UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

COMO PROBIÓTICO, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS AUXILIAM NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA DIARREIA CAUSADA PELO USO ANTIBIOTICOTERAPIA

ELOÁ PEREIRA FRYDRYCH TODT
EMMANUELA SOCORRO CISNEIRO

CURITIBA – PR
2020

ELOÁ PEREIRA FRYDRYCH YODT
EMMANUELA SOCORRO CISNEIRO

COMO PROBIÓTICO, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS AUXILIAM NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA DIARREIA CAUSADA PELO USO ANTIBIOTICOTERAPIA

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação do Prof. Dra. Andrea Emanuela Chaud Hallvass.

CURITIBA – PR

2020

ELOÁ PEREIRA FRYDRYCH TODT
EMMANUELA SOCORRO CISNEIRO

COMO PROBIÓTICO, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS AUXILIAM NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA DIARREIA CAUSADA PELO USO ANTIBIOTICOTERAPIA

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação do Prof. Dra. Andrea Emanuela Chaud Hallvass.

Aprovado em: 25 de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

MCs. Natalia Ferreira De Paula – Unicesumar Curitba

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Dra. Camilla Borges Gonzolla – Universidade Federal Do Paraná

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

COMO PROBIÓTICO, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS AUXILIAM NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA DIARREIA CAUSADA PELO USO ANTIBIOTICOTERAPIA

Eloá Pereira Frydrych Todt
Emmanuela Socorro Cisneiro

RESUMO

Trata-se de artigo de revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar as evidências científicas que retratam os benefícios dos probióticos na microbiota intestinal em relação a diarréia causada por antibioticoterapia. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, sendo incluídas as publicações referentes ao período de janeiro de 2015 a maio de 2020. Os artigos foram submetidos a dois instrumentos de avaliação, no intuito de verificar a qualidade metodológica dos estudos. Foram selecionados 05 artigos que apresentaram evidências sobre a relação entre probióticos e o tratamento de diarreia associada a antibióticos. Segundo os estudos analisados, algumas cepas probióticas possuem uma influência na redução e prevenção da diarreia associada a antibioticoterapia, podendo levar a melhora do quadro dos pacientes.

Descritores: Probióticos. Prebióticos. Diarreia. Simbióticos. Antibióticos.

HOW PROBIOTCS, PREBIOTCS AND SYMBIÓTICS HEP IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DIARRHEA, CAUSED BY USE OF ANTIBIOTC THERAPY

Eloá Pereira Frydrych Todt

Emmanuela Socorro Cisneiro

ABSTRACT

This is an integrative literature review article objecting to analyze the scientific evidence that portray the benefits from the probiotics in the gut microbiota regarding diarrhea caused by antibioticotherapy. The seeking for articles was performed on the data base LILACS, PUBMED, SCIELO, being included publications referring the period of January, 2015 to May, 2020. The articles were subjected to two evaluations instruments, in order to verify the methodological quality of the studies. Five articles were selected for presenting evidence about the relation between probiotics and diarrhea treatment associated with antibiotics. According to the analyzed studies some probiotic strains influence in the diarrhea associated with antibioticotherapy reduction and prevention, causing the improvement of the pacients case.

Key-words: Probiotics. Prebiotics. Diarrhea. Symbiotics. Antibiotics.

LISTA DE FIGURAS

Figura1 – Diagrama dos artigos selecionados 12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritores utilizados na busca de artigos 10
Tabela 2 – Caracterização dos artigos incluídos..... 13
Tabela 3 – Apresentação da síntese de artigos incluídos..... 14

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**.....	8
2	**JUSTIFICATIVA**.....	9
3	**OBJETIVO GERAL**.....	9
4	**OBJETIVO ESPECÍFICO**.....	9
5	**METODOLOGIA**.....	10
6	**RESULTADOS**.....	11
7	**DISCUSSÃO**.....	15
8	**CONCLUSÃO**.....	17
	REFERÊNCIAS.....	17

1. INTRODUÇÃO

No sentido de promoção a saúde, os probióticos, prebióticos e simbióticos se enquadram como alimentos funcionais, são utilizados na nutrição com a função de equilibrar o conjunto de microrganismos que habitam o microbioma intestinal [1].

