

Probióticos e prebióticos

Fevereiro de 2017



Equipe de Revisão da WGO

Francisco Guarner (Coordenador, Espanha), Mary Ellen Sanders (Co-Coordenadora, EUA.),
Rami Eliakim (Israel), Richard Fedorak (Canadá), Alfred Gangl (Áustria),
James Garisch (África do Sul), Pedro Kaufmann (Uruguai), Tarkan Karakan (Turquia),
Aamir G. Khan (Paquistão), Nayoung Kim (Coreia do Sul),
Juan Andrés De Paula (Argentina), Balakrishnan Ramakrishna (Índia),
Fergus Shanahan (Irlanda), Hania Szajewska (Polônia), Alan Thomson (Canadá),
Anton Le Mair (Países Baixos)

Especialistas convidados

Dan Merenstein (EUA)
Seppo Salminen (Finlândia)

Conteúdo

Conteúdo	2
Lista de tabelas.....	2
Lista de figuras.....	3
1 Probióticos e prebióticos— o conceito	4
1.1 Histórico e definições	4
1.2 Prebióticos e simbióticos.....	5
1.3 Gêneros, espécies e cepas usados como probióticos.....	6
1.4 Microbiota colonizante.....	7
1.5 Mecanismos de ação dos probióticos	8
2 Produtos, alegações de saúde e comercialização	9
2.1 O mercado.....	9
2.2 Produtos: doses e qualidade	10
2.3 Inocuidade do produto.....	11
3 Aplicações clínicas.....	11
3.1 Prevenção do câncer colorretal.....	11
3.2 Tratamento e prevenção da diarreia	12
3.2.1 Tratamento da diarreia aguda	12
3.2.2 Prevenção da diarreia aguda	12
3.2.3 Prevenção da diarreia associada a antibióticos.....	12
3.2.4 Prevenção da diarreia por <i>Clostridium difficile</i>	12
3.2.5 Prevenção da diarreia induzida por radiação	12
3.3 Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	12
3.4 Prevenção e tratamento da encefalopatia hepática	12
3.5 Resposta imune	12
3.6 Doença inflamatória intestinal (DII).....	13
3.6.1 Pouchite.....	13
3.6.2 Colite ulcerativa.....	13
3.6.3 Doença de Crohn	13
3.7 Síndrome do intestino irritável (SII).....	13
3.8 Cólica.....	13
3.9 Má absorção de lactose.....	13
3.10 Enterocolite necrosante	13
3.11 Doença hepática gordurosa não-alcoólica.....	13
3.12 Prevenção de infecções sistêmicas	14
4 Sumários de evidência a favor dos probióticos e prebióticos para adultos e crianças	14
5 Referências.....	27
5.1 Referências gerais	27
5.2 Referências no texto.....	28

Lista de tabelas

Tabela 1 Definições.....	4
Tabela 2 Nomenclatura dos microrganismos probióticos	6
Tabela 3 Microbiota intestinal humana.....	7

Tabela 4	Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e hospedeiro	9
Tabela 5	Gama de produtos contendo probióticos	9
Tabela 6	Listas baseadas em evidência de produtos probióticos e seus benefícios.....	10
Tabela 7	Níveis de evidência do Centro Oxford para Medicina Baseada em Evidência	14
Tabela 8	Indicações para <u>adultos</u> baseadas em evidência para probióticos, prebióticos e simbióticos	16
Tabela 9	Indicações <u>pediátricas</u> baseadas em evidência para probióticos, prebióticos e simbióticos	23

Lista de figuras

Fig. 1	Microfotografia eletrônica de <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 aderido a células Caco-2	5
Fig. 2	Mecanismos de interação entre microbiota, probióticos e hospedeiro	8

1 Probióticos e prebióticos— o conceito

1.1 Histórico e definições

Há mais de um século, Elie Metchnikoff (cientista russo, prêmio Nobel e professor do Instituto Pasteur em Paris) postulou que as bactérias ácido-láticas (BAL) ofereciam benefícios à saúde que levavam à longevidade. Sugeriu que a “autointoxicação intestinal” e o envelhecimento resultante poderiam ser suprimidos modificando a flora intestinal e utilizando micróbios úteis para substituir os micróbios proteolíticos —produtores de substâncias tóxicas que surgem da digestão de proteínas, entre as quais se encontram fenóis, indóis e amônia. Desenvolveu então uma dieta com leite fermentado com a bactéria que denominou de “bacilo búlgaro”.

Este conceito continuou evoluindo e os distúrbios do trato intestinal foram tratados frequentemente com bactérias não patogênicas viáveis para mudar ou substituir a microbiota intestinal. Em 1917, antes de Alexander Fleming descobrir a penicilina, o cientista alemão Alfred Nissle isolou uma cepa não patogênica de *Escherichia coli* das fezes de um soldado da Primeira Guerra Mundial que não tinha desenvolvido enterocolite durante um surto grave de shigellose. Essa cepa resultou ser *Escherichia coli* Nissle 1917, e constitui um dos poucos exemplos de um probiótico não BAL.

Henry Tissier (do Instituto Pasteur) isolou pela primeira vez uma *Bifidobacterium* de um lactente amamentado no peito com o objetivo de administrá-la aos lactentes que sofrem de diarreia. Sua hipótese era que as bifidobactérias deslocariam às bactérias proteolíticas que provocavam a diarreia. No Japão, o Dr. Minoru Shirota isolou a cepa Shirota de *Lactobacillus casei* para enfrentar os surtos de diarreia. Um produto probiótico com esta cepa vem sendo comercializado desde 1935.

Esses foram os primeiros antecessores de uma área científica que cresceu. Hoje, uma busca por ensaios clínicos em humanos na PubMed mostra que foram publicados mais de 1500 ensaios sobre probióticos e quase 350 sobre prebióticos. Apesar desses estudos serem heterogêneos no que se refere às cepas, prebióticos analisados e populações incluídas, a evidência acumulada apoia a ideia de que os benefícios são mensuráveis em muitos parâmetros.

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro [1] (Tabela 1). As espécies de *Lactobacillus* (Fig. 1) e *Bifidobacterium* são as mais usadas como probióticos, mas o fermento *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies *E. coli* e *Bacillus* também são usadas. Os novos agentes incluem também *Clostridium butyricum*, aprovado recentemente como novo alimento na União Europeia. As bactérias de ácido láctico, como a espécie *Lactobacillus*, que foram usadas para a conservação de alimentos por fermentação durante milhares de anos, podem agir como agentes fermentadores de alimentos e gerar, também, efeitos benéficos à saúde. Em rigor, no entanto, o termo “probiótico” deve ser reservado para os micróbios vivos que, em estudos humanos controlados, demonstraram produzir benefícios à saúde. A fermentação é utilizada em nível mundial para a conservação de várias matérias primas agrícolas (cereais, raízes, tubérculos, frutas e hortaliças, leite, carne, peixe, etc.).

