Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia

Probióticos e prebióticos

Fevereiro de 2023

Equipe de revisão

Francisco Guarner (Coordenadora, Espanha), Mary Ellen Sanders (Coordenadora, EUA),
Hania Szajewska (Coordenadora, Polônia)
Henry Cohen (Uruguai), Rami Eliakim (Israel), Claudia Herrera (Guatemala),
Tarkan Karakan (Turquia), Dan Merenstein (EUA), Alejandro Piscoya (Peru),
Balakrishnan Ramakrishna (Índia), 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 6
1.3 Géneros, espécies e cepas usados como probióticos 8
1.4 Microbiota colonizadora 9
1.5 Mecanismos de acão dos probióticose dos prebióticos 10

2 Produtos, alegações de saúde e comercialização **11**
2.1 Entender o mercado 11
2.2 Produtos: doses e qualidade 12
2.3 Inocuidade dos produtos 13

3 Aplicações clínicas **13**
3.1 Prevenção do câncer colorretal 14
3.2 Tratamento e prevenção da diarreia 14
3.2.1 Tratamento da diarreia aguda 14
3.2.2 Prevenção da diarreia aguda 14
3.2.3 Prevenção da diarreia associada a antibióticos 14
3.2.4 Prevenção da diarreia *por C. difficile* 14
3.2.5 Prevenção da diarreia induzida pela radiação 14
3.3 Erradicação do *Helicobacter pylori* 15
3.4 Prevenção e tratamento da encefalopatia hepática 15
3.5 Resposta imune 15
3.6 Doença inflamatória intestinal (EII) 15
3.6.1 Pouchite 15
3.6.2 Colite ulcerativa 15
3.6.3 Doença de Crohn 15
3.7 Síndrome do intestino irritável (SII) 16
3.8 Cólica 16
3.9 Má absorção da lactose 16
3.10 Enterocolite necrosante 16
3.11 Doença hepática gordurosa não alcoólica 16
3.12 Prevenção de infecções sistêmicas 16

4 Resumos da evidência sobre probióticos e prebióticos em adultos e pediatria - quadro geral **17**

Referências **42**

Lista de tabelas

Tabela **1** Definições 4
Tabela **2** Novos nomes para antigas espécies probióticas *de Lactobacillus* 5
Tabela **3** Nomenclatura dos microrganismos probióticos 8
Tabela **4** Microbiota intestinal humana 9

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **5.** Mecanismos de interação entre probióticos e prebióticos no hospedeiro 11
Tabela **6** Categorias de produtos contendo probióticos....11
Tabela **7** Níveis de evidência dos benefícios do tratamento 18
Tabela **8.** Lista de ECR positivos com probióticos/prebióticos (indicações em adultos)....19
Tabela **9.** Lista de ECR positivos com probióticos/prebióticos (indicações pediátricas)....34
Tabela **10** Abreviaturas utilizadas nesta diretriz....41

Lista de figuras

Fig. **1** *Ligilactobacillus salivarius* 118 aderido a células Caco-2 6
Fig. **2** Composição dos simbióticos complementares e sinérgicos 7
Fig. **3** Mecanismos de interação da microbiotae dos probióticos com o hospedeiro 10

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

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; Tabela **1**) ofereciam benefícios à saúde capazes de promover a longevidade. Ele sugeriu que a "autointoxicação intestinal" e o envelhecimento resultante poderiam ser suprimidos modificando a microbiota intestinal e utilizando micróbios sacarolíticos para substituir os micróbios proteolíticos —produtores de substâncias tóxicas que surgem da digestão de proteínas, entre as quais se encontram fenóis, indóis e amônia. Ele desenvolveu uma dieta com leite fermentado com uma bactéria que chamou 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. A cepa resultante de Escherichia coli Nissle 1917 é um exemplo de probiótico não laboratorial.

Henry Tissier (do Instituto Pasteur) isolou uma *Bifidobacterium* de um lactente amamentado com o objetivo de administrá-la às crianças que sofriam de diarreia. Sua hipótese era que as bifidobactérias deslocariam às bactérias proteolíticas que causam diarreia. No Japão, o Dr. Minoru Shirota isolou a cepa Shirota de *Lacticaseibacillus paracasei* para combater os surtos de diarreia. Um produto probiótico com esta cepa está disponível comercialmente desde 1935.

Estes foram os precursores de uma área científica que cresceu. Hoje, uma pesquisa de ensaios clínicos em humanos na PubMed mostra que foram publicados mais de 1500 ensaios sobre probióticos. Apesar desses estudos serem heterogêneos em relação às cepas e populações incluídas, a evidência acumulada apoia a ideia de que seus benefícios são mensuráveis em muitos resultados diferentes que foram avaliados.

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro [1] (Tabela **1**). As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais usadas como probióticos. Em 2020, o gênero Lactobacillus passou por uma grande reestruturação para melhor atender à ampla gama de micróbios atribuídos ao gênero. Vinte e três novos gêneros foram definidos, incluindo alguns com espécies probióticas bem estudadas. (Tabela **2**).

Tabela **1** Definições. A adesão a essas definições bem aceitas levará à consistência em como os termos são usados cientificamente e nos produtos. Outros termos, como paraprobiótico, imunobiótico e probiótico fantasma, surgiram, mas seu uso é desencorajado devido à falta de definições claras e bem estudadas e porque podem enganar

Conceito	Definição
Probióticos	Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro.
Prebiótico	Um ingrediente seletivamente fermentado que permite mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro.
Simbióticos	Mistura de microrganismos vivos e substrato(s) usado seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Conceito	Definição
	Existem dois tipos de simbióticos: complementares (misturas de probióticos e prebióticos) e sinérgicos (misturas de micróbios vivos selecionados para usar um substrato coadministrado para um efeito saudável).
Pós-biótico	Preparação de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que conferem benefício à saúde do hospedeiro.
Bactérias ácido láticas (BAL)	Classificação funcional de bactérias fermentativas Gram positivas, não patogênicas e não toxigênicas, associadas à produção de ácido lático a partir de carboidratos, e podendo ser úteis na fermentação de alimentos. Espécies de *Lactobacillus, Lacticaseibacillus, Lactiplantibacillus, Limosilactobacillus, Levilactobacillus, Lactococcus* e *Streptococcus thermophilus* estão incluídas nesse grupo. Muitos probióticos também são BAL, mas alguns probióticos (tais como certas cepas de *E. coli, Akkermansia mucinophila*, as bactérias 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 lático, etanol e outros produtos finais do metabolismo.

Tabela **2** Novos nomes para algumas antigas espécies probióticas de *Lactobacillus*. Também incluídos no gênero *Lactobacillus Lactobacillus acidophilus, L. gasseri, L. crispatus, L. johnsonii, L. helveticus e L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (às vezes abreviado como *L. bulgaricus*).

Nome anterior	Novo nome
Lactobacillus casei	*Lacticaseibacillus casei*
Lactobacillus paracasei	*Lacticaseibacillus paracasei*
Lactobacillus rhamnosus	*Lacticaseibacillus rhamnosus*
Lactobacillus plantarum	*Lactiplantibacillus plantarum*
Lactobacillus brevis	*Levilactobacillus brevis*
Lactobacillus salivarius	*Ligilactobacillus salivarius*
Lactobacillus fermentum	*Limosilactobacillus fermentum*
Lactobacillus reuteri	*Limosilactobacillus reuteri*

Da Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), "The big breakup of *Lactobacillus*", disponível em https://www.nestlenutrition-institute.org/infographics/big-breakup-lactobacillus.

A levedura *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies de *E. coli* e *Bacillus* também são usadas. Entre os novos probióticos está o *Clostridium butyricum*, recentemente aprovado como novo alimento na União Europeia. As BAL, que tem sido usadas por milhares de anos para preservação de alimentos fermentados (Tabela **1**), também podem trazer benefícios para à saúde. No entanto, o termo "probiótico" deve ser reservado para os micróbios vivos que demonstraram em estudos controlados em humanos fornecer um benefício à saúde. A fermentação é aplicada em todo o mundo para a preservação de uma série de matérias-primas agrícolas, como cereais, raízes, tubérculos, frutas e legumes, leite, carne e peixe.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

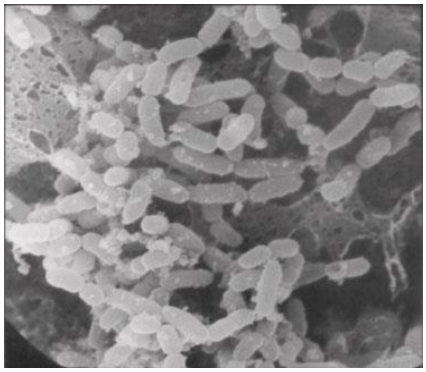


Fig. **1** Micrografia eletrônica de *Ligilactobacillus salivarius* 118 aderido a células Caco-2 . (Reproduzida com licença de Blackwell Publishing Ltd.; revista via Copyright Clearance Center).

1.2 Prebióticos e simbióticos

O conceito prebiótico, inicialmente proposto por Gibson e Roberfroid em 1995 [2], é mais recente do que o dos probióticos. Os principais aspectos do prebiótico são que ele não é digerível pelo hospedeiro e que beneficia a saúde do consumidor graças a seu efeito positivo sobre os micróbios benéficos autóctones (Tabela **1**). A administração ou uso de prebióticos ou probióticos visa influenciar beneficamente o ambiente intestinal habitado por trilhões de micróbios. Os probióticos e prebióticos demonstram ter efeitos favoráveis que vão além do intestino, mas esta diretriz se concentrará nos efeitos intestinais.

Os prebióticos geralmente consistem em polissacarídeos não amiláceos e oligossacarídeos, embora outras substâncias estejam sendo estudadas como candidatos a prebióticos, como o amido resistente, o ácido linoleico conjugado e os polifenóis. 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 (frutooligossacarídeos, FOS)
- Inulina
- Galactooligossacarídeos (GOS)
- Lactulose
- Oligossacarídeos do leite materno (oligossacacarídeos do leite humano ou HMO)

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, cebola, banana, mel, alho e alho-poró. A oligofrutose também pode ser extraída da raiz de chicória ou sintetizada enzimaticamente a partir da sacarose.

A fermentação da oligofrutose no cólon pode ter grande número de efeitos fisiológicos, incluindo:

- Aumento do número de bifidobactérias no cólon
- Aumento da absorção de cálcio
- Aumento do peso fecal
- Redução do tempo do trânsito gastrointestinal
- Redução dos níveis de lipídios no sangue

No entanto, a extensão em que esses efeitos fisiológicos podem ser experimentados por um consumidor varia devido a uma série de fatores, incluindo a microbiota intestinal basal e a dieta.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Há uma teoria de que o aumento de bifidobactérias colônicas é 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* foram originalmente descritos como combinações adequadas de prebióticos e probióticos. Mais recentemente, o conceito de simbiótico evoluiu para incluir tanto os simbióticos complementares quanto os sinérgicos (Tabela **1**). Um simbiótico complementar é simplesmente definido como uma mistura de probiótico(s) e prebiótico(s), onde os dois componentes atendem aos critérios definidos para cada um, incluindo a caracterização adequada, e são usados em uma dose comprovada para fornecer um benefício à saúde. Contudo, um simbiótico sinérgico foi descrito como a mistura de um micróbio vivo selecionado para usar um substrato coadministrado, que juntos levam a um benefício de saúde documentado. Os componentes de um simbiótico sinérgico não precisam atender independentemente aos critérios de um probiótico ou prebiótico.