Os probióticos são linhagens vivas de microrganismos que, quando selecionadas e administradas em doses adequadas fornecem benefícios a saúde do hospedeiro [2]. Os mesmos podem estar disponíveis para consumo em diversos itens, como por exemplo, nos alimentos (leites fermentados e iogurtes), em forma de cápsula, comprimidos e sachê. Os probióticos colonizam o sistema gastrointestinal e possuem inúmeras e importantes funções ao organismo humano, por exemplo, produzir nutrientes intestinais ao hospedeiro, prevenir infecções intestinais causadas por patógenos, modulação da resposta imunológica normal e manutenção da barreira intestinal [1].

Diferente dos probióticos, os prebióticos são classificados como fibras alimentares fermentativas não digeríveis utilizadas seletivamente por um microrganismo hospedeiro estimulando seu crescimento e sobrevivência no trato intestinal [3]. Com relação aos benefícios conferidos a saúde do hospedeiro, eles podem modular a microbiota intestinal pela inibição de patógenos, estimulação imunológica, redução dos níveis lipídicos no sangue e melhora da biodisponibilidade de minerais [3].

Existe uma combinação do probiótico e prebiótico em um mesmo conteúdo, que é conhecida como simbiótico. Ocorre uma ação sinérgica, onde o componente prebiótico favorece seletivamente o microrganismo probiótico possibilitando uma melhor sobrevida na flora intestinal [4].

O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos são indicados nos casos de patologias relacionadas ao intestino, dentre elas, uma muito comum é a diarreia, a qual pode ser classificada como a eliminação de fezes liquidas, não formada e aquosa, de duas a três vezes ao dia [3,5]. Isso pode causar um desequilíbrio na absorção e/ou secreção de eletrólitos no intestino no qual interrompe o gradiente osmótico, resultando na retenção de água no lúmen [5].

Os antibióticos que são medicamentos usualmente prescritos para o tratamento de diversas patologias no uso hospitalar têm salvado muitas vidas. Entretanto, por mais que sejam destinados a atingir microrganismos patógenos específicos, eles podem apresentar

efeitos colaterais adversos [6]. Dentre esses efeitos é comum a ocorrência de perturbações significativas na composição da microbiota intestinal induzindo a diminuição de microrganismo benéfico e aumentando a suscetibilidade a colonização de patógenos e infecções, que alteram o Ph intestinal, além de acúmulos de carboidratos luminais e ácidos biliares [6]. Tudo isso dificulta o reestabelecimento de um microbioma benéfico, alterando o funcionamento metabólico intestinal e favorecendo o início da diarreia causada por antibióticos [5,6].

Devido a este desequilíbrio do microbioma intestinal causado por antibióticos, seria uma alternativa plausível o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos associados antibioticoterapia como forma de prevenção e diminuição do risco da diarreia nesses pacientes?

2.JUSTIFICATIVA

Por sua atividade antibacteriana, os antibióticos são usados no tratamento de diversas patologias, porém tem um potencial efeito no desencadeamento da diarreia. A maioria dos antibióticos via oral altera a microbiota intestinal, de forma transitória durante o tratamento, promovendo o crescimento de bactérias patógenas, resistentes a antibióticos. Aumentam a permeabilidade do intestino, prejudicando a produção de nutrientes e absorção dos mesmos, prolongando o tempo de internação do paciente e o risco a outras infecções oportunistas. Diante destes fatos, o uso de probiótico, prebiótico e simbiótico pode ser fonte viável de prevenção para o risco de desencadear a diarreia durante a antibioticoterapia.