Tabela 1 Definições

Conceito	Definição
Probióticos	Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro
Prebióticos	Ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro
Simbióticos	Produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos, que conferem benefícios à saúde
Bactérias ácido lácticas (BAL)	Classificação funcional de bactérias fermentativas Gram positivas, não patogênicas não toxigênicas, associadas à produção de ácido láctico partir de carboidratos, e podendo ser usadas na fermentação de alimentos. Nesse grupo estão incluídas as espécies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> . Muitos probióticos também são BAL, mas alguns probióticos (tais como certas cepas de <i>E. coli</i> , formadoras de esporos e fermentos usados como probióticos) não são.
Fermentação	Processo pelo qual um microrganismo transforma alimentos em outros produtos, habitualmente através da produção de ácido láctico, etanol e outros produtos finais do metabolismo.



Fig. 1 Microfotografia eletrônica de *Lactobacillus salivarius* UCC118 aderido a células Caco-2. Reproduzido com licença de Blackwell Publishing Ltd.

1.2 Prebióticos e simbióticos

O conceito de prebióticos é mais recente do que o de probióticos, e foi proposto inicialmente por Gibson e Roberfroid em 1995 [2]. Os principais aspectos do prebiótico são que é não digerível pelo hospedeiro e que beneficia a saúde do indivíduo graças a seu efeito positivo sobre os micróbios benéficos autóctones. A administração ou uso de prebióticos ou probióticos visa influenciar benéficamente o ambiente intestinal dominado por trilhões de micróbios comensais. Os probióticos e prebióticos demonstram ter efeitos favoráveis que vão além do intestino, mas esta diretriz se concentrará nos efeitos sobre o intestino.

Os prebióticos são substâncias alimentares compostas basicamente por polissacarídeos não amido e oligossacarídeos. A maioria dos prebióticos é usada como ingredientes de alimentos — em bolachas, cereais, chocolate, pastas e laticínios, por exemplo. Os prebióticos mais conhecidos são:

- Oligofrutose
- Inulina

- Galactooligossacarídeos
- Lactulose
- Oligossacarídeos do leite de peito

A lactulose é um dissacarídeo sintético usado para o tratamento da constipação e da encefalopatia hepática. A oligofrutose prebiótica está presente naturalmente em muitos alimentos como trigo, cebolas, bananas, mel, alho e alho-porró. A oligofrutose também pode ser extraída da raiz de chicória ou pode ser sintetizada por via enzimática a partir da sacarose.

A fermentação da oligofrutose no cólon resulta em um grande número de efeitos fisiológicos, incluindo:

- Aumento do número de bifidobactérias no cólon
- Aumento da absorção de cálcio
- Aumento do peso fecal
- Encurtamento da duração do trânsito gastrointestinal
- Possível efeito hipolipemiante

O aumento de bifidobactérias colônicas é considerado benéfico para a saúde humana graças à produção de compostos que inibem os patógenos potenciais, reduzindo os níveis sanguíneos de amônio e produzindo vitaminas e enzimas digestivas.

Os simbióticos são combinações apropriadas de prebióticos e probióticos. Um produto simbiótico exerce um efeito tanto prebiótico como probiótico.

1.3 Gêneros, espécies e cepas usados como probióticos

As cepas de probióticos são identificadas segundo seu gênero, espécie, subespécie (se corresponder) e uma denominação alfanumérica que identifica uma cepa específica. A comunidade científica acordou uma nomenclatura para os microrganismos—por exemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. A comunidade científica não controla os nomes comerciais. Segundo as diretrizes da OMS/FAO (<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), os fabricantes de probióticos devem registrar suas cepas com uma depositária internacional que outorgará uma denominação adicional às cepas. A Tabela 2 mostra alguns exemplos das cepas comerciais e os nomes correspondentes.

Tabela 2 Nomenclatura dos microrganismos probióticos

Gênero	Espécies	Subespécies	Denominação de cepas	Denominação da depositária internacional de cepas	Nome da cepa	Nome do produto
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Nenhuma	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>Lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Activia iogurte
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>Longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, Coleção Americana de Cultura de Células; CNCM, Coleção Nacional de Cultura de Microrganismos; NCIMB, Coleção Nacional de Bactérias Industrial e Marinha.

No caso dos probióticos é importante usar as denominações das cepas, visto que a abordagem mais séria sobre a evidência dos probióticos é poder associar benefícios (como os objetivos gastrointestinais específicos analisados nesta diretriz) a determinadas cepas ou combinações de cepas de probióticos na dose eficaz.

As recomendações para o uso de probióticos, especialmente na prática clínica, devem ligar as cepas específicas com os benefícios declarados a partir de estudos em seres humanos. Algumas cepas têm propriedades singulares que podem explicar certas atividades neurológicas, imunológicas e antimicrobianas. Entretanto, um conceito emergente no campo dos probióticos é reconhecer que alguns mecanismos da atividade probiótica estão compartilhados provavelmente entre as diferentes cepas, espécies ou inclusive gêneros. Muitos probióticos podem funcionar de maneira similar com respeito à sua capacidade de promover resistência à colonização, regular o trânsito intestinal ou normalizar a microbiota alterada. Por exemplo, a capacidade de melhorar a produção de ácidos graxos de cadeia curta ou de reduzir o pH luminal no cólon pode ser o benefício principal expressado por muitas cepas de diferentes probióticos. Em consequência, é provável que alguns benefícios dos probióticos surjam de muitas cepas de determinadas espécies bem estudadas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Se o objetivo do consumo de probiótico for melhorar a saúde do aparelho digestivo, talvez muitas preparações diferentes contendo quantidades adequadas de espécies bem-estudadas sejam suficientes.

No campo dos probióticos é frequente as revisões sistemáticas e metanálises incluírem cepas múltiplas. Esse tipo de abordagem é válido se for demonstrado que os mecanismos de ação compartilhados entre as diferentes cepas incluídas são os causantes do benefício que está sendo avaliado.