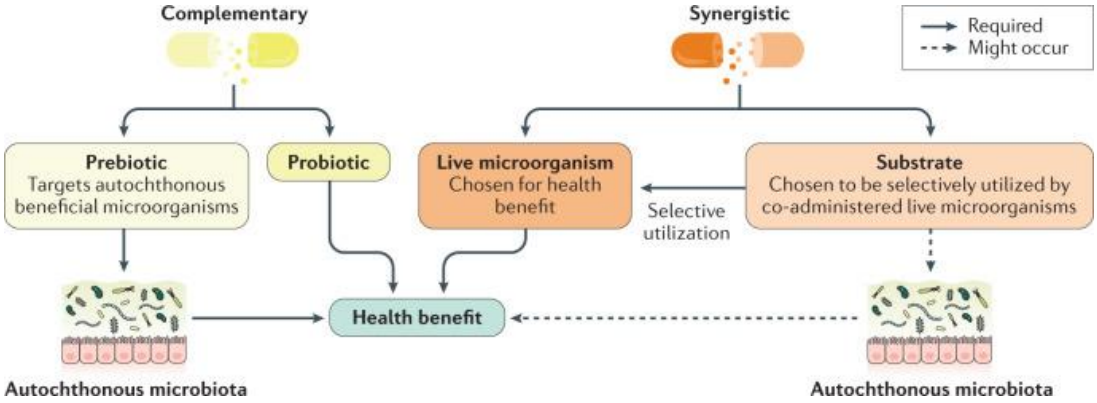


Fig. **2** Composição dos simbióticos complementares e sinérgicos. Um simbiótico complementar combina um prebiótico e um probiótico, que atuam independentemente para obter um ou mais benefícios à saúde. O prebiótico funciona modulando a microbiota residente para obter um benefício à saúde. O simbiótico sinérgico é composto por um substrato que é utilizado pelo microrganismo vivo que é administrado em conjunto, melhorando sua funcionalidade. Os componentes dos simbióticos sinérgicos trabalham juntos (não de forma independente) para produzir os benefícios à saúde resultantes. (Reproduzido de Swanson et al. [3]. CC BY 4.0.)

Complementary: Complementares

Synergistic: Sinérgicos

Required: Necessário

Might occur: pode acontecer

Prebiotic targets autochthonous beneficial microorganisms: Os prebióticos têm como alvo os microrganismos benéficos autóctones

Probiotic: Probióticos

Live microorganism Chosen for health benefit: **Microrganismo vivo**: escolhido por seus benefícios à saúde

Selective utilization: Utilização seletiva

Substrate Chosen to be selectively utilized by co-administered live micro-organisms:

Substrato: escolhido para ser utilizado seletivamente por microrganismos vivos co-administrados:

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Health Benefit: Benefício para a saúde

Autochthonous microbiota: Microbiota autóctone

1.3 Gêneros, espécies e cepas usados como probióticos

As cepas probióticas são identificadas segundo seu gênero, espécie, subespécie (se for o caso) e uma denominação alfanumérica que identifica uma cepa específica (Tabela **3**). A comunidade científica acordou uma nomenclatura para os nomes do gênero, espécie e subespécie. Os nomes das cepas, os nomes dos produtos e os nomes comerciais não são controlados pela comunidade científica. Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO; http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf), os fabricantes de probióticos devem registrar suas cepas em uma depositária reconhecida internacionalmente. A tabela **3** mostra alguns exemplos das cepas comerciais e os nomes correspondentes.

Tabela **3** Nomenclatura dos microrganismos probióticos

Gênero	Espécie	Sub espécie	Denominação da cepa	Denominação da depositária internacional de cepas	Nome da cepa	Nome do produto
Lacticaseibacillus	*rhamnosus*	Nenhuma	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
Bifidobacterium	*animalis*	*lactis*	DN-173 010	CNCM I-2494	*Bifidus regularis*	Yogur Activia
Bifidobacterium	*longum*	*longum*	35624	NCIMB 41003	*Bifantis*	Align

ATCC, American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EUA); CNCM, *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (Institut Pasteur, Paris, França); NCIMB, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (Aberdeen, Escócia).

As designações de cepas para probióticos são importantes, porque a abordagem mais séria para a evidência probiótica é associar os benefícios (como os alvos gastrointestinais específicos analisados nesta diretriz) a cepas específicas ou combinações de cepas de probióticos na dose eficaz.

Recomendações de probióticos, especialmente em um ambiente clínico, devem ligar cepas específicas aos benefícios alegados com base em estudos em humanos. Algumas cepas têm propriedades únicas que podem explicar certas atividades neurológicas, imunológicas e antimicrobianas. No entanto, um conceito emergente no campo dos probióticos é reconhecer que alguns mecanismos da atividade probiótica são compartilhados provavelmente entre diferentes cepas, espécies ou inclusive gêneros. Muitos probióticos podem funcionar de maneira similar em relação à sua capacidade de promover resistência à colonização, regular o trânsito intestinal ou normalizar a microbiota alterada. Por exemplo, a capacidade de aumentar 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 probióticas diferentes. Assim, alguns benefícios probióticos podem surgir de diferentes cepas de espécies bem estudadas de gêneros probióticos.

Atualmente, é comum no campo dos probióticos revisões sistemáticas e metanálises incluírem várias cepas. Tal abordagem é válida se for demonstrado que os mecanismos de ação compartilhados entre as diferentes cepas incluídas são os causantes do benefício que está sendo avaliado. Caso contrário, tais esforços devem se concentrar em testes específicos da cepa.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

1.4 Microbiota colonizadora

As funções dos probióticos e prebióticos para desfechos gastrointestinais estão interligados com os micróbios que residem no intestino humano. Os prebióticos são usados pelos membros benéficos da comunidade microbiana comensal, promovendo assim a saúde. A interação entre probióticos e células do hospedeiro, ou entre probióticos e micróbios autóctones, é um mecanismo chave para influenciar na saúde do hospedeiro.

O intestino contém um grande número de micróbios, localizados principalmente no cólon, incluindo centenas de espécies (Tabela **4**). Estimativas sugerem que há mais de 40 trilhões de células bacterianas presentes no cólon de um ser humano adulto (incluindo uma pequena proporção de Archaea, menos de 1%). Existem também fungos e protistas; sua contribuição é insignificante em termos de número de células, enquanto vírus/fagos podem exceder em número as células bacterianas. Os micróbios intestinais adicionam uma média de 600.000 genes a cada ser humano [4].

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 por hábitos alimentares.

Em adultos saudáveis, a composição fecal é estável ao longo do tempo. No ecossistema intestinal humano, as duas divisões bacterianas -*Bacteroidetes* e *Firmicutes*- predominam e 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 (folículos linfoides isolados) sugere a importante influência das bactérias intestinais na função imune. O epitélio sobre essas estruturas é especializado em captação e amostragem de antígenos, e contém centros germinais linfoides para indução de respostas imunes adaptáveis. No cólon, os microrganismos proliferam pela fermentação dos substratos disponíveis a partir da dieta ou de secreções endógenas e contribuem, assim, para a nutrição do hospedeiro.

Muitos estudos mostraram que as populações de micróbios colonizadores diferem entre indivíduos saudáveis e outros com doença ou em condições insalubres. No entanto, os pesquisadores não podem ainda definir a composição da microbiota humana saudável. Algumas bactérias comensais (como *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*) parecem estar mais comumente associadas à saúde, mas é atualmente uma área ativa de pesquisa que visa determinar se a suplementação com estas bactérias pode melhorar a saúde ou reverter a doença.

Tabela **4** Microbiota intestinal humana. A microbiota intestinal forma um ecossistema diverso e dinâmico, que inclui bactérias, Archaea, Eukarya e vírus adaptados a viver na superfície da mucosa intestinal ou no lúmen intestinal.

Estômago e duodeno	• Quantidades muito baixas de microrganismos: < 10^3 células 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)

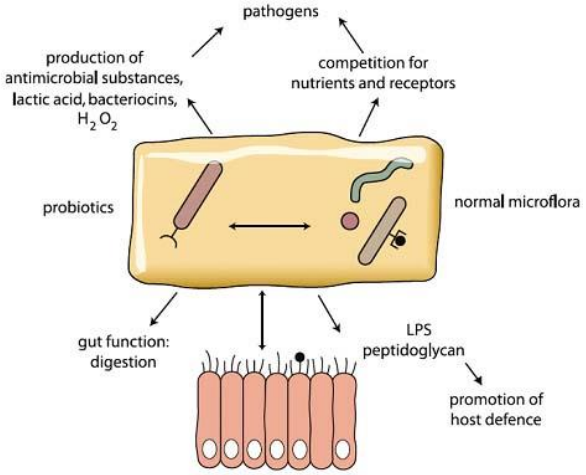
© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Jejuno e íleo	• 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	• Densamente povoado por anaeróbios: até 10^{12} células por grama de conteúdo luminal

1.5 Mecanismos de ação dos probióticos e dos prebióticos

Os prebióticos afetam as bactérias intestinais aumentando o número ou as atividades das bactérias benéficas. O resultado pode ser uma diminuição na população de microrganismos potencialmente patogênicos ou uma redução nas atividades metabólicas potencialmente prejudiciais da microbiota hospedeira. Os prebióticos também podem influenciar a função imunológica.

As cepas probióticas podem ter efeitos na saúde por meio de um ou mais dos mecanismos identificados. 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 (Fig. **3**; Tabela **5**). Esses mecanismos podem levar ao antagonismo de patógenos potenciais, a melhorar o ambiente intestinal, fortalecer a barreira intestinal, à regulação negativa da inflamação e à regulação da resposta imune aos desafios antigênicos. Estima-se que esses fenômenos conduzem a efeitos benéficos, inclusive à redução da incidência e gravidade da diarreia, a patologia que mais se beneficia do uso de probióticos.



Pathogens Competition for nutrients and receptors LPS peptidoglycan Promotion of host defence Gut function digestion Probiotics Norma microflora Production of antimicrobial substances, lactic acid bacteriocins, H2O2	Patógenos Competição por nutrientes e receptores LPS peptidoglicano Promoção da defensa do hospedeiro Função intestinal: digestão Probióticos Microflora normal Produção de substâncias antimicrobianas, bacteriocinas de ácido lático, H2O2

Fig. **3** Mecanismos de interação da microbiota e os probióticos com o hospedeiro. A microbiota normal e dos probióticos interagem com o hospedeiro nas atividades metabólicas e funções imunes e evitam a colonização de microrganismos oportunistas e patogênicos. (Reproduzido com licença de Blackwell Publishing Ltd.; revista via Copyright Clearance Center).

