) bebês com alto risco de desenvolver alergia.⁽²⁹⁾

Assim, a administração de lactobacilos às gestantes no final da gravidez foi associada à microbiota infantil saudável, demonstrando que a administração pré-natal de probióticos às mães por si só pode ser suficiente para conferir efeitos benéficos no desenvolvimento da microbiota intestinal da criança. Foram investigados vários fatores que pudessem influenciar essas populações de bifidobactérias, porém o mecanismo pelo qual a administração pré-natal do probiótico afeta a composição da microbiota intestinal infantil não foi elucidado.⁽³⁰⁾

Em estudo clássico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, publicado no periódico *The Lancet*, em 2001, foi administrado o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG no pré-natal a mães que tinham pelo menos um parente de primeiro grau (ou parceiro) com problemas alérgicos e, após o parto, por seis meses para seus bebês. A frequência de eczema atópico nas crianças do grupo probiótico foi metade da do grupo placebo (15/64 [23%] versus 31/68 [46%]; RR: 0,51 [IC de 95%: 0,32 a 0,84]). Assim, essa cepa específica de lactobacilo se mostrou eficaz na prevenção da doença atópica precoce nessas crianças de alto risco, demonstrando que a microflora intestinal é uma fonte de imunomoduladores naturais e probióticos para a prevenção de doenças atópicas.⁽³¹⁾

O mesmo grupo avaliou a persistência do potencial de prevenção do eczema atópico aos 4 e 7 anos de idade, com base em questionário e exame clínico. Com 4 anos, a doença foi observada em 14 de 53 crianças que receberam o probiótico, em comparação com 25 de 54 que receberam placebo (RR: 0,57, IC de 95%: 0,33 a 0,97). No grupo de crianças que completaram o acompanhamento até os 7 anos, o risco cumulativo de desenvolver eczema continuou significativamente menor no grupo probiótico, comparado ao grupo placebo (42,6% *versus* 66,1%; RR: 0,64; IC de 95%: 0,45 a 0,92).^(32,33)

Várias metanálises foram conduzidas mostrando que de fato existe um efeito benéfico da suplementação com cepas específicas de lactobacilos e/ou bifidobactérias, desde a gestação, na redução da chance de doenças alérgicas no RN. Uma delas reuniu 17 estudos, com dados de 4.755 crianças (2.381 no grupo probiótico e 2.374 no grupo controle). Crianças do grupo tratado com probióticos tiveram risco significativamente menor para eczema, em comparação com os controles (RR: 0,78 [IC de 95%: 0,69 a 0,89], $p = 0,0003$). Não foi documentado nenhum efeito significativo em termos de prevenção da asma, sibilância ou rinoconjuntivite. Esses resultados mostram que a suplementação de probióticos previne o eczema infantil, sugerindo, assim, uma indicação potencial para o uso de probióticos na gravidez e na infância.⁽³⁴⁾

Estudo randomizado, controlado e duplamente cego foi realizado com o intuito de avaliar o impacto da intervenção probiótica perinatal nos padrões de crescimento infantil e no desenvolvimento de sobrepeso, objetivando à prevenção e ao controle dos efeitos da obesidade materna sobre a criança. Ao todo, 159 mulheres receberam probióticos ou placebo desde quatro semanas antes do parto até seis meses após o nascimento. A intervenção probiótica perinatal pareceu moderar a fase inicial de ganho de peso excessivo, sendo o impacto mais pronunciado na idade de 4 anos. A modulação precoce da microbiota intestinal com probióticos pode modificar o padrão de crescimento da criança ao conter o ganho excessivo de peso durante os primeiros anos de vida de crianças nascidas de mães obesas.⁽³⁵⁾

Metanálise mais recente incluiu 4.356 mulheres grávidas de 18 ensaios clínicos randomizados. A suplementação com probióticos durante a gestação foi associada a uma diminuição significativa no risco de eczema atópico (RR: 0,68; IC de 95%: 0,58 a 0,81; $p < 0,001$), eczema em geral (RR: 0,79; IC de 95%: 0,68 a 0,91; $p = 0,002$), risco de morte neonatal (RR: 0,34; IC de 95%: 0,13 a 0,91; $p = 0,031$) e enterocolite necrosante (RR: 0,38; IC de 95%: 0,18 a 0,81; $p = 0,012$), além de aumento no tempo de gestação (diferença média ponderada: 0,09; IC de 95%: 0,04 a 0,15; $p = 0,001$).⁽³⁶⁾

CONCLUSÃO

Do ponto de vista obstétrico, podemos concluir que a suplementação com probióticos no período pré-natal

ajuda a prevenir com segurança várias afecções em crianças que têm risco de desenvolver determinadas doenças, como, por exemplo, atopias, infecções perinatais e obesidade infantil, entre outras. Apesar de não haver consenso na literatura, a maioria das revisões sistemáticas e metanálises aponta para a vantagem da intervenção com probióticos quando iniciada no período pré-natal e mantida após o parto, quando comparada com a intervenção iniciada apenas no período neonatal.^(34,37,38)

Reiteramos que o tipo de parto, o tempo de gestação, o tipo de aleitamento, os hábitos da gestante e a administração de medicamentos (como antibióticos) têm impacto na formação da microbiota do RN, sendo o melhor cenário a gestação saudável, o parto normal, no termo, com aleitamento materno exclusivo. Dependendo da qualidade dessa colonização, a criança pode desenvolver ou evitar problemas de saúde.