1.4 Microbiota colonizante

As funções tanto dos probióticos quanto dos prebióticos estão entrelaçadas com os micróbios que colonizam os seres humanos. Os prebióticos servem como fonte de alimento para os membros benéficos da comunidade bacteriana comensal, promovendo assim a saúde. A interação entre probióticos e células anfitriãs, ou entre probióticos e micróbios autóctones, oferece um meio fundamental para influenciar na saúde do hospedeiro.

O intestino contém um grande número de micróbios, localizados principalmente no cólon, incluindo centenas de espécies (Tabela 3). Estimativas sugerem que há mais de 40 trilhões de células bacterianas presentes no cólon de um ser humano adulto inclusive uma proporção pequena de arquea - menos de 1%). Fungos e protistas também estão presentes, com pouca contribuição em termos de números de células, enquanto vírus/fagos podem exceder em número as células bacterianas. Ao todo, os micróbios do intestino acrescentam uma média de 600.000 genes a cada ser humano.

A nível de espécies e cepas, a diversidade microbiana entre indivíduos é bastante notável: cada indivíduo abriga seu próprio padrão distintivo de composição bacteriana, determinado em parte pelo genótipo do hospedeiro, como resultado da colonização inicial quando o nascimento por transmissão vertical, e através de hábitos dietéticos.

Em adultos saudáveis, a composição fecal é estável com o passar do tempo. No ecossistema do intestino humano predominam duas divisões bacterianas -*Bacteroidetes* e *Firmicutes*- que representam mais de 90% dos micróbios. O resto são *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Fusobacteria*.

A interação normal entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro é uma relação simbiótica. A presença de um grande número de estruturas linfoides organizadas na mucosa do intestino delgado (placas de Peyer) e do intestino grosso (foliculos linfoides isolados) sugere a importante influência das bactérias intestinais na função imunológica. O epitélio que cobre estas estruturas é especializado em captação e amostragem de antígenos, e contém centros germinais linfoides para indução de respostas imunes adaptáveis ou adquiridas. No cólon, os microrganismos proliferam fermentando os substratos disponíveis da dieta ou a partir de secreções endógenas e contribuem para a nutrição do hospedeiro.

Muitos estudos demonstraram que as populações de micróbios colonizadores diferem entre indivíduos saudáveis e outros com doença ou em condições insalubres. Entretanto, os investigadores não podem ainda definir a composição de uma microbiota humana saudável.

Algumas bactérias comensais (como *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*) parecem estar associadas mais comumente com um estado saudável, mas atualmente se está trabalhando ativamente nessa área de pesquisa para determinar se a suplementação com estas bactérias pode melhorar a saúde ou reverter a doença.

Tabela 3 Microbiota intestinal humana. A microbiota intestinal forma um ecossistema diverso e dinâmico que inclui bactérias, arqueas, eucariotos e vírus adaptados a viver na superfície mucosa intestinal ou no lúmen intestinal

Estômago e duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Quantidades muito baixas de microrganismos: $<10^3$ células bacterianas por grama de conteúdo • Principalmente lactobacilos e estreptococos • As secreções ácidas, biliares e pancreáticas suprimem a maioria dos micróbios ingeridos • A atividade motora fásica propulsiva impede a colonização estável do lúmen (igualmente no intestino delgado) 	
Jejuno e íleo	<ul style="list-style-type: none"> • O número de bactérias aumenta progressivamente de umas 10^4 células no jejuno a 10^7 células por grama de conteúdo íleo distal 	
Intestino grosso	<ul style="list-style-type: none"> • Densamente povoado por anaeróbios: 10^{12} células por grama de conteúdo luminal 	

Clave: 1, boca; 2, faringe; 3, língua; 4, esófago; 5, pâncreas; 6, estômago; 7, fígado; 8, cólon transverso; 9, vesícula biliar; 10, cólon descendente; 11, duodeno; 12, jejuno; 13, cólon ascendente; 14, cólon sigmoide; 15, íleo; 16, reto; 17, anus.

1.5 Mecanismos de ação dos probióticos

Os prebióticos afetam as bactérias intestinais aumentando o número de bactérias anaeróbias benéficas e diminuindo a população de microrganismos potencialmente patogênicos. Os probióticos afetam o ecossistema intestinal estimulando os mecanismos imunes da mucosa, interagindo com microrganismos comensais ou potencialmente patogênicos, gerando produtos metabólicos finais, como ácidos graxos de cadeia curta, e se comunicando com as células do hospedeiro através de sinais químicos (Figura 2; Tabela 4). Estes mecanismos podem conduzir ao antagonismo de patógenos potenciais, a melhorar o ambiente intestinal, fortalecer a barreira intestinal, à regulação negativa da inflamação e à regulação positiva da resposta imune a desafios antigênicos. Estima-se que esses fenômenos conduzem a efeitos benéficos, inclusive redução da incidência e gravidade da diarreia, a patologia que mais se beneficia do uso de probióticos.

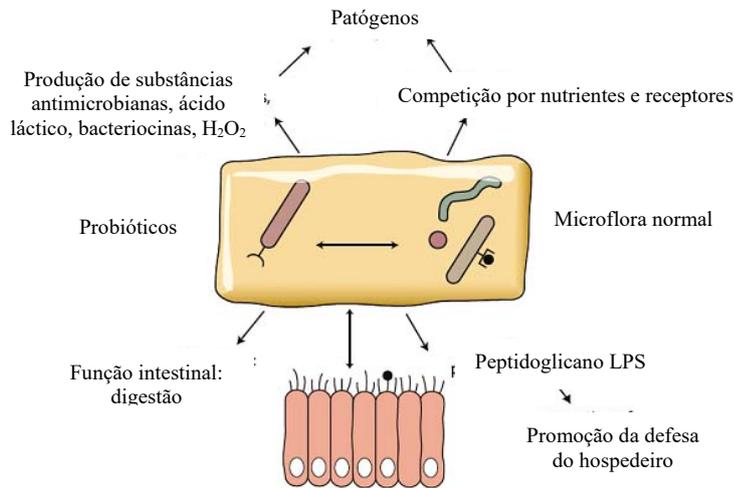


Fig. 2 Mecanismos de interação entre microbiota, probióticos e hospedeiro. A microbiota normal e os probióticos interagem com o hospedeiro em atividades metabólicas e funções imunes e evitam a colonização de microrganismos oportunistas e patogênicos. Reproduzido com licença de Blackwell Publishing Ltd.