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **5** Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos no hospedeiro. A simbiose entre microbiota e hospedeiro pode ser otimizada com intervenções farmacológicas ou nutricionais no ecossistema microbiano intestinal usando probióticos ou prebióticos. Mecanismos de interação do hospedeiro probiótico e prebiótico.

Probióticos	
Benefícios imunológicos	• Ativar macrófagos locais para aumentar a apresentação do antígeno para os linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretória (IgA) local e sistemicamente • Modular os perfis das citocinas • Induzir tolerância aos antígenos alimentares
Benefícios não imunológicos	• Digerir 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 • Eliminar os radicais superóxidos • Estimular a produção epitelial de mucina • Melhorar 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 Entender 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 **6**).

Tabela **6** Categorias de produtos contendo probióticos

Tipo de produto	População alvo	Tipo de alegação possível
Alimentação	Boa saúde geral	Melhora ou mantém a saúde
Substituição de refeições	Pessoas com necessidades nutricionais particulares	Dieta saudável para público-alvo
Suplemento dietético*.	População em geral	Melhora ou mantém a saúde
Produto natural para a saúde**	Boa saúde geral ou condições médicas não graves	Melhora ou mantém a saúde ou trata patologias leves

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Medicamento de venda livre	Pessoas que precisam prevenir ou tratar uma doença	Trata patologias leves
Medicamento com prescrição	Pessoas que precisam prevenir ou tratar uma doença	Trata ou previne doenças

* Normalmente comprimidos, cápsulas e sachês contendo bactérias liofilizadas.

** Categoria específica para o Canadá.

As alegações a serem feitas sobre estes tipos de produtos diferem segundo a supervisão regulatória da região. Probióticos e prebióticos são vendidos como alimentos ou suplementos. Em geral, nenhuma menção de doença ou patologia é permitida, as alegações tendem a ser gerais e os produtos são direcionados à população de boa saúde. Os produtos naturais representam uma categoria especial no Canadá, onde as autoridades reguladoras aprovam alegações e o uso do produto para tratar doenças é permitido.

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

- Identificação do gênero e espécie (e subespécie, se aplicável), com nomenclatura congruente com nomes atuais e cientificamente reconhecidos
- Denominação de cepa
- Contagem viável de cada cepa no final da vida útil
- Condições de armazenamento recomendadas
- Dose recomendada, baseada na indução do efeito fisiológico alegado
- Descrição precisa do efeito fisiológico, conforme permitido pela lei
- Informações de contato para vigilância pós-comercialização

2.2 Produtos: dose e qualidade

O mercado global de probióticos foi estimado em US$ 32,1 bilhões de dólares em 2013 por um relatório de Grand View Research de 2015. Prevê-se que o mercado mundial de probióticos avance rapidamente a uma taxa de crescimento anual de 8,1%, até atingir US$ 85,4 bilhões em 2027 ("Probiotics Market", https://www.marketsandmarkets.com/). Estudar a infinidade de alimentos, suplementos e produtos farmacêuticos no mercado é uma tarefa difícil. A maioria das orientações das organizações médicas é baseada em cepas e não em nomes de produtos que podem diferir por região geográfica. É difícil combinar cepas probióticas com produtos específicos, e nem todos os produtos são bem rotulados. Uma dessas iniciativas para o Canadá e os Estados Unidos, financiada por doações irrestritas de entidades comerciais, relaciona os produtos com as evidências disponíveis (veja http://www.probioticchart.ca/ e http://usprobioticguide.com/).

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 garantia de potência (manutenção da viabilidade, indicada por unidades formadoras de colônias ou UFC, até o final do prazo de validade), pureza (processos de fabricação que reduzem bastante todo patógeno preocupante) e identidade (nomenclatura atual para saber gênero, espécie e subespécie, se aplicável, e cepa de todos os organismos incluídos no produto).

A dose necessária de probióticos varia em função da cepa e do produto. Embora muitos produtos de venda livre ofereçam entre 1–10 bilhões de UFC/dose, alguns produtos mostraram ser eficazes em níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades maiores. Por exemplo, *Bifidobacterium longum* subsp*. longum* 35624 foi eficaz no alívio dos sintomas da SII com 100 milhões de UFC/dia, enquanto a dose efetiva de outros produtos probióticos é de 300-450 bilhões de UFC três vezes ao dia. Não é possível indicar

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

uma dose geral necessária de probióticos; a dose deve ser baseada em estudos humanos que mostrem benefícios para a saúde.

Os probióticos estão vivos e eles são suscetíveis a morrer durante o armazenamento do produto. Os fabricantes responsáveis da elaboração incluem um excedente para que, no final da vida útil do produto, não fique abaixo da potência indicada no rótulo. Os fabricantes responsáveis indicarão a dose prevista na data de validade (não no momento da fabricação). As cepas probióticas formadoras de esporos têm a vantagem de resistirem melhor o estresse ambiental durante sua vida útil. No entanto, a evidência sólida da eficácia dos probióticos formadores de esporos fica atrás dos probióticos não formadores de esporos. Em alguns casos, os produtos probióticos no mercado demonstraram não atender o declarado no rótulo quanto ao número e tipo de micróbios viáveis presentes no produto. Comprar produtos de fabricantes confiáveis é, portanto, essencial.

2.3 Inocuidade dos produtos

A maioria do probióticos em uso hoje provém de alimentos fermentados ou de micróbios que colonizam um ser humano saudável e são usados em produtos há 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 bastante baixo pelos especialistas na área. As espécies de *Bifidobacterium* beneficiam de um recorde de inocuidade semelhante. A maioria dos produtos é concebida para a população de boa saúde geral, portanto, o uso em pessoas com função imunológica comprometida ou doença subjacente grave deve ser restrito às cepas e indicações com eficácia comprovada, como descrito em seção 4. Os padrões de qualidade microbiológica devem satisfazer as necessidades dos pacientes de risco, como explicado por Sanders et al. [5]. O teste ou uso de novos probióticos com indicações para outras doenças só é aceitável após sua aprovação por um comitê de ética independente. As BAL tradicionais, há muito associadas à fermentação de alimentos, são comumente consideradas seguras para consumo oral como parte de alimentos e suplementos para a população saudável e nos níveis usados tradicionalmente.

3 Aplicações clínicas

Os critérios atuais sobre as aplicações clínicas (em ordem alfabética) dos probióticos ou prebióticos em gastroenterologia são resumidos a seguir. De notar que a descrição dá uma visão geral da eficácia clínica. No entanto, os efeitos dos probióticos são específicos da cepa e da dose e, no caso dos prebióticos, os efeitos são baseados na formulação específica. Para recomendações específicas para diferentes indicações com base nos níveis de evidência graduada, as tabelas **8** e **9** devem ser consultadas. As metanálises são consideradas como o maior nível de evidência para avaliar a eficácia clínica. No entanto, a aplicação de metanálise aos ensaios clínicos com probióticos está cheia de problemas devido à heterogeneidade dos desenhos dos ensaios, à heterogeneidade das intervenções probióticas usadas, à heterogeneidade das populações estudadas e aos números relativamente pequenos incluídos em cada ensaio clínico. Tais questões podem afetar as metanálises realizadas em qualquer intervenção, mas a especificidade dos efeitos da cepa precisa ser cuidadosamente levada em consideração com metanálises sobre probióticos. A combinação de dados sobre diferentes cepas probióticas, sem uma justificativa de que mecanismos de ação subjacentes semelhantes estão conduzindo os efeitos observados, deve ser evitada ao usar os resultados para fazer recomendações médicas. Embora esta seção trate, portanto, de uma visão geral da eficácia dos probióticos em situações clínicas,

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

as Tabelas **8** e **9** detalham preparações probióticas individuais e situações clínicas nas quais elas foram consideradas eficazes.

3.1 Prevenção do câncer colorretal

- Embora se pense que a dieta contribui para o surgimento do câncer colorretal, e apesar 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 quase 1 dia. Várias metanálises de ensaios clínicos controlados sobre outras cepas probióticas publicadas mostram resultados consistentes e sugerem que os probióticos provavelmente sejam seguros e eficazes.

3.2.2 Prevenção da diarreia aguda

- Na prevenção da diarreia adulta e infantil, há evidências de que certos probióticos podem ser eficazes em alguns contextos específicos. Uma metanálise Cochrane baseada apenas em grandes ensaios clínicos com baixo risco de viés [6] concluiu que os probióticos fazem talvez pouca ou nenhuma diferença na diarreia de 48 horas ou mais de duração. A administração precoce de probióticos pode, então, ser necessária.

3.2.3 Prevenção da diarreia associada a antibióticos

- Na prevenção da diarreia associada a antibióticos, existem fortes evidências de eficácia em adultos ou crianças recebendo antibióticos. As metanálises concluíram que os probióticos podem ter um efeito moderado na prevenção da diarreia associada aos antibióticos em crianças [7], adultos [8] e idosos [9].

3.2.4 Prevenção da diarreia por *Clostridium difficile*

- Uma metanálise de 2017 concluiu com certeza moderada que os probióticos são eficazes na prevenção da diarreia associada a *C. difficile* em pacientes recebendo antibióticos [10]. O uso de probióticos em pacientes não imunocomprometidos ou gravemente debilitados parece ser seguro. Os autores também citaram a necessidade de mais pesquisas, mas concluíram que os dados indicam que os pacientes com alto risco de desenvolver diarreia associada a *C. difficile* se beneficiariam de serem informados dos benefícios e danos potenciais dos probióticos.

3.2.5 Prevenção da diarreia induzida pela 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 concluiu que os probióticos podem ser benéficos na prevenção e possivelmente no tratamento da diarreia induzida por radiação [11].

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

3.3 Erradicação do *Helicobacter pylori*

- O Relatório do Consenso de Maastricht VI/Florência de 2022 sobre o manejo da infecção *por H. pylori* concluiu que certos probióticos demonstraram ser eficazes na redução dos efeitos colaterais gastrointestinais causados pelas terapias de erradicação do *Helicobacter pylori* e, portanto, têm um efeito benéfico no tratamento. Contudo, a qualidade da evidência foi fraca e o grau de recomendação foi moderado [12]. Não há evidências para apoiar o conceito de que um probiótico sozinho, sem antibioticoterapia concomitante, seja eficaz. Em vez disso, os probióticos parecem aumentar a taxa de erradicação de *H. pylori*, reduzindo os efeitos colaterais relacionados à terapia de erradicação, em vez de efeitos diretos sobre o *H. pylori*.

3.4 Prevenção e tratamento da encefalopatia hepática

- Os prebióticos como a lactulose são comumente usados na prevenção e tratamento da encefalopatia hepática. Evidências de uma mistura probiótica sugerem que ela pode reverter a encefalopatia hepática mínima. Uma metaanálise Cochrane de 2017 descobriu que as evidências de três estudos sobre os benefícios dos probióticos para pessoas com encefalopatia hepática eram de baixa qualidade [13]. Embora nenhuma diferença na taxa de mortalidade tenha sido observada, os autores concluíram que os probióticos podem melhorar a recuperação, a qualidade de vida e as concentrações plasmáticas de amônia.