3.OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal e da associação com uso de probióticos, prebióticos e simbióticos.

4.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Relacionar o uso de antibióticos com o desencadeamento da diarreia;

Analisar os benefícios que probióticos, prebióticos e simbióticos causam na microbiota intestinal durante o uso de antibiótico;

Estimar o período de início do uso de probióticos associado ao antibiótico e seus benefícios;

Avaliar a segurança do uso de probióticos durante o tratamento com antibióticos.

5.METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio do método de revisão integrativa de literatura. Este método possibilita a síntese das pesquisas já disponíveis sobre determinado tema embasado em conhecimentos científicos.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Scientific Eletronic Library Online (SciElo) e PubMed;

Os critérios de inclusão foram estabelecidos no início da pesquisa e optou-se por incluir estudos quantitativos e qualitativos com desenhos descritivos, estudos clínicos randomizados, com população adulta acima de 18 anos, de ambos os sexos e enfermas, publicados no período de janeiro de 2015 a maio de 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol e que estivessem disponíveis na íntegra e gratuita para subsequente leitura e análise do artigo.

Para a busca dos artigos, os descritores utilizados foram *diarrhea, anti-bacterial agents, probiotics, prebiotics* e *symbiotics,* sendo respeitados os critérios de busca estabelecidos em cada base de dados. Estes descritores foram usados por fazerem parte da lista dos descritores em Ciências da Saúde (DECs). Foi realizado o cruzamento entre os descritores por meio da estratégia de pesquisa combinada com o operador booleano: “AND” e “OR” entre os descritores, *Diarrhea* AND *anti-bacterial agents* AND *probiotics* OR *prebiotics* OR *symbiotics* no campo “descritor de assunto”. (Tabela 1)

Tabela 1. Descritores utilizados na busca de artigos para revisão integrativa.

Português	Inglês	Espanhol
Diarreia e antibiótico e probiótico ou prebióticos ou simbiótico	Diarrhea and anti-bacterial agentes and probiotics or prebiotics or synbiotics	Diarrea y antibiótico y probiótico o prebiótico o simbiótico

Para o desenvolvimento da presente revisão integrativa, as seguintes etapas foram seguidas: elaboração da questão para revisão; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; avaliação dos estudos incluídos; interpretações dos resultados e apresentação da revisão integrativa [7].

Após a busca, foi realizada a pré-seleção dos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos e resumos, no intuito de verificar a adequação dos mesmos aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Após a verificação dos artigos, os estudos foram submetidos ao Critical Appraisal Skills Programme (CASP), instrumento para avaliação da qualidade metodológica. O CASP é composto por dez itens (máximo 10 pontos), abrangendo: 1) objetivo; 2) adequação metodológica; 3) apresentação dos procedimentos teóricos e metodológicos; 4) seleção da amostra; 5) procedimento para a coleta de dados; 6) relação entre o pesquisador e pesquisados; 7) consideração dos aspectos éticos; 8) procedimento para a análise dos dados; 9) apresentação dos resultados; 10) importância da pesquisa. Os estudos foram classificados de acordo com as seguintes pontuações: 6 a 10 pontos (boa qualidade metodológica e viés reduzido) e mínima de 5 pontos (qualidade metodológica satisfatória, mas com risco de viés aumentado). Neste estudo, optou-se por utilizar apenas os artigos classificados de 6 a 10 pontos.

6.RESULTADOS

Neste estudo foram selecionados 05 artigos que apresentaram evidências sobre a relação entre probióticos, prebióticos e simbióticos e o tratamento de diarreia associada a antibióticos. A figura 1 apresenta os resultados encontrados com base na busca pelos descritores, conforme cada base de dados.

Figura 1. Diagrama dos artigos encontrados e selecionados por meio da pesquisa nas bases de dados.