Tabela 4 Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e hospedeiro. A simbiose entre microbiota e hospedeiro pode ser otimizada com intervenções farmacológicas ou nutricionais no ecossistema microbiano intestinal usando probióticos ou prebióticos

Probióticos	
Benefícios imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ativar os macrófagos locais para aumentar a apresentação dos antígenos para os linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretória (IgA) tanto local quanto sistemicamente • Modular os perfis das citocinas • Induzir tolerância aos antígenos alimentares
Benefícios não imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digerir os alimentos e competir com os patógenos pelos nutrientes • Alterar o pH local para criar um ambiente local desfavorável para os patógenos • Produzir bacteriocinas para inibir os patógenos • Fagocitar os radicais superóxidos • Estimular a produção epitelial de mucina • Aumentar a função da barreira intestinal • Competir pela adesão com os patógenos • Alterar as toxinas de origem patogênica

Prebióticos

- Efeitos metabólicos: produção de ácidos graxos de cadeia curta, absorção de íons (Ca, Fe, Mg)
- Aumentar a imunidade do hospedeiro (produção de IgA, modulação de citocinas, etc.)

2 Produtos, alegações de saúde e comercialização

2.1 O mercado

Os produtos contendo probióticos tiveram sucesso em muitas regiões do mundo. Existe uma ampla gama de produtos disponível no mercado, desde alimentos convencionais até medicamentos de prescrição (Tabela 5).

Tabela 5 Gama de produtos contendo probióticos

Tipo de produto	Alimento	Substituto de refeição	Suplemento dietético *	Produto de saúde natural †	Medicamento de venda livre	Medicamento de prescrição
População alvo	Boa saúde geral	Pessoas com necessidades nutricionais particulares	População em geral	Boa saúde geral ou condições médicas não graves	Pessoas que precisam evitar ou tratar uma doença	Pessoas que precisam evitar ou tratar uma doença
Tipo de alegação possível	Melhora ou mantém a saúde	Dieta saudável para público-alvo	Melhora ou mantém a saúde	Melhora ou mantém a saúde ou trata doenças benignas	Trata patologias leves	Trata ou evita doenças

* Habitualmente comprimidos, cápsulas e sachês contendo bactérias liofilizadas.

† Categoria específica para o Canadá.

As alegações que podem ser feitas sobre estes tipos de produto diferem dependendo da supervisão reguladora em cada região. Geralmente, probióticos e prebióticos são vendidos como alimentos ou suplementos alimentares. Normalmente, nenhuma menção de doença ou patologia é permitida, as alegações tendem a ser gerais e os produtos são dirigidos à população de boa saúde geral. "Produtos naturais para a saúde" é uma categoria específica para o Canadá onde as autoridades reguladoras aprovam alegações e o uso do produto para tratar doenças é permitido.

Do ponto de vista científico, uma descrição adequada de um produto probiótico apresentada no rótulo deve incluir:

- Identificação de gênero e espécie, com nomenclatura congruente com os nomes cientificamente reconhecidos e atuais
- Denominação de cepa
- Contagem de organismos viáveis de cada cepa ao final do prazo de validade
- Condições de armazenamento recomendadas
- Segurança nas condições de utilização recomendadas
- A dose recomendada, baseada na indução do efeito fisiológico alegado

- Uma descrição precisa do efeito fisiológico, na extensão permitida pela lei
- Informações de contato para vigilância pós-comercialização

O mercado global para probióticos foi estimado em US\$ 32,06 bilhões em 2013, segundo um relatório de Grand View Research de 2015. Escolher entre uma multidão de alimentos, suplementos e produtos farmacêuticos no mercado é uma tarefa difícil. Os documentos listados em Tabela 6 fornecem algumas orientações nesse sentido.

Tabela 6 Listas baseadas em evidência de produtos probióticos e seus benefícios. Ambas as listas foram financiadas por subsídios sem restrições de entidades comerciais

Organização	Título	Referência
European Society of Primary Care Gastroenterology	<i>Consensus Guidelines on Probiotics</i>	http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf
Global Alliance for Probiotics	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada</i>	http://www.probioticchart.ca/
	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in the United States</i>	http://usprobioticguide.com/

2.2 Produtos: doses e qualidade

A qualidade dos produtos de probióticos depende do fabricante. Como a maioria não é elaborada seguindo os padrões farmacêuticos, as autoridades reguladoras podem não supervisionar a adesão aos padrões de qualidade. As questões especificamente importantes para a qualidade probiótica incluem manutenção de viabilidade (expressada pelas unidades formadoras de colônias ou UFC) até o fim da validade do produto e uso da nomenclatura atual para identificar gênero, espécie e cepa de todos os organismos incluídos no produto.

A dose de probióticos necessária varia muito em função da cepa e do produto. Embora muitos produtos de venda livre forneçam entre 1–10 bilhões de UFC/dose, alguns produtos demonstraram ser eficazes em níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades maiores. Não é possível estabelecer uma dose geral necessária de probióticos; a dose deve ser baseada em estudos com seres humanos que mostram benefícios para a saúde.

Devido a que os probióticos estão vivos, eles são suscetíveis de morrer durante o armazenamento do produto. Os fabricantes responsáveis da elaboração incluem um excedente de modo que, no fim da vida útil do produto, não caia abaixo da potência declarada no rótulo. Apesar de não serem tão bem estudadas como outras, as cepas probióticas formadoras de esporas têm a vantagem de resistirem melhor o estresse ambiental durante sua vida útil. Em alguns casos foi demonstrado que os produtos probióticos no mercado não cumprem o declarado no rótulo quanto ao número e tipo de micróbios viáveis presentes no produto.

Nota: Uma faixa especificada de unidades formadoras de colônias admissíveis deveria ser exigida talvez para minimizar os riscos de toxicidade e a perda de efeitos entre a produção e o final da vida útil [3,4].

2.3 Inocuidade do produto

A maioria dos probióticos em uso hoje provém de alimentos fermentados ou de micróbios que colonizam um ser humano saudável e foram usados em produtos durante décadas. Com base na prevalência de lactobacilos em alimentos fermentados, como colonizadores normais do corpo humano e o baixo nível de infecção a eles atribuído, seu potencial patogênico é considerado como bastante baixo pelos especialistas na matéria. As espécies de *Bifidobacterium* beneficiam

de um recorde de segurança semelhante. A maioria dos produtos são concebidos para uma população de boa saúde geral, e por isso, em pessoas com função imunológica comprometida ou doença de base grave é melhor restringir seu uso às cepas e indicações com eficácia comprovada, como descrito em seção 4. Os padrões microbiológicos de qualidade devem satisfazer as necessidades dos pacientes em risco, como explicado por Sanders e col. [4]. Testes ou uso de novos probióticos com indicações para outras doenças só são aceitáveis após sua aprovação por um comitê de ética independente. As bactérias de ácido láctico tradicionais, há muito associadas com a fermentação de alimentos, são comumente consideradas seguras para consumo oral como parte de alimentos e de suplementos para a população saudável e nos níveis usados tradicionalmente.