3.5 Resposta imune

- Existe evidência de que várias cepas probióticas e a oligofrutose prebiótica servem para reforçar a resposta imune. Evidências sugestivas de respostas imunes aprimoradas foram obtidas em estudos destinados a prevenir doenças infecciosas agudas (diarreia nosocomial em crianças, episódios de gripe no inverno) e em estudos que avaliaram a resposta dos anticorpos às vacinas.

3.6 Doença inflamatória intestinal (DII)

3.6.1 Pouchite

- Existe evidência da utilidade dos probióticos na prevenção de um ataque inicial de pouchite e de novas recidivas após induzir sua remissão com antibióticos. A mistura probiótica é recomendada para adultos e crianças com pouchite de atividade leve, ou como terapia de manutenção para aqueles em remissão. [14].

3.6.2 Colite ulcerativa

- Estudos individuais mostram que certos probióticos podem ser seguros e tão eficazes quanto a terapia convencional em taxas de resposta e remissão na colite ulcerativa leve a moderadamente ativa em populações adultas e pediátricas. No entanto, uma metanálise Cochrane de 2020 concluiu que as evidências de indução da remissão na colite ulcerativa leve a moderada eram de baixa certeza, e não havia evidências de que os probióticos fossem eficazes na doença mais grave [15].

3.6.3 Doença de Crohn

- Estudos de probióticos na doença de Crohn indicaram que não há evidências que sugiram eles serem benéficos na indução ou manutenção da remissão desta doença.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

3.7 Síndrome do intestino irritável (SII)

- A redução do inchaço abdominal e da flatulência como resultado de tratamentos probióticos é um achado constante em estudos publicados; algumas cepas podem melhorar a dor e proporcionar alívio global. A literatura sugere que certos probióticos podem aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida em pessoas com dor abdominal funcional. Os efeitos específicos da cepa de certos probióticos nos sintomas da SII são mostrados nas Tabelas **8** e **9**.

3.8 Cólica

- *L. reuteri* DSM17938 e *B. animalis* ssp. *lactis* BB12 demonstraram reduzir o tempo de choro dos lactentes com cólicas (Tabela **9**).

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. Isso foi confirmado por vários estudos controlados com indivíduos que consumiam iogurte com culturas vivas [16].

3.10 Enterocolite necrosante

- A suplementação com probióticos reduz o risco de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. As metanálises dos ensaios controlados randomizados demonstraram também um risco reduzido de morte em grupos tratados com probióticos, embora nem todas as preparações probióticas testadas sejam eficazes. A quantidade necessária para tratar de prevenir a morte por todas as causas pelo tratamento com prebióticos é de 20. Uma atenção especial à qualidade adequada do produto probiótico é importante para este grupo vulnerável de pacientes [17]. Houve certeza moderada sobre a redução da taxa de mortalidade e infecção invasiva de início tardio, mas nenhum efeito foi observado no comprometimento grave do neurodesenvolvimento [18].

3.11 Doença hepática gordurosa não alcoólica

- A utilidade dos probióticos como opção de tratamento para mitigar a esteatohepatite foi comprovada por vários ensaios clínicos randomizados em adultos e crianças. Os probióticos forneceram melhoras nos resultados da avaliação do modelo de homeostase (HOMA), colesterolemia, TNF-α e testes de função hepática (ALT e AST). Mais estudos são necessários para confirmar os benefícios a longo prazo.

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.

Embora esteja fora do âmbito desta diretriz, pode interessante para os leitores notar que probióticos e prebióticos demonstraram afetar vários resultados clínicos que estão fora do espectro normal da doença gastrointestinal. 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 em lactentes, reduzir patógenos orais e cáries dentárias e reduzir a incidência e duração das infecções comuns do trato respiratório superior. O benefício dos probióticos durante o período perinatal na prevenção de doenças alérgicas levou a uma

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

recomendação de Organização Mundial de Alergia sobre o uso de probióticos durante a gravidez, amamentação e desmame em famílias com alto risco de doença alérgica [19]. Probióticos e prebióticos também estão sendo testados para a prevenção de algumas manifestações da síndrome metabólica como sobrepeso, diabetes tipo 2 e dislipidemia.

4 Resumos da evidência sobre probióticos e prebióticos em adultos e pediatria — quadro geral

Avaliamos exaustivamente as evidências para condições gastrointestinais. A tabela **7** lista os critérios usados para estabelecer o nível de evidência.

As tabelas **8** e **9** resumem uma série de condições gastrointestinais para as quais há evidências, de pelo menos um ensaio clínico bem desenhado, de que a administração oral de uma cepa probiótica específica ou um prebiótico resulta eficaz. O objetivo destas tabelas é informar o leitor sobre a existência de estudos que provem a eficácia e segurança dos produtos listados, pois alguns outros produtos à venda no mercado podem não ter sido testados. A coluna "Comentários" inclui as recomendações mais recentes (2020-2022) das principais sociedades de gastroenterologia pediátrica, como a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição e a Associação Americana de Gastroenterologia.

Para as tabelas **8** e **9**, os probióticos tiveram que ser descritos por gênero, espécie e designações de cepa em estudos relatando o benefício. Se a cepa não foi dada, a designação da cepa não foi incluída. Apenas estudos positivos (i.e., estudos que mostram resultados estatisticamente significativos para seu efeito principal) foram incluídos. Estudos negativos (nulos) não foram incluídos (i.e., estudos nos quais os resultados para o efeito principal não foram estatisticamente significativos). Para cada condição, é apresentada uma lista das cepas probióticas ou prebióticas com efeito benéfico.

Para decisões clínicas, no entanto, apenas as evidências relacionadas a uma cepa probiótica específica e/ou prebiótica são relevantes. Cada estudo deve ser considerado dentro do contexto da totalidade das evidências relevantes. O risco de viés nos ensaios incluídos não foi avaliado.

A lista pode não estar completa, pois a publicação de novos estudos está em curso. Localmente, outros probióticos e/ou prebióticos avaliados em ensaios controlados randomizados (ECRs) podem estar disponíveis. O nível de evidência pode variar entre as diferentes indicações. As doses apresentadas são as utilizadas nos ECRs. A ordem dos produtos enumerados é aleatória.

Não há evidências de estudos comparativos para classificar os produtos em termos de eficácia. As tabelas não fornecem graus de recomendação, mas apenas níveis de evidência de acordo com os critérios de medicina baseada em evidências.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **7** Níveis de evidência na medicina baseada em evidências para benefícios do tratamento em resposta à pergunta "¿Esta intervenção ajuda?" (adaptado de The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Nível da evidência	Tipo de estudo
Passo 1*	Revisão sistemática de ensaios randomizados
Passo 2*	Ensaios randomizados com efeito consistente, sem revisão sistemática
Passo 3*	Apoiado por um único ensaio clínico randomizado **
Passo 4	Séries de casos, estudos de caso e controles ou estudos historicamente controlados**
Passo 5	Raciocínio baseado em mecanismos

Fonte: The Oxford 2011 Levels of Evidence, versão 2.1 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653).

* O nível pode ser classificado para baixo com base na qualidade do estudo, imprecisão, caráter indireto (a população, intervenção, comparação e resultado do estudo [PICO] não corresponde ao PICO da pergunta), devido à inconsistência entre os estudos, ou porque o tamanho absoluto do efeito é muito pequeno. O nível pode ser graduado para cima se o tamanho do efeito for grande ou muito grande.

** Uma revisão sistemática fornece evidências de maior qualidade do que um estudo individual.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **8** Lista de ensaios controlados randomizados positivos com probióticos e/ou prebióticos em gastroenterologia (indicações em adultos)

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Profilaxia e tratamento da candidíase oral	*Lactobacillus rhamnosus* GG	50 g de queijo probiótico com LGG	3	[20]	Redução da prevalência de candidíase oral em idosos
	Lactobacillus reuteri DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC PTA 5289	1 × 10e8 ufc de cada cepa, duas vezes ao dia	3	[21]	Redução da prevalência de candidíase oral em residenciais de idosos
	Lactobacillus rhamnosus HS111, *L. acidophilus* HS101 e *Bifidobacterium bifidum*	1 cápsula ao dia	3	[22]	Redução da prevalência de candidíase oral em usuários de próteses dentárias
Tratamento da diarreia aguda em adultos	*Lactobacillus paracasei* B 21060 ou *L. rhamnosus* GG	10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[23]	
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	5 × 10e9 ufc ou 250 mg, duas vezes ao dia	3	[24]	
	Enterococcus faecium SF68	7,5 × 10e7 ufc, três vezes ao dia	3	[25]	
Diarreia associada a antibióticos (DAA)	Iogurte com *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* e *Streptococcus* thermophilus	≥ 10e10 ufc, duas vezes ao dia	2	[26,27]	Prevenção da DAA em pacientes internados
	Lactobacillus acidophilus CL1285 e *L. casei* (Bio-K+ CL1285)	≥ 10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[26,27]	Prevenção da DAA em diferentes situações clínicas (pacientes internados e ambulatoriais)

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus rhamnosus GG	10e10 ufc, duas vezes ao dia	1	[26-28]	Prevenção da DAA em diferentes situações clínicas (pacientes internados e ambulatoriais)
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	5 × 10e9 ufc ou 250 mg, duas vezes ao dia	1	[26-29]	Prevenção da DAA em diferentes situações clínicas (pacientes internados e ambulatoriais)
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	10e8 ufc, duas vezes ao dia	3	[30]	Prevenção da DAA em pacientes internados
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04	1,7 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[27,31]	Prevenção da DAA em pacientes internados
	Bifidobacterium bifidum W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W37 e W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71 *L. salivarius* W24.	5 g da mistura contendo 10e9 ufc/g, duas vezes ao dia	3	[27,32]	Redução dos movimentos intestinais do tipo diarreia em voluntários saudáveis recebendo amoxicilina
	Lactobacillus rhamnosus GG, *L. acidophilus* La5, e *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12	2,5 × 10e10, 2,5×10e9 2,5 × 10e10 ufc, respectivamente, uma vez ao dia	3	[33]	Prevenção da DAA em pacientes internados
	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, e Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.	4,5 × 10e11 ufc, duas vezes ao dia	3	[34]	Prevenção da DAA em pacientes internados

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Prevenção da diarreia associada a *Clostridium difficile* (ou prevenção de recidiva)	*Lactobacillus acidophilus* CL1285 e *L. casei* LBC80R	≥ 10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[10,35,36]	Prevenção primária
	Iogurte com *L. casei* DN114 e *L. bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*	10e7-10e8 ufc, duas vezes ao dia	3	[10,35,36]	Prevenção primária
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10e9 ufc ou 250 mg, duas vezes ao dia	2	[10,35,36]	Prevenção primária
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04	1,7 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[10,35,36]	Prevenção primária
	Lactobacillus acidophilus + *Bifidobacterium bifidum* (cepas Cultech)	2 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[10,37]	Prevenção primária
	Oligofrutose	4 g, três vezes ao dia	3	[38]	Prevenção de recidivas
Terapia coadjuvante para erradicação do *Helicobacter pylori*	*Lactobacillus rhamnosus* GG	6 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	2	[39]	Melhora na taxa de erradicação e adesão ao tratamento
	Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* Bb12, *Lactobacillus rhamnosus* GG	10e8-10e10 ufc, duas vezes ao dia	2	[40]	Melhora na taxa de erradicação e adesão ao tratamento
	Lactobacillus reuteri DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC 6475,	1 × 10e8 ufc de cada cepa, duas vezes ao dia	2	[39]	Melhora na taxa de erradicação e adesão ao tratamento