Os artigos excluídos não apresentaram evidências da relação entre probióticos, prebióticos e simbióticos e o tratamento para diarreia associada a antibióticos. Na tabela 2, encontra-se a caracterização dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

Em relação ao periódico, um artigo foi publicado em um jornal semanal, que abrange pesquisas em gastroenterologia, outro artigo foi no jornal espanhol de quimioterapia, e um em Revista Médica que relaciona todos os aspectos farmacológicos, e por fim em um jornal de publicação de artigos científicos relacionada a área de Nutrição, e um periódico em uma Universidade de Ciências Médicas.

Nenhum dos artigos encontrados relataram o uso de prebióticos e simbióticos portanto, os resultados se basearam totalmente em evidencias para os probióticos.

Tabela 2 – Caracterização dos artigos incluídos na revisão integrativa

Título	Origem	Autores	Períodico	Ano	Base de dados
Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *CLOSTRIDIUM difficile* infections	Seattle Washington	Lynne Vernice Mc Farland et al.[8]	Word Journal of Gastroenterolog	2016	PUBMED
Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces bourlardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea	Warsaw Polonia	H. Szajewa et al.[9]	AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics	2015	PUBMED
Systematics review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosu*s *GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults	Warszawa, Polônia	Szajewsk & M.Kotodziej.et al. [10]	Departament of Paediatrics, the Medical Univesity de Warssaw	2015	PUBMED
Effect of the administration of a probiotic with a combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacteriu*m strains on antibiotic-associated a diarrhea	Barcelona	Olivia Garcia Tralerro et al.[14]	Official Journal of the spanish Society of Chemotherapy	2019	PUBMED
Feasibility of a *Lactobacillus case*i drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associate diarrhea and C*lostridium difficile*	Alberta, Canadá	Cathy Alberda et al.[15]	Nutritents	2018	PUBMED

Quanto às características metodológicas, todos os artigos foram de abordagem quantitativa e apresentavam delineamento não experimental.

Tabela 3 – Na tabela 3, apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Artigos	**García Trallero O. et al. [14]**	**Alberda C. et al. [15]**	**Lynne Vernice et al.[8]**	**Szajewska, H. et al. [9]**	**Szajewska, H [10]**
Método de avaliação	Avaliação Subjetiva, Diário de fezes.	Questionário Projetado Especificadamente, Avaliação de consumo de probiótico, Avaliação do Estado nutricional e tolerância alimentar, Prontuário eletrônico, Consumo alimentar, registro de alimentar, Exame de Fezes.	Exame laboratorial, Exame clinico, Exame de Fezes	Qualidade de Evidência (QoE), Diretrizes de Cochrane Handbook For Systematic of Interventions, Metodologia G RADE , Software GRADE PRO Exame de Fezes.	Qualidade de Evidência (QoE), Diretrizes de Cochrane Handbook For Systematic of Interventions, Metodologia G RADE, Software GRADE PRO, Declaração PRISMA, Exame clínico, Exame de Fezes.
Fatores Associados	Adultos, ambos os sexos, Trato Gastrointestinal intacto funcional, sem uso de laxante.	Adultos, Trato Gastrointestinal intacto funcional, outros medicamentos associados, doenças associadas, Clostridium difficile.	Idosos, Outros medicamentos associados, doenças associadas, Clostridium difficile	H. pylori, Clostridium difficile.	H.pylori, Clostridium difficile
Instrumento de medida	Escala de Bristol Stool Form, Software SPSS versão 23, Software Livre 3.3.2,	Teste de Fischer, APACHE II.		Review Manager, StatsDirect Ltd, Cocharane Handbook [NNT=1/ACRx(1-RR)].	Review Manager, StatsDirect Ltd, Cocharane Handbook [NNT=1/ACRx(1-RR)].