A suplementação com probióticos é uma estratégia segura para potencialmente compensar desequilíbrios provocados por cenários não ideais, como a cesárea eletiva, a prematuridade e o aleitamento com FLs. Essa estratégia ajuda a evitar a ocorrência de doenças atópicas, metabólicas e infecciosas, entre inúmeras outras, no período neonatal, na infância e na vida adulta.

Atitudes corretas dos gineco-obstetras podem ajudar a cuidar da formação da microbiota dessas crianças ainda durante a gestação, no parto e, depois, durante a lactação.

REFERÊNCIAS

- Vandenplas Y. Healthy gut microbiota and long term health. *Benef Microbes*. 2015;6(2):173-9. doi: 10.3920/BM2014.0072
- Mohajeri MH, Brummer RJ, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018;57 Suppl 1:1-14. doi: 10.1007/s00394-018-1703-4
- Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No. 725: Vaginal seeding. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):e274-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000002402
- Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJ. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes*. 2017;12 Suppl 1:3-17. doi: 10.1111/ijpo.12217
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
- Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep*. 2017;7(1):2860. doi: 10.1038/s41598-017-03066-4
- Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):133-145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
- Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, Akagawa Y, Yamaguchi T, Yamagishi M, et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):132-9. doi: 10.1159/000496427

10. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(6):590-7. doi: 10.1017/S2040174418000119
11. Cuppari C, Manti S, Salpietro A, Alterio T, Arrigo T, Leonardi S, et al. Mode of delivery and risk for development of atopic diseases in children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(5):344-51. doi: 10.2500/aap.2015.36.3870
12. Dominguez-Bello MG, Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016;22(3):250-3. doi: 10.1038/nm.4039
13. Haahr T, Glavind J, Axelsson P, Bistrup Fischer M, Bjurström J, Andresdottir G, et al. Vaginal seeding or vaginal microbial transfer from the mother to the caesarean born neonate: a commentary regarding clinical management. *BJOG.* 2018;125(5):533-6. doi: 10.1111/1471-0528.14815
14. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry.* 2019;85(2):150-63. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.014
15. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6(6):e20647. doi: 10.1371/journal.pone.0020647
16. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):23-36. doi: 10.1017/S0954422410000065
17. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. doi: 10.3390/nu12041039
18. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147-62. doi: 10.1093/glycob/cws074
19. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53 Suppl 1:S1-S41. doi: 10.1097/mcg.0000000000001170
20. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012;489(7415):231-41. doi: 10.1038/nature11551
21. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36-45. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.001
22. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998;39(3):237-8. doi: 10.1016/s0168-1605(97)00136-0
23. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 1-4 October 2001 [Internet]. Rome: FAO/WHO; 2006 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>
24. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, et al. Criteria to qualify microorganisms as "probiotic" in foods and dietary supplements. *Front Microbiol.* 2020;11:1662. doi: 10.3389/fmicb.2020.01662
25. Ohashi Y, Ushida K. Health-beneficial effects of probiotics: its mode of action. *Anim Sci J.* 2009;80(4):361-71. doi: 10.1111/j.174326-30929.2009.00645.x
26. Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician.* 2011;57(3):299-301.
27. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD009951. doi: 10.1002/14651858.CD009951.pub2
28. Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(4):CD009951. doi: 10.1002/14651858.CD009951.pub3
29. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2
30. Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, Oppedisano F, Smith KR, Robins-Browne R, et al. Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):499-501.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.034
31. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8
32. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9372):1869-71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3
33. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1019-21. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.608
34. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(11):1356-71. doi: 10.1111/all.12700
35. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(10):1531-7. doi: 10.1038/ijo.2010.50
36. Kuang L, Jiang Y. Effect of probiotic supplementation in pregnant women: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2020;123(8):870-80. doi: 10.1017/s0007114519003374
37. Delcole G, Lerro L, Alvares MA, Pinto NS, Rodrigues RF, Rullo VE. Uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopias: uma revisão sistemática. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(2):181-9. doi: 10.5935/2526-5393.20200025
38. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):232-42. doi: 10.1111/jdv.12496