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10e9 ufc ou 250 mg, duas vezes ao dia	2	[39,41]	Redução dos efeitos colaterais relacionados à terapia e melhor adesão
	Bacillus clausii (cepas de Enterogermina)	2 × 10e9 esporos, três vezes ao dia	2	[42,43]	Redução dos efeitos colaterais relacionados à terapia e melhor adesão
	Kefir	250 ml, duas vezes ao dia	3	[44]	
	*Lactobacillus (*agora *Lactiplantibacillus) plantarum* (UBLP 40), *L acidophilus* (LA-5), *B animalis* subsp. *lactis* BB-12 e *S. boulardii* Unique-28.	Por cápsula: *L. plantarum* (0,5 × 10^9 ufc), *L. acidophilus* LA-5 (1,75 × 10^9 ufc), BB-12 (1,75 × 10^9 ufc) e *S. boulardii* (1,5 × 10^9 ufc), duas vezes ao dia para 15 dias.	3	[154]	Aumento da taxa de erradicação e diminuição dos efeitos colaterais
Prevenção da diarreia associada à radioterapia	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus*	450 × 10e9 ufc, três vezes ao dia	3	[45-47]	Pacientes com radioterapia após cirurgia para câncer pélvico
	Lactobacillus acidophilus + *Bifidobacterium bifidum*	2 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[46-48]	Pacientes com radioterapia após cirurgia para câncer pélvico
	Lactobacillus acidophilus LAC-361 e *Bifidobacterium longum* BB-536	1,3 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[46,47,49]	Pacientes com radioterapia após cirurgia para câncer pélvico

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus acidophilus LA-5 + *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12	1,75 × 10e9 ufc, três vezes ao dia	3	[50]	Pacientes com radioterapia após cirurgia para câncer pélvico
Prevenção da diarreia associada à nutrição enteral	Shen Jia fibra + *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* en comprimidos	30 g + 6 g	3	[51]	Pacientes pós-operatórios com câncer gástrico
	Bacillus cereus A05	5 × 10e6 ufc, a cada 6 horas	3	[52]	*B. cereus* A05 foi mais eficaz do que a fibra na redução da diarreia entre os pacientes que receberam nutrição enteral
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus.*	450 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[53]	Redução da incidência de fezes líquidas em pacientes críticos recebendo nutrição enteral
Doença hepática					
Encefalopatia hepática	Lactulose	45-90 g, diariamente	1	[54]	Profilaxia da encefalopatia hepática e recuperação da encefalopatia hepática evidente
	Mistura de cepas de *L. plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. thermophilus.	110 × 10e9 ufc, três vezes ao dia	3	[13,55,56]	Profilaxia da encefalopatia hepática

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus.*	110 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[13,56,57]	Reversão mínima da encefalopatia hepática
	Iogurte com *Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus, L. acidophilus,* bifidobactérias e *L. casei*	340 g (12 onças) ao dia	3	[13,56,58]	Reversão mínima da encefalopatia hepática
	Lactobacillus acidophilus	10e6 ufc, três vezes ao dia	3	[13,59]	Reversão mínima da encefalopatia hepática
	Lactobacillus plantarum 299v	10e10 ufc, duas vezes ao dia	3	[13,60]	Profilaxia da encefalopatia hepática
EHNA	Iogurte (com *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*) enriquecido com *L. acidophilus* La5 e *Bifidobacterium lactis* Bb12	300 g diárias	3	[61]	Melhora das aminotransferases
	Lactobacillus casei, L. rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, L. acidophilus, B. longum e *L. bulgaricus*, e frutooligossacarídeos	2 × 10e8 ufc + 250 mg de FOS, duas vezes ao dia	3	[62,63]	Melhora das aminotransferases, junto com melhora do HOMA-IR e redução da pontuação da fibrose (elastografia)
	Bifidobacterium longum W11 + e frutooligossacarídeo	5 × 10e9 ufc + 2,5 g de FOS, uma vez ao dia		[64]	Melhora das aminotransferases e da pontuação da atividade histológica da EHNA

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus paracasei DSM 24733, *L. plantarum DSM* 24730, *L. acidophilus* DSM 24735 e *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *B. breve* DSM 24732, e *Streptococcus thermophilus* DSM 24731.	225 × 10e9 ufc, três vezes ao dia	3	[65]	Melhora das aminotransferases e da pontuação da atividade histológica da EHNA
	Iogurte com *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 e culturas iniciadoras, + inulina	3 × 10e10 ufc Bb12 + 1,5 g de inulina em 300 g de iogurte, uma vez ao dia	3	[66]	Melhora das aminotransferases e da pontuação da esteatose (ultrassonografia)
SII					
	Bifidobacterium bifidum MIMBb75	1 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	2	[67,68]	Melhora dos sintomas globais da SII e da QV. O MIMBb75 inativado por calor também alivia os sintomas da SII [68].
	Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843)	1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[69,70]	Melhora na gravidade da dor abdominal e inchaço
	Escherichia coli DSM17252	1,5-4,5 × 10e7 ufc, três vezes ao dia	3	[71]	Efeito na persistência dos sintomas
	Lactobacillus rhamnosus NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175 e *Enterococcus faecium* NCIMB 30176.	10 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[72]	Melhora da pontuação da SII, principalmente da dor e hábitos intestinais
	Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* BB-12®, *L. acidophilus* LA-5®, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LBY-27, *Streptococcus thermophilus* STY-31	4 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[73]	Efeito na persistência dos sintomas

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	2 × 10e11 ufc, duas vezes ao dia	3	[74]	Melhora da pontuação SII-CV
	Bifidobacterium infantis 35624	1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[70]	Melhora da avaliação global dos sintomas da SII
	Bifidobacterium animalis DN-173 010 em leite fermentado (com *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*)	1,25 × 10e10 ufc, duas vezes ao dia	3	[70]	Melhora da QVRS na SII com constipação predominante
	Lactobacillus acidophilus COSUDE 2012, 2013	2 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[70]	Efeito na persistência dos sintomas
	Lactobacillus rhamnosus GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS DSM 7067, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 DSM 15954	10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[70]	Melhora na valoração geral dos sintomas da SII
	Frutooligossacarídeos de cadeia curta	5 g diárias	3	[75]	Efeito na persistência dos sintomas
	Galactooligossacarídeos	3,5 g diárias	2	[76-78]	Efeito na persistência dos sintomas
	Pediococcus acidilactici CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485	1-3 × 10e10 ou 3-6 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[79]	Melhora da pontuação da SII-C
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus.*	4 cápsulas contendo 110 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[80]	Melhora dos sintomas da SII

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Bifidobacterium longum NCC3001	1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[81]	Redução das pontuações de depressão e melhora da QDV em pacientes com SII
	Bacillus coagulans MTCC 5856	2 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[82]	Diminuição do inchaço, diarreia, dor abdominal e frequência das evacuações em pacientes com SII-D.
	Lactobacillus acidophilus PBS066 e *L. reuteri* PBS072	5 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[83]	Efeito na persistência dos sintomas em pacientes com SII-C
	Lactobacillus rhamnosus LRH020, *L. plantarum* PBS067 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL050	5 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[83]	Efeito na persistência dos sintomas em pacientes com SII-C
	Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856	2-8 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[84]	Melhora dos sintomas na população geral com SII na subpopulação com SII-C
	Bacillus subtilis PXN 21, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *B. breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus* PXN39, *L. casei* PXN 37, *L. plantarum* PXN 47, *L. rhamnosus* PXN 54, *L. helveticus* PXN 45, *L. salivarius* PXN 57, *Lactococcus lactis* PXN 63 e *Streptococcus thermophilus* PXN 66.	2 cápsulas contendo 2×10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[85]	Melhora dos sintomas em pacientes com SII-D
	Lactobacillus acidophilus DDS-1	1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[86]	Melhora da dor abdominal
	Bifidobacterium lactis UABla-12	1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[86]	Melhora da dor abdominal

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus acidophilus NCFM ATCC SD5221 e *L. acidophilus* subsp. *helveticus* LAFTI L10 CBS 116.411	5 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[87]	Diminuição da dor abdominal, flatulências e pontuações compostas
	Lactobacillus casei LMG 101/37 P-17504 (5×10e9 ufc/sachê), *L. plantarum* CECT 4528 (5×10e9 ufc/sachê), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi1 LMG P-17502 (10×10e9 ufc/ sachê), *B. breve* Bbr8 LMG P-17501 (10×10e9 ufc/ sachê), *B. breve* Bl10 LMG P-17500 (10×10e9 ufc/ sachê).	Um sachê uma vez ao dia	3	[88]	Melhora dos sintomas do tipo SII em pacientes celíacos em dieta rigorosa sem glúten
	Bifidobacterium infantis NLS-SS	4 × 10e9 ufc, três vezes ao dia	3	[89]	Melhora dos sintomas do tipo SII em pacientes celíacos em dieta rigorosa sem glúten
Constipação funcional	*Bifidobacterium bifidum (KCTC* 12199BP), *B. lactis* (KCTC 11904BP), *B. longum* (KCTC 12200BP), *Lactobacillus acidophilus* (KCTC 11906BP), *L. rhamnosus* (KCTC 12202BP) e *Streptococcus thermophilus* (KCTC 11870BP).	2,5 × 10e8 ufc, uma vez ao dia	3	[90]	Melhora da frequência das evacuações e dos sintomas em idosos em residenciais
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	1 × 10e8 ufc, duas vezes ao dia	2	[91,92]	Melhora da frequência das evacuações e dos sintomas
	Lactulose	20-30 g/dia	1	[93]	Prebiótico comumente usado como laxante
	Oligofrutose	12 g/dia	1	[94]	Manutenção da evacuação normal aumentando a frequência

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Frutooligossacarídeos (FOS) e *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37), *L. rhamnosus* (HN001), *L. acidophilus* (NCFM), e *Bifidobacterium lactis* (HN019)	6 g de FOS + 10e8-10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[95]	Melhora da evacuação em mulheres constipadas
	Pectina e cepas Bifico (*Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecalis*)	8 g de pectina + 1 × 10e9 ufc de cada cepa, duas vezes ao dia	3	[96]	Aumento da frequência das evacuações, melhora da consistência das fezes, diminuição do tempo de trânsito colônico e melhora dos sintomas relacionados à constipação em pacientes com constipação de trânsito lento
	Lactococcus lactis subsp. *cremoris* FC	Cápsula de 100 mg, uma vez ao dia	3	[97]	Aumento da frequência das evacuações
	Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* HN019	1 × 10e9 o 1 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	3	[98]	Aumento da frequência das evacuações em participantes com menos de 3 evacuações por semana
	Lactulose + *Bacillus coagulans* Unique IS2	10 g + 2 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[99]	A adição de *B. coagulans* Unique IS2 à lactulose reduziu o tempo necessário para aliviar a constipação em comparação com a lactulose sozinha
	Lactobacillus acidophilus BCMC 12130, *L. casei* BCMC 12313, *L. lactis* BCMC 12451, *B. bifidum* BCMC 02290, *B. infantis* BCMC 02129 e *B. longum* BCMC 02120 com frutooligossacarídeo	3 × 10e10 ufc + 60 mg de frutooligossacarídeo, duas vezes ao dia	3	[100]	Aumento da frequência das evacuações e diminuição do tempo de trânsito colônico em pacientes com doença de Parkinson e constipação