Variáveis investigadas	*Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus rhamnosus LR-32, Bifidobacterium breve M-16V, Bifidobacterum longum BB536, Bifidobacterium lactis BI-04*, Início do probiótico, Número de fezes diária, Duração da diarreia, consistência, Efeitos adversos, Cápsula,	*Lactobacillus casei sp. Paracesei CNCM- 1518,* Início do probiótico, Número de fezes diária, Duração da diarreia, Efeitos adversos, Antibioticoterapia, placebo, bebida láctea, Via oral, Via Sonda gástrica, Clostridium Difficile, Unidade Terapia Intensiva,	*Saccharomyces bourlardii*, Duração da diarreia, Efeitos adversos, Antibioticoterapia, bebida lactea, Clostridium Difficile, Ambulatório	*Saccharomyces bourlardii*, Início do probiótico, Número de fezes diária, Duração da diarreia, Efeitos adversos, Antibioticoterapia, placebo, Clostridium Difficile, H.pylory.	*Bifidobacterium bifidum Bb- 02, Lactobacillus rhamnosus GG,* Início do probiótico, Duração da diarreia, consistência, Efeitos adversos, Cápsula, Antibioticoterapia, placebo, Via oral, Clostridium Difficile, H.pylory,
Limitação do estudo	Amostra Reduzida	Seleção de amostra conveniência		Variação Metodol ógica, Definição de diarreia.	dupla ocultação

7. DISCUSSÃO

Pela presente revisão, foi possível verificar que os efeitos colaterais mais comuns com relação ao uso dos antibióticos são náuseas, problemas gastrointestinais e diarreia [8][9][10][15][14]. Esses sintomas normalmente ocorrem após a administração da primeira dose devido a modificações na microbiota intestinal que acontecem durante as 24 horas iniciais e causam diarreia que podem perdurar mesmo após o término do tratamento [8].

Observou-se que, caso a diarreia no paciente seja contínua, pode acarretar danos severos e desenvolver quadros mais graves, como colite pseudomembranosa, aumentando seu tempo de internação, sendo necessária até mesmo, a troca do antibiótico administrado [8]. Uma alternativa seria o uso de probióticos que está associado à redução do risco de diarreia e segundo McFarland et al. (2016) o uso de cepas específicas, pelos seus efeitos inibidores de patógenos e manutenção do equilíbrio intestinal, colabora na melhora do quadro do paciente, porém nem toda a linhagem da mesma família possui os mesmos efeitos [8].

Segundo Szajewska et al. (2015) as cepas probióticas *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Saccharomyces bourlardii*, quando administradas separadamente, apresentaram uma redução no risco de diarreia associada ao antibiótico em pacientes ambulatoriais, isso

ocorreu nos casos em que fizeram uso de diferentes antibióticos por qualquer motivo comparados ao grupo placebo ou que não fizeram nenhum outro tratamento [9][10]. A combinação dessas cepas probióticas promovem ações e mecanismos diferentes sobre o intestino. Os *L. rhamnosus* GG possui uma atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas protegendo a mucosa intestinal, já as *S. bourlardii* atua bloqueando ou destruindo os receptores de patógenos, isso promove a melhora da integridade dos enterócitos por sua ação anti-inflamatória [11][12].

As cepas *L. rhamnosus* GG e *S. bourlardii* mostraram-se efetivas na redução da diarreia em pacientes expostos a um risco maior de infecção e que fizeram a administração de antibióticos em conjunto com bombas de prótons no tratamento contra *Helicobacter pylori* [9][10]. Já o mesmo tratamento juntamente com a antibioticoterapia, não se mostrou efetivo em relação a diarreia causada por *Clostridium difficile* [9][10]. Segundo Trallero et al (2019), uma combinação probiótica específica, administrada em cápsulas com fórmula pronta de várias cepas da linhagem *Lactobacillu*s e *Bifidobacterium* ingerido por 30 dias, observaram um retardo de quatro a cinco dias nos episódios diarreicos, diminuindo as evacuações e proporcionando uma melhora na qualidade de vida [14].