3 Aplicações clínicas

O pensamento atual sobre as aplicações clínicas de vários probióticos ou prebióticos na gastroenterologia é resumido a seguir. As recomendações específicas para diferentes indicações são baseadas em níveis de evidência graduada (Tabela 7) e resumidas nas Tabelas 8 e 9.

3.1 Prevenção do câncer colorretal

- Embora se pense que a dieta contribui para o aparecimento do câncer colorretal, e a pesar dos probióticos e prebióticos terem demonstrado melhorar os biomarcadores associados com este câncer, os dados que mostram algum benefício dos probióticos ou prebióticos na prevenção do câncer colorretal nos seres humanos são limitados.

3.2 Tratamento e prevenção da diarreia

3.2.1 Tratamento da diarreia aguda

- Algumas cepas probióticas agem reduzindo a severidade e a duração da diarreia infecciosa aguda em crianças. A administração oral encurta a duração da doença diarreica aguda em crianças em aproximadamente 1 dia. Foram publicadas várias metanálises de ensaios clínicos controlados sobre outras cepas probióticas mostrando resultados consistentes que sugerem que os probióticos provavelmente sejam seguros e eficazes. No entanto, os mecanismos de ação podem ser específicos para cada cepa.

3.2.2 Prevenção da diarreia aguda

- Na prevenção da diarreia de adultos e crianças, há evidência de que certos probióticos podem ser eficazes em alguns contextos específicos.

3.2.3 Prevenção da diarreia associada a antibióticos

- Para a prevenção da diarreia associada a antibióticos, existem fortes evidências de eficácia em adultos ou crianças recebendo antibióticos.

3.2.4 Prevenção da diarreia por *Clostridium difficile*

- Uma metanálise de 2016 [5] concluiu que os probióticos podem reduzir o risco de apresentar diarreia associada a *C. difficile* em pacientes recebendo antibióticos. No entanto os autores advertem que são precisos mais estudos para determinar a melhor dose e cepa.

3.2.5 Prevenção da diarreia induzida por radiação

- A microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na diarreia induzida por radiação, reforçando a função de barreira intestinal, melhorando a imunidade inata e estimulando os mecanismos de reparação intestinal. Uma metanálise de 2013 [6] concluiu que os probióticos podem ser benéficos na prevenção e possivelmente no tratamento da diarreia induzida por radiação.

3.3 Erradicação do *Helicobacter pylori*

- O Relatório do Consenso de Maastricht V/Florência de 2016 sobre o tratamento da infecção por *H. pylori* concluiu que probióticos e prebióticos são promissórios para reduzir os efeitos secundários do tratamento do *H. pylori*. Porém, a qualidade da evidência e o grau de recomendação foram baixos. Uma metanálise de ensaios randomizados realizado em 2014 [7] sugere que suplementar os regimes antibióticos anti-*H. pylori* com determinados probióticos seria também efetivo para aumentar as taxas de erradicação e pode ser considerado útil para os pacientes caso falhe a erradicação. Atualmente, há evidência insuficiente para avaliar o conceito da eficácia de um só probiótico, sem antibioticoterapia concomitante.

3.4 Prevenção e tratamento da encefalopatia hepática

- Os prebióticos como a lactulose são usados comumente na prevenção e tratamento desta complicação da cirrose. A evidência disponível para um preparado simbiótico sugere que é possível reverter uma encefalopatia hepática mínima.

3.5 Resposta imune

- Existe evidência de que várias cepas probióticas e a oligofrutose prebiótica servem para reforçar a resposta imune. A evidência indireta foi obtida a partir de estudos destinados a evitar a doença infecciosa aguda (diarreia nosocomial em crianças, episódios de influenza no inverno) e de estudos que analisaram as respostas dos anticorpos às vacinas.

3.6 Doença inflamatória intestinal (DII)

3.6.1 Pouchite

- Existe boa evidência a favor da utilidade dos probióticos na prevenção de um ataque inicial de pouchite e na prevenção de recidivas posteriores após induzir sua remissão com antibióticos. É possível recomendar o uso de probióticos a pacientes com pouchite de atividade leve ou como terapia de manutenção para os pacientes em remissão.

3.6.2 Colite ulcerativa

- Alguns probióticos demonstraram ser seguros e tão eficazes quanto a terapia convencional para melhorar as taxas de resposta e remissão na colite ulcerativa de leve a moderadamente ativa em crianças e adultos.

3.6.3 Doença de Crohn

- Os estudos de probióticos na doença de Crohn indicaram que não há evidência de que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na doença de Crohn.

3.7 Síndrome do intestino irritável (SII)

- Nos estudos publicados, a redução da distensão abdominal e da flatulência são achados constantes nos tratamentos com probióticos; algumas cepas podem melhorar a dor e dar alívio geral. A literatura sugere que certos probióticos podem aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida em pacientes com dor abdominal funcional.

3.8 Cólica

- Foi demonstrado que certas cepas probióticas reduzem o tempo de choro dos bebês amamentados no peito e com cólicas.

3.9 Má absorção da lactose

- *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* melhoram a digestão da lactose e reduzem os sintomas relacionados com sua intolerância. Isto foi confirmado por uma série de estudos controlados com indivíduos que consumiam iogurte com culturas vivas.

3.10 Enterocolite necrosante

- A suplementação com probióticos reduz o risco de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. As metanálises dos ensaios controlados randomizados também demonstraram uma redução do risco de morte em grupos tratados com probióticos, embora nem todas as preparações probióticas provadas sejam efetivas. A quantidade necessária para tratar de prevenir a morte por todas as causas pelo tratamento com prebióticos é de 20.

3.11 Doença hepática gordurosa não alcoólica

- A utilidade de certo probióticos como uma opção terapêutica para mitigar esteatohepatite foi provada através de vários ensaios clínicos randomizados em adultos e crianças. Os probióticos melhoraram os resultados do modelo de avaliação da homeostase (HOMA, sigla em inglês), colesterolemia, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e testes de função hepática - alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Confirmar os benefícios a longo prazo requer estudos adicionais.