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus casei cepa Shirota no leite fermentado	6,5 × 10e9, uma vez ao dia	3	[101]	Redução da incidência de fezes duras ou grumosas na população saudável
Doença diverticular sintomática não complicada	*Lactobacillus casei* subsp. DG	2,4 × 10e10 ufc, uma vez ao dia	2	[102]	Melhora dos sintomas na doença diverticular não complicada
	Lactobacillus paracasei B21060	5 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[103]	Melhora dos sintomas na doença diverticular não complicada
	Bifidobacterium lactis LA 304, *Lactobacillus salivarius* LA 302, *L. acidophilus* LA 201	4 × 10e10 ufc, duas vezes ao dia	3	[104]	A mistura probiótica em combinação com a terapia antibiótica padrão reduziu a dor abdominal e a PCR significativamente mais do que o tratamento antibiótico sozinho
	Lactobacillus reuteri ATCC PTA 4659	1 × 10e8 ufc, duas vezes ao dia	3	[105]	Redução da dor abdominal e dos marcadores inflamatórios em comparação com antibióticos isolados, e resultou em hospitalização mais curta
Prevenção de complicações pós-operatórias	*Lactobacillus plantarum* CGMCC 1258, *L. acidophilus* 11 e *Bifidobacterium longum* 88	Dose diária total de 2,6 × 10e14 ufc	3	[106,107]	Redução da taxa de septicemia pós-operatória

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. rhamnosus* HN001, *L. paracasei* LPC-37, *Bifidobacterium lactis* HN019 e frutooligossacarídeos	6 g de FOS + 4 × 10e9 ufc, duas vezes ao dia	3	[107,108]	Redução da taxa de infecções pós-operatórias
Lesão do intestino delgado por AINE	*Lactobacillus casei* cepa Shirota no leite fermentado	6,5 × 10e9, uma vez ao dia	3	[109]	Diminuição da incidência de lesões do intestino delgado associadas a doses baixas de aspirina
	Lactobacillus gasseri OLL2716 no leite fermentado	112 ml de iogurte, duas vezes ao dia	3	[110]	Diminuição da incidência de lesões do intestino delgado associadas a doses baixas de aspirina
	Bifidobacterium breve Bif195	5 × 10e10, duas vezes ao dia	3	[111]	Diminuição da incidência de lesões do intestino delgado associadas a doses baixas de aspirina
DII					
Pouchite					
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*	1800 bilhões de bactérias diárias	2	[112,113]	Tratamento da pouchite ativa

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus.*	1800 bilhões de bactérias diárias	2	[113]	Manutenção da remissão clínica na pouchite
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus.*	1800 bilhões de bactérias diárias	2	[113,114]	Prevenção da pouchite em pacientes com CU submetidos a colectomia total
	Clostridium butyricum Miyairi	20 mg de esporos por comprimido, 3 comprimidos três vezes ao dia	3	[113,115]	Prevenção da pouchite em pacientes com CU submetidos a colectomia total
Colite ulcerativa					
	Mistura de cepas de *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, B. longum, B. breve* e *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus.*	1800 bilhões de bactérias duas vezes ao dia	3	[116]	Indução da remissão
	Escherichia coli Nissle 1917	5 × 10e10 bactérias viáveis duas vezes ao dia	2	[117,118]	Manutenção da remissão
	Bífido triplo viável (cepas Bifico: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecalis*)	420-630 mg, três vezes ao dia	2	[119]	Melhora significativa da resposta clínica aos aminossalicilatos

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Redução dos sintomas associados à má digestão da lactose	Iogurte com culturas vivas de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*	Mínimo 10e8 ufc de cada cepa por grama de produto	1	[120]	
	Lactobacillus acidophilus DDS-1	1 × 10e10, uma vez ao dia	3	[121]	
	Bifidobacterium longum BB536 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001 + vitamina B6	4 × 10e9 + 1 × 10e9 + 1,4 mg	3	[122]	
	Pediococcus acidilactici CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485	3 × 10e9 ufc, uma vez ao dia	3	[123]	

DII: doença inflamatória intestinal; SII-D: sindrome do intestino irritável com diarreia; DAA: diarreia associada a antibióticos; ufc: unidade formadora de colônias; HOMA-IR: Modelo homeostático para avaliar a resistência à insulina; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SII: síndrome do intestino irritável; AINE: anti-inflamatórios não esteroidais; SII-C: síndrome do intestino irritável com constipação; SII-D: síndrome do intestino irritável com diarreia; DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA: esteatohepatite não alcoólica; CU: colite ulcerativa; QV: qualidade de vida.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **9** Lista de ensaios controlados randomizados positivos com probióticos/prebióticos em gastroenterologia (indicações pediátricas)

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Gastroenterite aguda	Probióticos como grupo geral	N/D	1	[6]	Reduziu o risco de diarreia com duração ≥ 48 h; reduziu a duração média da diarreia (com base em revisão Cochrane atualizada incluindo 82 ECRs (n = 12.127 participantes), principalmente em crianças (n = 11.526)
	L. rhamnosus GG	$\geq 10^{10}$ ufc/dia, por 5-7 dias	1	[6,124,125]	Redução da duração da diarreia, da duração da hospitalização e produção de fezes. ESPGHAN 2022 [124]
	*S. boulardii**	250-750 mg/dia, por 5-7 dias	1	[6,124,126]	Redução da duração da diarreia. ESPGHAN 2022 [124]
	L. reuteri DSM 17938	1×10^8 a 4×10^8 ufc/dia, por 5 dias	1	[6,124,127]	Redução da duração da diarreia. ESPGHAN 2022 [124]
	L. rhamnosus 19070-2 & *L. reuteri* DSM 12246	2×10^{10} ufc por cepa/dia, por 5 dias	1	[124,128,129]	Redução da duração da diarreia. ESPGHAN 2022 [124]
	B. lactis B94 + inulina	5×10^{10} ufc + 900 mg uma vez ao dia, respectivamente, por 5 dias	3	[130]	Redução da duração da diarreia aquosa aguda
	L. paracasei B21060, + arabinogalactano e xilooligossacarídeos	$2{,}5 \times 10^9$ ufc + 500 mg + 700 mg, respectivamente, duas vezes ao dia, por 5 dias	3	[131]	Redução da duração da diarreia
	L. rhamnosus cepas 573L/1; 573L/2; 573L/3	$1{,}2 \times 10^{10}$ ufc ou placebo, duas vezes ao dia, por 5 dias	3	[132]	Redução da duração da diarreia rotaviral, mas não da diarreia de qualquer etiologia

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
	L. delbrueckii var. bulgaricus, L. acidophilus, Streptococcus thermophilus, B. bifidum (LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, LMG-P 17500)	10^9 ufc, 10^9 ufc, 10^9 ufc, 5 × 10^8 ufc/dose, por 5 dias	3	[133]	Redução da duração da diarreia
	B. lactis Bi-07, *L. rhamnosus* HN001 e *L. acidophilus* NCFM	A seguir, 1,0 × 10^{10} ufc uma vez ao dia, durante a diarreia + 7 dias	3	[134]	Redução da duração da diarreia e do tempo de internação
Prevenção da DAA	Probióticos como grupo geral	N/D	1	[7]	Redução do risco de DAA (revisão Cochrane de 2019; 33 ECRs com 6352 participantes)
	*S. boulardii**	≥ 5 bilhões de ufc ao dia, durante o tratamento com antibióticos	1	[7,29,135]	Redução do risco de DAA/diarreia. ESPGHAN 2016 [135] e 2022 [124]
	L. rhamnosus GG	≥ 5 bilhões de ufc ao dia, durante o tratamento com antibióticos	1	[7,135,136]	Redução do risco de DAA/diarreia. ESPGHAN 2016 [135] e 2022 [124]
	Probiótico multiespécie *(Bifidobacterium bifidum W23, B. lactis W51, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus acidophilus W55, Lacticaseibacillus paracasei W20, Lactoplantibacillus plantarum W62, Lacticaseibacillus rhamnosus W71 e Ligilactobacillus salivarius W24]*	10 bilhões de ufc ao dia, durante o tratamento com antibióticos e por 7 dias após	3	[137]	Redução do risco de diarreia mas não de DAA. A definição de diarreia/DAA é importante
	L. rhamnosus (cepas E/N, Oxy e Pen)	2 × 10 (10) ufc, duas vezes ao dia, durante o tratamento com antibióticos	3	[138]	Menor risco de diarreia

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Prevenção da diarreia por *C. difficile*	*S.* boulardii*	250-500 mg	1	[135]	ESPGHAN 2016 [135] e 2022 [124]; AGA 2020 [14]; menor risco de diarreia associada a *C. difficile.*
Prevenção da diarreia nosocomial	*L. rhamnosus GG*	Pelo menos 10^9 ufc/dia, durante a internação	1	[139,140]	ESPGHAN 2022 [124]; menor risco de diarreia nosocomial
Prevenção da enterocolite necrosante	Revisões sistemáticas e metanálise (> 10.000 neonatos) de ECRs		1	[18,141-143]	Algumas cepas específicas de probióticos podem ser eficazes na prevenção da ENC entre os recém nascidos
	L. rhamnosus GG	De 1×10^9 ufc a 6×10 ufc^9	1	[17,144]	ESPGHAN 2020 [17] e 2022 [124]; AGA 2020 [14]
	B. infantis BB-02, *B. lactis* BB-12 e *S. thermophilus* TH-4	3,0 a $3,5 \times 10^8$ ufc (de cada cepa)	1	[17,144]	ESPGHAN 2020 [17] e 2022 [124]
	B. animalis subsp. *lactis* Bb-12 o B94	5×10^9 ufc	3	[141,144]	
	L. reuteri ATCC 55730 ou DSM 17938	1×10^8 ufc (vários regimes)	1	[141,144,145]	ATCC 55730; cepa já não está disponível. Recomendada pela AGA 2020 [14], mas não pela ESPGHAN 2020 [17] ou 2022 [124].
	B. longum subsp. *infantis ATCC* 15697 + *L. acidophilus* ATCC 4356	125 mg/kg/dose duas vezes ao dia com leite materno até a alta	3	[144,146]	
	B. longum subsp. *longum* 35624 + *L. rhamnosus* GG	5×10^8 ufc e 5×10^8 ufc, respectivamente	3	[144]	

