



CURSO DE MEDICINA

MARIA CLARA CARDOSO GOMES

**PRESCRIÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PRÁTICA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DE
ESCOPO.**

SALVADOR - BA

2024

MARIA CLARA CARDOSO GOMES

**PRESCRIÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PRÁTICA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DE
ESCOPO.**

TCC apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Junauro Rocha Barretto

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho aos meus pais, Adelaide Cardoso e Roberto Rivelino, que sempre viveram os meus sonhos como se fossem deles. O amor tem o poder de transformar o “meu” em “nosso” e participar desse plural é a melhor das sensações. Obrigada por terem sido minha força em todas as minhas jornadas.

Aos meus irmãos, Ramon Cardoso e João Gabriel, por terem tornado esse processo mais leve mesmo quando não sabiam que estavam fazendo isso.

Ao meu maior parceiro, João Pedro Andrade, por ter sido apoio nos piores momentos e me acalmado como ninguém, acreditando em mim desde o primeiro momento.

Aos meus amigos da faculdade, que foram colo, companheirismo e motivos das minhas risadas mais sinceras na faculdade.

À minha tia e segunda mãe, Maria Aparecida, que se foi antes de me ver seguir esse sonho, mas pude sentir sua presença e cuidado em diversos momentos durante esses anos.

À minha orientadora, Junaura Barretto, por ter me dado a oportunidade de elaborar esse trabalho sob sua orientação e por todo conhecimento que tive o prazer e privilégio de aprender com você. A minha professora, Mary Gomes, que me ajudou desde o primeiro momento na realização desse trabalho de forma tão atenciosa e cuidadosa.

RESUMO

Introdução: Os probióticos são atualmente descritos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro”. A descoberta dos benefícios do seu uso na profilaxia e tratamento de patologias gerou um interesse crescente nas pesquisas, resultando em diretrizes consensuais para a população pediátrica. No entanto, ainda existem áreas que necessitam de maior investigação científica. **Objetivos:** Demonstrar o estado do conhecimento científico relacionado a prescrição de probióticos na área de pediatria, além de identificar os principais conceitos e indicações na literatura sobre os probióticos e descrever as lacunas de conhecimento sobre a prática prescritiva de probióticos na população pediátrica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de escopo baseada na referência das diretrizes do PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses extension for Scoping Reviews*), cuja estratégia de busca foi aplicada nas plataformas PubMed, Lilacs, Embase e Scielo Brasil. Foram incluídos estudos originais do tipo observacionais e intervencionais durante os anos de 2004 a 2024, em português, inglês ou espanhol, que avaliaram a eficácia do uso de probióticos em patologias pediátricas específicas. A análise foi conduzida de forma descritiva, empregando média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Para as variáveis que não apresentaram homogeneidade, foi realizada a síntese qualitativa. **Resultados:** Foram analisados 18 trabalhos, com domínio de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebos. Desses, 72% associaram o uso de probióticos à profilaxia e/ou tratamento de distúrbios gastrointestinais. Houve uma prevalência de estudos realizados no continente europeu e o gênero *Lactobacillus* foi o probiótico mais utilizado. A faixa etária da população estudada variou de 0 a 18 anos de idade, com uma média de idade de aproximadamente 2 anos e 4 meses ($\pm 30,1$ meses). O tempo de administração variou de 5 dias a 5 meses. Na maioria dos estudos que avaliaram o uso de probióticos para distúrbios gastrointestinais foi notada redução na incidência, na gravidade e/ou na duração dos sintomas, assim como nas Infecções de Vias Aéreas. Entretanto, no tratamento de dermatite aguda não foram notadas nenhuma diferença significativa entre o grupo que fez uso de probiótico e o grupo placebo. Entre as principais limitações deste trabalho, destaca-se a escassez de estudos que evidenciem o uso de probióticos na população pediátrica. Além disso, observou-se uma diversidade nos estudos no que diz respeito à espécie do probiótico, dosagem e tempo de administração, o que dificulta a formulação de recomendações universais. Outra limitação relevante é a predominância de pesquisas realizadas em países desenvolvidos. **Conclusão:** O presente trabalho concluiu que o uso de probióticos é confiável e seguro para profilaxia e tratamento de diversas patologias na população pediátrica, em especial em relação aos distúrbios gastrointestinais. Contudo, há necessidade de mais estudos para embasar seu uso em infecções de vias aéreas e dermatite atópica. Além disso, recomenda-se maior homogeneidade nas pesquisas quanto à espécie do probiótico, dosagem e tempo de administração, assim como a realização de ensaios clínicos em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Palavras-chave: Prescrição. Probióticos. População pediátrica.