3.12 Prevenção de infecções sistêmicas

- Não existe evidência suficiente para apoiar o uso de probióticos e simbióticos em pacientes adultos graves em unidades de cuidados intensivos.

Apesar de estar fora do âmbito desta diretriz, pode ser de interesse para os leitores notar que probióticos e prebióticos demonstraram afetar vários resultados clínicos que estão fora do espectro normal da doença gastrointestinal. As novas evidências sugerem que a microbiota intestinal pode afetar várias doenças não gastrointestinais, estabelecendo assim uma ligação entre essas doenças e o trato gastrointestinal. Muitos estudos demonstraram que os probióticos podem reduzir a vaginose bacteriana, prevenir a dermatite atópica nos lactentes, reduzir os patógenos orais e as cáries dentárias e reduzir a incidência e duração das infecções comuns do trato respiratório superior. O benefício dos probióticos durante o período perinatal prevenindo doenças alérgicas levou à uma recomendação de Organização Mundial de Alergia sobre o uso de probióticos durante a gravidez, amamentação e desmame em famílias com risco alto de doença alérgica. Também estão sendo testados probióticos e prebióticos para a prevenção de algumas manifestações da síndrome metabólica, inclusive excesso de peso, diabetes tipo 2 e dislipidemia.

4 Sumários de evidência a favor dos probióticos e prebióticos para adultos e crianças —quadro geral

As Tabelas 8 e 9 resumem uma série de doenças gastrointestinais nas quais a administração oral de uma cepa específica de probióticos ou um prebiótico demonstrou ser eficaz em, pelo menos, um ensaio clínico bem desenhado. O propósito destas tabelas é informar o leitor sobre a existência de estudos que apoiam a eficácia e segurança dos produtos listados, porque alguns outros produtos à venda no mercado podem não ter sido testados.

A lista pode não estar completa, devido a que novos estudos estão em processo de publicação. O nível de evidência pode variar entre as diferentes indicações. As doses mostradas são aquelas usadas nos ensaios clínicos randomizados. A ordem dos produtos enumerados é aleatória.

A evidência decorrente dos estudos comparativos para classificar os produtos em termos de eficácia é insuficiente. As tabelas não oferecem graus de recomendação, somente níveis de evidência de acordo com os critérios do Centro Oxford para Medicina baseada em evidência (Tabela 7). Também são mostradas recomendações de sociedades médicas.

Tabela 7 Níveis de evidência do Centro Oxford para Medicina baseada em evidência para benefícios do tratamento relativos à pergunta “¿Ajuda esta intervenção?”

Nível de evidência	Tipo de estudo
1*	Revisão sistemática de ensaios randomizados ou ensaios de $n=1$
2*	Ensaio randomizado ou estudo observacional com efeito dramático
3*	Estudo de coorte controlado não randomizado/de seguimento †
4*	Serie de casos, estudos de controle de casos, ou estudos controlados historicamente †
5	Raciocínio baseado em um mecanismo

Fonte: “2011 Levels of Evidence,” Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

* O nível pode ser rebaixado com base na qualidade do estudo, imprecisão, natureza indireta – pelos critérios PICO (sigla em inglês), que se referem à população do estudo, intervenção, comparação e resultados que não correspondem aos critérios PICO da pergunta por causa da inconsistência entre os estudos, ou porque o tamanho do efeito absoluto é muito pequeno. O nível pode ser melhorado se o tamanho do efeito for grande ou muito grande.

† Como sempre, uma revisão sistemática é geralmente melhor do que um estudo individual.

Tabela 8 Indicações *para adultos* baseadas em evidência para probióticos, prebióticos e simbióticos em gastroenterologia. * Centro Oxford para Medicina baseada em evidência (ver Tabela 7)

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
Diarreia					
Tratamento de diarreia aguda em adultos	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ou <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ UFC, duas vezes ao dia	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, cepa de <i>S. cerevisiae</i>	10 ⁹ UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	2	[9,10]	–
Diarreia associada a antibióticos	Yogur com <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , e <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ UFC/dia	1	[11]	Prevenção de DAA em diferentes situações clínicas (pacientes internados e ambulatoriais)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ UFC/dia	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ UFC/cápsula duas vezes ao dia	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ UFC duas vezes ao dia	3	[13]	Prevenção de DAA em pacientes hospitalizados
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04	1.70 ¹⁰ UFC	2	[14]	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 e W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, e <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ UFC/g (5 g duas vezes ao dia)	2	[15]	–
Prevenção de diarreia associada a <i>Clostridium</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ UFC/dia e 4–10 × 10 ¹⁰ UFC/dia	2	[16]	–

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
<i>difficile</i> (ou prevenção de recidiva)	logurte com <i>Lactobacillus casei</i> DN114 e <i>L. bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ UFC duas vezes ao dia	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ UFC uma vez/dia	3	[18]	Redução contagem de fezes de <i>Clostridium difficile</i> em pacientes idosos sem diarreia
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas Cultech)	2 × 10 ¹⁰ UFC, uma vez/dia	3	[19]	–
	Oligofrutose	4 g, três vezes/dia	3	[20]	–
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Terapia coadjuvante para erradicação do HP	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ duas vezes ao dia	2	[7]	Redução dos efeitos secundários relacionados com a terapia na terapia de primeira linha
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ bactérias vivas duas vezes ao dia	2	[21]	Redução dos efeitos secundários relacionados com a terapia
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , UFC três vezes/dia	2	[22]	Redução dos efeitos secundários relacionados com a terapia na terapia de segunda linha com levofloxacino
	Mistura de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> e galactooligossacarídeos	5 × 10 ⁸ + 1 × 10 ⁹ , células vivas duas vezes ao dia	2	[23]	Melhora a adesão ao tratamento na terapia sequencial
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ , 2.5 × 10 ⁶ , 5 × 10 ³	3	[24]	Melhora as taxas de erradicação na terapia de primeira linha

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC/cápsula de 250 mg, duas vezes ao dia	2	[7]	Redução dos efeitos secundários relacionados com a terapia
	Kefir	250 ml duas vezes ao dia	3	[25]	
	<i>Bacillus clausii</i> (cepas de Enterogermina)	2 × 10 ⁹ esporas, três vezes/dia	2	[26]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 e <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 × 10 ⁸ UFC de cada cepa, duas vezes ao dia	2	[27,28]	–
Doença hepática					
Encefalopatia hepática	Dissacarídeos não absorvíveis (lactulose)	45–90 g/ dia	1	[29]	–
	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ UFC três vezes/dia	2	[30]	Profilaxia primária da EH
	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ UFC três vezes/dia	2	[31,32]	Profilaxia secundária da EH
	logurte com <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobactéria, e <i>L. casei</i>	12 onças/dia	2	[33]	Melhoria da encefalopatia hepática mínima
DHGNA	logurte (com <i>Lactobacillus bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>) enriquecido com <i>L. acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g/dia	3	[34]	Melhoria das aminotransferases