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
Infecção *por Helicobacter pylori*	Probióticos como grupo geral		1	[147-151]	Melhora das taxas de erradicação e/ou redução dos efeitos colaterais do tratamento *anti-H. pylori*
	*S. boulardii**	500 mg	1	[149,150,152, 153]	Aumento da taxa de erradicação (no entanto, ainda abaixo do nível desejado [≥ 90%] de sucesso) e na redução dos efeitos adversos gastrointestinais associados às terapias para infecção pelo *H. pylori*. ESPGHAN 2022 [124]
	Leite fermentado contendo *L. casei DN-114 001*	10^{10} ufc/dia durante 14 dias	3		
Cólica infantil	Probióticos como grupo geral	N/D	1	[155-164]	
Cólicas do lactente	*L. reuteri* DSM 17938	10^8 ufc/dia por pelo menos 21 dias	1	[155,159,161, 165]	Redução do tempo de choro e/ou agitação em lactentes amamentados, mas seu papel em lactentes alimentados com fórmula é menos claro. ESPGHAN 2022 [124]
	B. lactis Bb12	10^8 ufc/dia, por 21-28 dias	2	[166,167]	Redução do tempo de choro e/ou agitação em lactentes amamentados com cólica infantil. ESPGHAN 2022 [124]
	L. rhamnosus 19070-2 e *L. reuteri* 12246 em uma dose diária de 250 × 10^6 ufc, 3,33 mg de frutooligossacarídeo	250 × 10^6 ufc, respectivamente, + 3,33 mg de frutooligossacarídeo, por 28 dias	3	[168]	Redução do tempo de choro e/ou agitação em lactentes

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
					amamentados com cólica infantil
	L. paracasei DSM 24733, *L. plantarum DSM* 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734), *B. longum* DSM 24736, *B. breve* DSM 24732 e *B. infantis* DSM 24737 e *S. thermophilus* DSM 24731.	5 bilhões de ufc, por 21 dias	3	[169]	Redução do tempo de choro em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno
Prevenção da cólica infantil	*L. reuteri* DSM 17938	10^8 ufc/dia, para recém nascidos todos os dias durante 90 dias	1	[157,170]	Redução do tempo de choro em bebês amamentados e alimentados com fórmula
Distúrbios de dor abdominal funcional		N/D	1	[171-173]	Nenhuma evidência firme para o uso de probióticos (como um grupo) em crianças com FAPD
Dor abdominal funcional/SII	*L. reuteri* DSM 17938	10^8 ufc a 2 x 10^8 ufc/dia	1	[171,173,174]	ESPGHAN 2022 [124]
	L. rhamnosus GG	10^9 ufc a 3×10^9 ufc, duaz vezes ao dia	1	[173,175]	ESPGHAN 2022 [124]
Colite ulcerativa	Probióticos como grupo	N/D	1	[15]	Pode induzir remissão clínica em pacientes com colite ulcerativa ativa
	Uma mistura de 8 cepas (*L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *B. breve* DSM 24732 e *S. thermophilus* DSM 247), como terapia adjuvante ou nos intolerantes ao 5-ASA.	Doses diárias: 4-6 anos (17-23 kg) 1 sachê (450 bilhões); 7-9 anos (24-33 kg) 2 sachê (900 bilhões);	3	[176]	Para indução e manutenção da remissão. ESPGHAN & ECCO 2018 [177]

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Distúrbio, ação	Cepa probiótica / prebiótica / simbiótica	Dose recomendada	Nível de evidência	Referências	Comentários
		11-14 anos (34-53 kg) 3 sachês (1350 bilhões); 15-17 anos (54-66 kg) 4 sachê (1800 bilhões)			
	Escherichia coli Nissle 1917 (como terapia adjuvante ou nos intolerantes ao 5-ASA)	200 mg/dia (em adultos e adolescentes; nenhuma dose está disponível para crianças pequenas)	3	[117,118,178]	Para indução e manutenção da remissão. ESPGHAN & ECCO 2018 [177]
Pouchite	Uma mistura de 8 cepas (*L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum DSM* 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *B. breve* DSM 24732 e *S. thermophilus* DSM 247).	Doses diárias: 4-6 anos (17-23 kg) 1 sachê (450 bilhões); 7-9 anos (24-33 kg) 2 sachês (900 bilhões); 11-14 anos (34-53 kg) 3 sachês (1350 bilhões); 15-17 anos (54-66 kg) 4 sachês (1800 bilhões)	3	[179,180]	Manutenção da remissão (mas em pacientes adultos) com pouchite crônica ESPGHAN & ECCO 2018 [177] e AGA 2020 [14].
Doença hepática gordurosa não alcoólica	*Lactobacillus acidophilus* em combinação com outras cepas de *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* pode ser benéfica para melhorar os níveis de transaminases e parâmetros lipídicos, bem como as características ultrassonográficas e antropométricas em crianças com DHGNA. No entanto, as evidências atuais não permitem especificar a cepa benéfica exata do probiótico		1	[181]	

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

* Maioria dos estudos com a cepa *S. boulardii* CNCM I-745.

DAA: diarreia associada a antibióticos; AGA: Associação Americana de Gastroenterologia; ECCO: Organização Europeia de Crohn e Colite; ESPGHAN: Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição; FAPD: transtorno de dor abdominal funcional; SII: síndrome do intestino irritável; N/D: não disponível; ECN: enterocolite necrosante; ECR: ensaio controlado randomizado

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

Tabela **10** Abreviaturas utilizadas nesta diretriz

DAA	diarreia associada a antibióticos
AGA	Associação Americana de Gastroenterologia
AINE	anti-inflamatório não esteroide
ALT	alanina aminotransferase
ASA	ácido acetilsalicílico
AST	aspartato aminotransferase
ATCC	Coleção Americana de Culturas Tipo
QdV	qualidade de vida
CNCM	Coleção Nacional de Cultura de Microrganismos
QVRS	qualidade de vida relacionada com a saúde
ECR	ensaio controlado randomizado
ECCO	Organização Europeia de Crohn e Colite
DII	doença inflamatória intestinal
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas
FAO	Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação
FAPD	transtorno de dor abdominal funcional
FOS	frutooligossacarídeo
GOS	galactooligossacarídeo
HMO	oligossacarídeo de leite humano
HOMA	modelo de avaliação da homeostase
HOMA-IR	avaliação da homeostase da resistência à insulina
SII-C	síndrome do intestino irritável com constipação
SII-D	síndrome do intestino irritável com diarreia
ISAPP	Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos
LAB	Bactérias ácido-láticas
LGG	*Lacticaseibacillus rhamnosus* GG
DHGNA	doença hepática gordurosa não alcoólica
EHNA	esteatohepatite não alcoólica
NCIMB	Coleção Nacional de Bactérias Industriais, Alimentares e Marinas
ECN	enterocolite necrosante
OCEBM	Centro Oxford de Medicina Baseada em Evidências
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PICO	população, intervenção, comparação e resultados
SII	síndrome do intestino irritável
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa

UC colite ulcerativa

ufc unidade formadora de colônias

Referências

1. 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.
2. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995 Jun;125(6):1401–12.
3. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;17(11):687–701.
4. 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 Aug;32(8):834–41.
5. 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(6):680–6.
6. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 8;12(12):CD003048.
7. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 30;4(4):CD004827.
8. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021 Aug 12;11(8):e043054.
9. Zhang L, Zeng X, Guo D, Zou H, Gan H, Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. 2022 Jul 6;22(1):562.
10. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 19;12(12):CD006095.
11. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. Clin Nutr. 2013 Jun;32(3):353–60.
12. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745.
13. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 23;2(2):CD008716.
14. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter H, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2020 Aug;159(2):697–705.
15. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 4;3(3):CD005573.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

16. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. Nutr Rev. 2021 Apr 7;79(5):599–614.

17. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 May;70(5):664–80.

18. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire H. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 15;10(10):CD005496.

19. 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 Feb;95(8):e2562.

20. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly—a randomized controlled trial. J Dent Res. 2007 Feb;86(2):125–30.

21. Kraft-Bodi E, Jørgensen MR, Keller MK, Kragelund C, Twetman S. Effect of probiotic bacteria on oral candida in frail elderly. J Dent Res. 2015 Sep;94(9 Suppl):181S-6S.

22. Ishikawa KH, Mayer MPA, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, et al. A Multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers: reduction of *Candida* by probiotics. J Prosthodont. 2015 Apr;24(3):194–9.

23. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R. 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(Supplement 1):S35–41.

24. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol. 2010 May 14;16(18):2202–22.

25. Greuter T, Michel MC, Thomann D, Weigmann H, Vavricka SR. Randomized, placebo-controlled, double-blind and open-label studies in the treatment and prevention of acute diarrhea with *Enterococcus faecium* SF68. Front Med. 2020;7:276.

26. 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.

27. Liao H, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Gastroenterol. 2021 Jul 1;55(6):469–80.

28. Cai J, Zhao C, Du H, Zhang H, Zhao M, Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. United Eur Gastroenterol J. 2018 Mar;6(2):169–80.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. Am J Gastroenterol. 2008 Jan;103(1):178–89.

33. Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. Eur J Clin Nutr. 2008 Feb;62(2):299–301.

34. Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Hosp Infect. 2013 Jun;84(2):159–65.

35. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick H, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis. 2012 Nov;16(11):e786-792.

36. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9.

37. 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. 2004 Mar;7(1):59–62.

38. 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. 2005 May;3(5):442–8.

39. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. PloS One. 2019;14(10):e0223309.

40. 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.

41. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, Nejjari F, Berraida R, Berrag S, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. Eur J Clin Pharmacol. 2019 May;75(5):639–45.

42. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Nov 15;20(10):1181–8.

43. Plomer M, III Perez M, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. Infect Dis Ther. 2020 Dec;9(4):867–78.

44. Bekar O, Yilmaz H, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori.* J Med Food. 2011 Apr;14(4):344–7.

45. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. World J Gastroenterol. 2007 Feb 14;13(6):912–5.

46. Liu MM, Li ST, Shu H, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. PloS One. 2017;12(6):e0178870.

47. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 31;8(8):CD008831.

48. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. Radiat Oncol. 2010 May 5;5:31.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

49. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. Clin Nutr. 2014 Oct;33(5):761–7.

50. Linn H, Thu KK, Win NHH. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study. Probiotics Antimicrob Proteins. 2019 Jun;11(2):638–47.

51. Zhao R, Wang H, Huang H, Cui H, Xia L, Rao Z, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: a prospective randomized and controlled trial. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(43):e8418.

52. de Castro Soares GG, Marinho CH, Pitol R, Andretta C, Oliveira E, Martins C, et al. Sporulated *Bacillus* as alternative treatment for diarrhea of hospitalized adult patients under enteral nutrition: a pilot randomized controlled study. Clin Nutr ESPEN. 2017 Dec;22:13–8.

53. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. Am J Crit Care. 2010 May 1;19(3):e1–11.

54. 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;2016(5):CD003044.

55. 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. 2014 Jun;12(6):1003-1008.e1.

56. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr;18(4):800-812.e25.

57. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Aug;23(8):725–32.

58. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2008 Jul;103(7):1707–15.