Alguns estudos relatam que a diarreia associada ao uso de antibióticos depende da exposição que ocorre da flora intestinal ao mesmo [13]. Fatores como idade, fármacos associados e comorbidades podem influenciar na ocorrência da diarreia de início imediato ou tardio, isso dependerá da associação como um todo [8][9][10][14][15]. Uma alternativa, que é a ingestão do probiótico concomitante ao uso do antibiótico, demonstrou que ocorre a redução do risco da diarreia, influenciando diretamente na melhora da qualidade de vida, não proporcionando efeitos adversos, portanto, não há necessidade de interromper o tratamento [9][10][14].

Segundo Alberda et al. (2018), uma bebida láctea de combinações de cepas probióticas foi administrada em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) via sonda e via oral. Todos os pacientes estavam expostos a risco de infecções hospitalares e utilizam um tipo de antibiótico com um maior risco a diarreia. A bebida probiótica foi bem aceita pelos pacientes e diminuiu o quadro de diarreia, onde apenas dois casos de vômito foi registrado, e foi atribuído a osmolalidade da bebida. Após a alta da UTI o probiótico teve continuação onde os pacientes continuaram tomando de forma oral para evitar desequilíbrios intestinais [15].

Em um outro estudo em pacientes críticos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a ingestão de probióticos foi via enteral em saquetas com as bactérias liofilizadas, não foram registrados efeitos adversos [16]. As misturas de multi cepas probióticas teve uma redução nos biomarcadores de inflamação, reduzindo as infecções quando utilizado mais que quatro dias apresentando benefícios clínicos aos pacientes. [16][17]. A terapia coadjuvante com os probióticos se demostrou promissora para a redução na diarreia em pacientes em Unidade de Terapia Intensa [15].

Cada cepa específica de probiótico produz estes efeitos na resposta imunológico, como a redução da secreção de citocinas, melhora na barreira intestinal, alteração na função celular para regular a homeostase, este resultado se dá pela interação dos microrganismos, microbiota e dieta que o paciente está recebendo [18]. Existe uma grande variedade de probióticos, porem seus benefícios vai depender da dose ingerida, idade do paciente e qual antibiótico será utilizado.[8][19][10]. Em um guia produzido na Holanda, a cepa *Lactobacillus rhamnosus GG* foi classicado com três estrelas, demonstrando grande eficiência na prevenção da diarreia associado ao antibiótico em geral, já *Saccharomyces Boulardii* demostrou na prevenção de diarreia associado a Amoxilina Clavulanato [20].

8. CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível concluir que os probióticos são de extrema importância, não somente como forma de prevenção, mas também como um método alternativo de tratamento, podendo ser administrados junto ao uso de antibióticos, possibilitando potencializar a melhora no quadro dos pacientes, evitando quadros de diarreia que podem retardar a evolução de casos clínicos mais graves. Portanto, o consumo alimentar de alimentos fonte de próbioticos regular pode favorecer a prevenção e tratamento de doenças proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes e melhora na sua recuperação quando ingerida a cepa adequada para o tratamento para melhor eficácia na redução ou prevenção de quadros de diarreia.

REFERÊNCIAS

1. Markowiak P, Śliżewska K. Efeitos de probióticos, prebióticos e sinbióticos na saúde humana. *Nutrientes* . 2017; 9 (9): 1021. Publicado 2017 15 de setembro. Doi: 10.3390 / nu9091021 .

2. Força Tarefa do Conselho Indiano de Pesquisa Médica; Unidade de Coordenação ICMR; Unidade de coordenação DBT. Diretrizes do ICMR-DBT para avaliação de probióticos em alimentos. *Indian J Med Res* . 2011; 134 (1): 22-25.

3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75 .

4. FLESCH Aline Gamarra Taborda, POZIOMYCK Aline Kirjner, DAMIN Daniel De Carvalho. O uso terapêutico de simbióticos. ABCD, arq. bras. cir. escavação Sep 2014; 27 (3): 206-209.