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	Mistura de <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , e <i>L. bulgaricus</i> + frutooligosacarídeos	Pelo menos 10 ⁷ UFC duas vezes ao dia	3	[35,36]	Melhoria das aminotransferases, junto com melhoria do HOMA-IR e elastografia transitória
EHNA	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	Um comprimido com 500 milhões, uma vez /dia	3	[37]	Melhoria das aminotransferases
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5 bilhões de bactérias vivas uma vez /dia	2	[38]	Melhoria das aminotransferases e na pontuação da atividade histológica EHNA
SII					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ UFC uma vez/dia	3	[39]	Melhoria geral dos sintomas e da qualidade de vida da SII
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 bilhões de UFC uma vez/dia	2	[40,41]	Melhoria da severidade da dor abdominal
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ UFC três vezes ao dia	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 e <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 bilhões de bactérias	2	[42]	Melhoria na pontuação da SII, principalmente na pontuação de dor e hábitos intestinais
	<i>Bacillus coagulans</i> e frutooligosacarídeos	15 × 10 ⁷ , três vezes ao dia	2	[43]	Diminui a dor, melhora a constipação
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 bilhões de UFC, duas vezes ao dia	3	[44]	Melhora da dor e da distensão abdominal
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC/cápsula de 250 mg duas vezes ao dia	2	[45]	Melhoria na pontuação da qualidade de vida relacionada com SII

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ UFC, uma vez/dia	2	[46,47]	Melhoria na valoração geral dos sintomas da SII
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 em leite fermentado (com <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ UFC, duas vezes ao dia	2	[48,49]	Melhora da Qualidade de Vida relacionada à Saúde na SII com predomínio de constipação
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ UFC, uma vez/dia	3	[41,50]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ UFC, uma vez/dia	2	[41,51]	–
	Frutooligossacarídeos de cadeia curta	5 g/dia	3	[52]	–
	Galactooligossacarídeos	3.5 g/dia	2	[53]	–
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ UFC, uma vez/dia	3	[54]	–
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFU/cápsula, uma vez / dia	3	[55]	–
Constipação funcional					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP) e <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2.5 × 10 ⁸ células viáveis uma vez/dia	3	[56]	Melhoria da população idosa em casas de repouso
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , UFC duas vezes ao dia	3	[57]	Melhoria da frequência de movimentos intestinais semanais
	Lactulose	20–40 g/d	2	[58]	–
	Oligofrutose	20 g/d	3	[59]	–

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	Frutooligosacarídeo (FOS) e <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) e <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + 10 ⁸ –10 ⁹ UFC uma vez/dia	3	[60]	–
Doença diverticular sintomática não complicada					
	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	24 bilhões de bactérias viáveis liofilizadas/dia	2	[61]	Melhoria dos sintomas de doença diverticular não complicada
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10 ⁹ UFC / dia	3	[62]	Melhoria dos sintomas de doença diverticular não complicada
Sepse pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal eletiva					
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , e <i>Bifidobacterium longum</i> 88	2.6 × 10 ¹⁴ UFC / dia	1	[63]	–
Lesão do intestino delgado induzida pelos AINEs					
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	45 × 10 ⁸ a 63 × 10 ⁹ UFC, uma vez/dia	3	[64]	Diminui a incidência e severidade da lesão do intestino delgado associada à aspirina em doses baixas
DII—pouchite					
Tratamento da pouchite ativa	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	900 bilhões de bactérias/dia	2	[65]	–

ADULTO					
Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
Manutenção da remissão clínica	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1800 bilhões de bactérias/dia	1	[66]	–
DII— colite ulcerativa					
Indução da remissão	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1800 bilhões de bactérias duas vezes ao dia	3	[67]	–
Manutenção da remissão clínica	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ bactérias viáveis duas vezes ao dia	2	[68,69]	–
Má digestão da lactose—redução dos sintomas associados					
	logurte com culturas vivas de <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>	Pelo menos 10 ⁸ UFC de cada cepa por grama de produto	1	[70]	–
População saudável—redução da incidência de fezes duras ou grumosas					
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	6.5 × 10 ⁹ em leite fermentado, uma vez / dia	3	[71]	–

DAA, diarreia associada a antibióticos; UFC, unidades formadoras de colônias; EH, encefalopatia hepática; QVRS, Qualidade de Vida relacionada à Saúde (pontuação); EII, doença intestinal inflamatória; SII, síndrome de intestino irritável; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA, esteatohepatite não alcoólica; AINEs, agentes antiinflamatórios não esteroidais; QV, qualidade de vida.

Tabela 9 Indicações *pediátricas* baseadas em evidência para probióticos, prebióticos e simbióticos em gastroenterologia. * Centro Oxford para medicina baseada em evidência (ver Tabela 7)

PEDIÁTRICAS Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
Tratamento da gastroenterite aguda	LGG	≥ 10 ¹⁰ UFC/dia (habitualmente 5–7 dias)	1	[72,73]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 mg/dia (habitualmente 5–7 dias)	1	[72,74]	Recomendações de ESPGHAN/ESPID 2014; Grupo de trabalho sobre probióticos de ESPGHAN. Metanálises dos ECA
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ a 4 × 10 ⁸ UFC (habitualmente 5–7 dias)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: Evidência insuficiente para qualquer recomendação (problemas metodológicos)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 × 10 ⁹ UFC	3	[72,77]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3 × 10 ⁹ UFC, durante 5 dias	3	[72,78]	ESPGHAN/ESPID: Evidência insuficiente para qualquer recomendação (sem especificação de cepa)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i>	3 × 10 ⁹ UFC de cada organismo durante 4 dias	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2 × 10 ¹⁰ UFC duas vezes ao dia, durante 5 dias) —efeito só em diarreia RV	2	[72,80]	
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	ESPGHAN/ESPID: Evidência insuficiente para qualquer recomendação (só existe um ECR disponível)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 e LMG-P 17500)	10 ⁹ UFC, 10 ⁹ UFC, 10 ⁹ UFC, e 5 × 10 ⁸ UFC	2	[72,82]		