59. Ziada DH, Soliman H, El Yamany SA, Hamisa MF, Hasan AM. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. Arab J Gastroenterol. 2013 Sep;14(3):116–22.

60. Vlachogiannakos J, Vasianopoulou P, Viazis N, Chroni M, Voulgaris T, Ladas S, et al. The role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study [abstract]. Hepatology. 2014;60((4 Suppl)):376A.

61. Nabavi S, Rafraf 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.

62. 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.

63. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhah M, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Br J Nutr. 2017 Mar;117(5):662–8.

64. 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.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

65. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar, Rana S, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. BMJ Open Gastroenterol. 2019 Aug;6(1):e000315.

66. Bakhshimoghaddam F, Shateri K, Sina M, Hashemian M, Alizadeh M. Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. J Nutr. 2018 Aug 1;148(8):1276–84.

67. 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.

68. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):658–66.

69. Ducrotté P. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2012;18(30):4012.

70. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov;48(10):1044–60.

71. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E.-coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. Z Gastroenterol. 2009 Feb;47(2):209–14.

72. 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.

73. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahen 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.

74. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. 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.

75. 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.

76. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Mar;29(5):508–18.

77. Vulevic J, Tzortzis G, Juric A, Gibson GR. Effect of a prebiotic galactooligosaccharide mixture (B-GOS®) on gastrointestinal symptoms in adults selected from a general population who suffer with bloating, abdominal pain, or flatulence. Neurogastroenterol Motil. 2018 Nov;30(11):e13440.

78. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Segurola H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1004–7.

79. 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.

80. Wong RK, Yang C, Song GH, Wong J, Ho KY. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. Dig Dis Sci. 2015 Jan;60(1):186–94.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

81. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):448-459.e8.

82. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. Nutr J. 2015 Dec;15(1):21.

83. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: the efficacy of multispecies probiotic supplementation in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome associated with constipation. BioMed Res Int. 2016;2016:4740907.

84. Cayzeele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: an individual subject meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23(2):336.

85. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 2018 May 25;18(1):71.

86. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial. Nutrients. 2020 Jan 30;12(2):363.

87. Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, et al. A 2-strain mixture of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of irritable bowel syndrome: a placebo-controlled randomized clinical trial. Dig Liver Dis. 2020 May;52(5):534–40.

88. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. J Clin Gastroenterol. 2019 Mar;53(3):e117–25.

89. Smecuol E, Constante M, Temprano MP, Costa AF, Moreno ML, Pinto-Sanchez MI, et al. Effect of *Bifidobacterium infantis* NLS super strain in symptomatic coeliac disease patients on long-term gluten-free diet—an exploratory study. Benef Microbes. 2020 Oct 12;11(6):527–34.

90. Yeun H, 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.

91. 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 Gastrointestin Liver Dis. 2014 Dec 1;23(4):387–91.

92. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Linsalata M, Martulli M, Russo F. Randomised double blind placebo controlled trial on *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. Benef Microbes. 2018 Jan 29;9(1):51–60.

93. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. Eur J Nutr. 2002;41(Suppl 1):I17-25.

94. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to "native chicory inulin" and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2015;13(1):3951.

95. 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. 2013 Feb;32(1):27–33.

96. Ding C, Ge X, Zhang X, Tian H, Wang H, Gu L, et al. Efficacy of synbiotics in patients with slow transit constipation: a prospective randomized trial. Nutrients. 2016 Sep 28;8(10):605.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

97. Toda T, Nanba F, Arai K, Takamizawa N, Shioya N, Suzuki S. Effect of supplement containing *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC on defecation in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. Jpn Pharmacol Ther. 2017;45(6):989–97.

98. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo H, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. Gut Microbes. 2018 May 4;9(3):236–51.

99. Venkataraman R, Shenoy R, Ahire JJ, Neelamraju J, Madempudi RS. Effect of *Bacillus coagulans* unique IS2 with lactulose on functional constipation in adults: a double-blind placebo controlled study. Probiotics Antimicrob Proteins [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2023 Feb 22]; Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12602-021-09855-8

100. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. Plos One. 2020 Dec 31;15(12):e0244680.

101. 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.

102. Tursi A, Brandimarte G, Elisei H, 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.

103. 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.

104. Petruzziello C, Marannino M, Migneco A, Brigida M, Saviano A, Piccioni A, et al. The efficacy of a mix of three probiotic strains in reducing abdominal pain and inflammatory biomarkers in acute uncomplicated diverticulitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Oct;23(20):9126–33.

105. Petruzziello C, Migneco A, Cardone S, Covino M, Saviano A, Franceschi F, et al. Supplementation with *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 4659 in patients affected by acute uncomplicated diverticulitis: a randomized double-blind placebo controlled trial. Int J Colorectal Dis. 2019 Jun;34(6):1087–94.

106. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. BMC Gastroenterol. 2015 Mar 20;15:34.

107. Chowdhury AH, Adiamah A, Kushairi A, Varadhan KK, Krznaric Z, Kulkarni AD, et al. Perioperative probiotics or synbiotics in adults undergoing elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg. 2020 Jun;271(6):1036–47.

108. Flesch AT, Tonial ST, Contu PDC, Damin DC. Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. Rev Col Bras Cir. 2017;44(6):567–73.

109. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino H, 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.

110. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Digestion. 2017;95(1):49–54.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

111. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafi G, Barry L, et al. *Bifidobacterium breve* Bif195 protects against small-intestinal damage caused by acetylsalicylic acid in healthy volunteers. Gastroenterology. 2019 Sep;157(3):637-646.e4.

112. 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):2075–82; discussion 2082–4.

113. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 30;11(11):CD001176.

114. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2003 May;124(5):1202–9.

115. Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, Sumi R, Tanaka M, Nishimura J, et al. The effect of *Clostridium butyricum* Miyairi on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. Surg Today. 2016 Aug;46(8):939–49.

116. 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.

117. Kruis H, Fric 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.

118. 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. 1999 Aug 21;354(9179):635–9.

119. Chen MY, Qiu ZW, Tang HM, Zhuang KH, Cai QQ, Chen XL, et al. Efficacy and safety of bifid triple viable plus aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(47):e17955.

120. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (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;8(10):1763.

121. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. Nutr J. 2016 May 20;15(1):56.

122. Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobbetti M, Portincasa P, De Angelis M. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study. Nutrients. 2019 Apr 19;11(4):886.

123. Cano-Contreras AD, Minero Alfaro IJ, Medina López VM, Amieva Balmori M, Remes Troche JM, Espadaler Mazo J, et al. Efficacy of i3.1 probiotic on improvement of lactose intolerance symptoms: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Clin Gastroenterol. 2022 Feb 1;56(2):141–7.

124. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Feb 1;76(2):232–47.

125. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Jun;49(11):1376–84.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

126. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children—a 2020 update. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Apr;51(7):678–88.

127. Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. Nutrients. 2019 Nov 14;11(11):2762.

128. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. Pediatr Infect Dis J. 2002 May;21(5):417–9.

129. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. Pediatr Infect Dis J. 2002 May;21(5):411–6.

130. İşlek A, Sayar E, Yılmaz A, Baysan BÖ, Mutlu D, Artan R. The role of *Bifidobacterium lactis* B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. Turk J Gastroenterol. 2014 Dec;25(6):628–33.

131. Passariello A, Terrin G, Cecere G, Micillo M, De Marco G, Di Costanzo M, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Apr;35(7):782–8.

132. 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.

133. 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.

134. Chen K, Xin J, Zhang G, Xie H, Luo L, Yuan S, et al. A combination of three probiotic strains for treatment of acute diarrhoea in hospitalised children: an open label, randomised controlled trial. Benef Microbes. 2020 Aug 12;11(4):339–46.

135. 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.

136. 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.

137. Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, de Meij T, Szajewska H, Multispecies Probiotic in AAD Study Group. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2022 Sep 1;176(9):860–6.

138. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jul;28(1):154–61.

139. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Nov;34(9):1079–87.

140. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jan;66(1):3–9.

141. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis. Nutrients. 2021 Jan 9;13(1):192.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

142. Chi C, Li C, Buys N, Wang H, Yin C, Sun J. Effects of probiotics in preterm infants: a network meta-analysis. Pediatrics. 2021 Jan;147(1):e20200706.

143. Gao X, Wang H, Shi L, Feng H, Yi K. Effect and safety of *Saccharomyces boulardii* for neonatal necrotizing enterocolitis in pre-term infants: a systematic review and meta-analysis. J Trop Pediatr. 2021 Jul 2;67(3):fmaa022.

144. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jul;67(1):103–22.

145. 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.

146. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2005 Jan;115(1):1–4.

147. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Oct;73(10):1199–208.

148. Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei H, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. Oncotarget. 2017 Nov 10;8(56):96409–18.

149. Zhou BG, Chen LX, Li B, Wan LY, Ai H. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Helicobacter. 2019 Oct;24(5):e12651.

150. 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.

151. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. 2019 Jan;178(1):7–16.

152. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas H. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. Acta Paediatr. 2009 Jan;98(1):127–31.

153. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas H. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2015 Mar;18(1):17–22.

154. Viazis N, Argyriou K, Kotzampassi K, Christodoulou DK, Apostolopoulos P, Georgopoulos SD, et al. A four-probiotics regimen combined with a standard *Helicobacter pylori*-eradication treatment reduces side effects and increases eradication rates. Nutrients. 2022 Feb 1;14(3):632.

155. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. Pediatrics. 2018 Jan;141(1):e20171811.

156. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz H, Łoniewski I, Łoniewska B. The Effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. J Clin Med. 2020 Apr 2;9(4):999.

157. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 13;3(3):CD012473.

158. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Med Sci. 2018 Aug;14(5):1137–43.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

159. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jimenez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: systematic review with network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(51):e9375.

160. Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the treatment of infantile colic: a systematic review. J Pharm Pract. 2017 Jun;30(3):366–74.

161. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 May;62(5):668–86.

162. Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. PloS One. 2015;10(10):e0141445.

163. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. BMC Pediatr. 2013 Nov 15;13:186.

164. Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the management of infantile colic: a systematic review. MCN Am J Matern Child Nurs. 2021 Apr 1;46(2):88–96.

165. 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.

166. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan;51(1):110–20.

167. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang H, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis,* BB-12® on infant colic—a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. Benef Microbes. 2021 Nov 16;12(6):531–40.

168. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N, et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. Nutrients. 2018 Dec 13;10(12):1975.

169. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P, et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. Nutrients. 2018 Feb 10;10(2):195.

170. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation—reply. JAMA Pediatr. 2014 Aug;168(8):778.

171. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: a systematic review. J Clin Gastroenterol. 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition&Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10–26.

172. Xu HL, Zou LL, Chen MB, Wang H, Shen WM, Zheng QH, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2021;16(8):e0255160.

173. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children—systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2021 Feb;180(2):339–51.

174. 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.

175. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jan 15;25(2):177–84.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023

176. 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.

177. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257–91.

178. 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.

179. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut. 2004 Jan;53(1):108–14.

180. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2000 Aug;119(2):305–9.

181. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized control trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 Sep 1;75(3):e31–7.

© Organização Mundial de Gastroenterologia, 2023