5. Michael de Vrese, Philippe R. Marteau, Probióticos e Prebióticos: Efeitos sobre a diarréia, *The Journal of Nutrition* , Volume 137, Edição 137, Edição 3, Março de 2007, Páginas 803S – 811S

6. Yoon MEU, Yoon SS. Ruptura do Ecossistema Intestinal por Antibióticos. *Yonsei Med J* . 2018; 59 (1): 4-12. doi: 10.3349 / ymj.2018.59.1.4

7. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018.

8. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. doi:10.3748/wjg.v22.i11.3078

9. Szajewska, H. e Kołodziej, M. (2015), Revisão sistemática com metanálise: *Saccharomyces boulardii* na prevenção de diarréia associada a antibióticos. Aliment Pharmacol Ther, 42: 793-801. doi: 10.1111 / apt.13344

10. Szajewska, H. e Kołodziej, M. (2015), Revisão sistemática com metanálise: *Lactobacillus rhamnosus* GG na prevenção de diarréia associada a antibióticos em crianças e adultos. Aliment Pharmacol Ther, 42: 1149-1157. doi: 10.1111 / apt.13404

11. Lu, Ruiliang * ; Fasano, Serena *, † ; Madayiputhiya, Nandakumar · ; Morin, Nicholas P § ; Nataro, James § ; Alessio Fasano * Isolamento, identificação e caracterização de pequenos peptídeos bioativos a partir de meios condicionais Lactobacillus GG que exercem atividade bactericida anti-Gram-negativa e Gram-positiva, Jornal de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrico: julho de 2009 - Volume 49 - Edição 1 - p 23-30 doi: 10.1097 / MPG.0b013e3181924d1e

12. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol. 2010;16(18):2202-2222. doi:10.3748/wjg.v16.i18.2202

13. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probióticos para a prevenção de diarréia associada a antibióticos em pacientes ambulatoriais - revisão sistemática e meta-análise. Antibióticos (Basileia) . 2017; 6 (4): 21. Publicado em 12 de outubro de 2017. Doi: 10.3390 / antibióticos6040021

14. García Trallero O, Herrera Serrano L, Bibián Inglés M, Roche Vallés D, Rodríguez AM. Effect of the administration of a probiotic with a combination of Lactobacillus and Bifidobacterium strains on antibiotic-associated diarrhea. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(3):268-272.

15. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Viabilidade de uma bebida de *Lactobacillus casei* na Unidade de Terapia Intensiva para Prevenção de Diarréia Associada a Antibióticos e *Clostridium difficile* . *Nutrientes* . 2018; 10 (5): 539. Publicado em 2018, em 26 de abril. Doi: 10.3390 / nu10050539

16. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Hamishehkar H, Mojtahedzadeh M, Mahmoodpoor A. Efeito de um probiótico multiespécies nos marcadores inflamatórios em pacientes críticos: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *J Res Med* . *Sci* . 2014; 19 (9): 827-833.

17. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Terapia probiótica e simbiótica em doenças críticas: uma revisão sistemática e metanálise [correção publicada

aparece no Crit Care. 27 de fevereiro de 2017; 21 (1): 42]. *Crit Care* . 2016; 19: 262. Publicado 2016 em 19 de agosto de. Doi: 10.1186 / s13054-016-1434-y

18. Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9478630. Published 2018 May 8. doi:10.1155/2018/9478630

19. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Escolhendo um produto probiótico apropriado para seu paciente: um guia prático baseado em evidências. *PLoS One* . 2018; 13 (12): e0209205. Publicado em 26 de dezembro de 2018. doi: 10.1371 / journal.pone.0209205

20. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. Um guia prático de probióticos aplicado ao caso de diarréia associada a antibióticos na Holanda. *BMC Gastroenterol* . 2018; 18 (1): 103. Publicado 2018 6 de agosto. Doi: 10.1186 / s12876-018-0831-x