PEDIÁTRICAS Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	<i>Bacillus mesentericus</i> e <i>Clostridium butyricum</i> e <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1 × 10 ⁷ UFC) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0 × 10 ⁷ UFC) e <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17 × 10 ⁸ UFC)	3	[72,83]	
	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: Evidência insuficiente para qualquer recomendação (só existe um ECR e a cepa não foi identificada)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos	LGG	1–2 × 10 ¹⁰ UFC	1	[86,87]	ESPGHAN Grupo de Trabalho sobre Probióticos
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prevenção da diarreia nosocomial	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ UFC, duas vezes ao dia	1	[12]	Metanálise de ECR
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infecções em crianças usuárias de creches	LGG		1	[89–91]	Prevenção da DAA em pacientes hospitalizados
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ UFC/dia durante 3 meses	2	[92,93]	

PEDIÁTRICAS Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 em leite fermentado	10 ¹⁰ UFC, uma vez / dia	2	[94–96]	–
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota em leite fermentado	10 ¹⁰ UFC, uma vez / dia	2	[97]	–
Eczema (prevenção)	(Probióticos) Ainda não há nenhuma indicação clara de que probióticos usar.			[98,99]	A Organização Mundial de Alergia sugere o uso de probióticos em populações de alto risco para reduzir o risco de eczema
Enterocolite necrosante (prevenção)	(Probióticos) Não há indicações claras das sociedades científicas sobre que cepa ou cepas de probióticos recomendar. As seguintes cepas resultaram NÃO eficazes: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			[100,101]	Redução do risco de ECN e mortalidade em lactentes com peso ao nascer < 1500 g
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	[102]	–
Infecção por <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (em duas doses, durante 2–4 semanas)	2	[103]	Redução do risco de efeitos secundários e aumento da taxa de erradicação
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 em leite fermentado	10 ¹⁰ UFC / dia, durante 14 dias	2	[104]	–
Tratamento da cólica no lactente	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC, uma vez / dia, durante 21 dias	1	[105–110]	Redução do tempo de choro (documentado fundamentalmente nos lactentes amamentados no peito). Metanálise dos ECRs
Prevenção da cólica no lactente	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC, uma vez / dia, até os 3 meses de idade	1	[111]	–

PEDIÁTRICAS Distúrbio, ação	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dose recomendada	Nível de evidência*	Refs.	Comentários
Distúrbios gastrointestinais funcionais relacionados com dor abdominal	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ UFC, duas vezes ao dia	1	[112]	Metanálise dos ECRs
	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 sachê (uma vez ao dia para crianças de 4–11 anos de idade; duas vezes ao dia para 12–18 anos)	3	[113]	–
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC/d durante 4 semanas	1	[114,115]	–
Indução da remissão na colite ulcerativa	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	[116,117]	ESPGHAN/ECCO: Evidência limitada sugere que os probióticos adicionados à terapia padrão podem fornecer benefícios modestos
	Mistura contendo cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	4 a 9 × 10 ¹¹ UFC, duas vezes ao dia	2	[118,119]	–

DAA, diarreia associada a antibióticos; UFC, unidades formadoras de colônias ECCO, Organização Europeia da Doença de Crohn e Colite; ESPGHAN, Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica; ESPID, Sociedade Europeia de Doenças Infecciosas Pediátricas; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG; ECN, enterocolite necrosante; ECR, ensaio controlado randomizado.

5 Referências

5.1 Referências gerais

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. doi: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. doi: 10.1111/apt.12460. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
- Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 24997786.
- Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. doi: 10.1159/000441274. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26624488.
- Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S28–32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.
- Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.

- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692; PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2562. doi: 10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.

5.2 Referências no texto

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1(3):164–85.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2016 Dec;56(6):680–6.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Jun;32(3):353–60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(11):e111030.
- Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
- Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–192.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.
- Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):785–9.

14. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63.
15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):178–89.
16. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786-792.
17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth*. 2012 Feb;34(1):133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol*. 2004 Mar;7(1):59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 May;3(5):442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011 Apr;14(4):344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;48(5):407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014 Jan;7(1):4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;5:CD003044.
30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jun;12(6):1003–1008.e1.

31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Dec;39(6):674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):662–71.
34. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014 Dec;97(12):7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):535–42.
36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53.
39. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1123–32.
40. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.
42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):51–62.
43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):156–63.
44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70.
45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):679–83.
46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1581–90.
47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325–32.

48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):475–86.
49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):104–14.
50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008 Oct;53(10):2714–8.
51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48–57.
52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008 Feb;99(2):311–8.
53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 1;29(5):508–18.
54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009 Dec;31(10):655–9.
55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;20(26):8709–16.
56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2015 Jul;38(7):1345–50.
57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2014 Dec;23(4):387–91.
58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr.* 2002 Nov;41 Suppl 1:117-25.
59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr.* 2002 May;87 Suppl 2:S163-168.
60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2013 Feb;32(1):27–33.
61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):741–51.
62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MCD, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 7;18(41):5918–24.
63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2016 Jun;20(6):1123–31.
64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7):894–905.

65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.
66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539-46.
68. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1617-23.
69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 21;354(9179):635-9.
70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010 Oct 1;8(10):n/a-n/a.
71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423-30.
72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531-9.
73. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):467-76.
74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):960-1.
75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1025-34.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):285-93.
77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci*. 2008;2(1):13-8.
78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistani A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Kianifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci*. 2009;34(3):204-207.
79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2001 Oct;42(5):301-5.
80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):247-53.
81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé*. 2005;(3):25-8.

82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007 Aug 18;335(7615):340.
83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jan;48(1):37–42.
84. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S126-129.
85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010 Aug 25;10:253.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149–57.
87. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):495–506.
88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl*. 1994 Oct 15;344(8929):1046–9.
89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013 Apr;50(4):377–81.
90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001 Jun 2;322(7298):1327.
91. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010 Jun;29(3):312–6.
92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1155-1164.
93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014 Mar 1;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999 May;53(3):179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):919–26.

98. 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;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;136(4):952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;(4):CD005496.
101. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014 Dec;100(6):1508–19.
102. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Aug;40(6):783–94.
103. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(12):1237–45.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Sep;39(8):692–8.
105. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e526-533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015 Jan;166(1):74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015 Jun;107(6):1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014 Apr 1;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014 Mar;168(3):228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun 1;33(12):1302–10.
113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):24–30.
114. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:160–164.e1.

115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014 Oct;50(10):E68-71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008 Sep;46(9):874-5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):760-8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437-43.