ABSTRACT

Introduction: Probiotics are currently described as “live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host.” The discovery of the potential benefits of their use in the prophylaxis and treatment of diseases has triggered widespread interest in research, resulting in consensus guidelines for the pediatric population, although there are areas that still require further scientific investigation. **Objectives:** To demonstrate the state of scientific knowledge related to the prescription of probiotics in pediatrics, as well as to identify the main concepts and indications in the literature regarding probiotics and describe the knowledge gaps about the prescriptive practice of probiotics in the pediatric population. **Methodology:** A scoping review based on the guidelines of PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews), whose search strategy was applied across the PubMed, Lilacs, Embase, and SciELO Brazil platforms. Original observational and interventional studies published between 2004 and 2024 in Portuguese, English, or Spanish that assessed the efficacy of probiotic use in specific pediatric conditions were included. The analysis was conducted descriptively, using mean and standard deviation for quantitative variables. For variables that did not demonstrate homogeneity, a qualitative synthesis was performed. **Results:** Eighteen studies were analyzed, with a predominance of randomized clinical trials and placebo-controlled study designs. Among them, 72% associated the use of probiotics with prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal disorders. There was a prevalence of studies conducted in Europe. Based on the types of probiotics used, there was a predominance of the genus *Lactobacillus*. The age range of the studied population varied from 0 to 18 years, with a mean age of approximately 2 years and 4 months (± 30.1 months). Additionally, the prescribed duration for probiotic use varied from 5 days to 5 months. Most studies evaluating the use of probiotics for gastrointestinal disorders noted a reduction in the incidence, severity, and/or duration of symptoms, as well as in respiratory tract infections. However, in the treatment of acute dermatitis, no significant difference was noted between the group using probiotics and the placebo group. Among the main limitations of this study, the scarcity of research demonstrating the use of probiotics in the pediatric population stands out. Additionally, there was a notable diversity in the studies regarding probiotic species, dosage, and duration of administration, which makes it difficult to formulate universal recommendations. Another relevant limitation is the predominance of studies conducted in developed countries. **Conclusion:** This study concluded that the use of probiotics proved to be reliable and safe for the prophylaxis and treatment of various conditions in the pediatric population, especially concerning gastrointestinal disorders. However, there is a need for more studies to provide stronger recommendations for their use in respiratory infections and atopic dermatitis, as well as more homogeneous studies regarding the probiotic species, dosage, and duration of administration, and the conduct of clinical trials in less developed countries, such as Brazil.

Keywords: Prescription. Probiotics. Pediatric population.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Geral	10
2.2	Objetivos Específicos	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4	METODOLOGIA	15
4.1	Desenho de estudo.....	15
4.2	Crerérios de elegibilidade	15
4.3	Estratégia de busca e pesquisa:	15
4.4	Seleção de fontes de evidência:	16
4.5	Identificação e mapeamento dos estudos:	16
4.6	Síntese dos resultados:	16
4.7	Variáveis de interesse:	16
5	RESULTADOS.....	18
5.1	Características gerais dos estudos selecionados.....	19
5.2	Objetivos e aspectos metodológicos dos estudos selecionados	21
5.3	Variáveis do estudo	23
6	DISCUSSÃO.....	28
7	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Há mais de 100 anos, o microbiologista russo *Elie Metchnikoff*, agraciado com o Prêmio Nobel de Fisiologia em 1908, identificou em suas pesquisas que as bactérias produtoras de ácido láctico poderiam contribuir para uma vida mais longa e com maior qualidade. A partir disso, ele formulou a ideia de que o processo de envelhecimento e os problemas intestinais poderiam ser combatidos substituindo os micróbios proteolíticos, que quebram as proteínas e, por consequência, produzem substâncias tóxicas, por micróbios sacarolíticos.¹ Essa descoberta, portanto, desencadeou um amplo interesse na pesquisa sobre probióticos e seus potenciais benefícios.

Com base nessas investigações, os probióticos são atualmente descritos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro”,² podendo pertencer a diversos gêneros e espécies. Dado o acúmulo de estudos sobre esse tema, torna-se crucial avaliar a sua relevância na Pediatria, levando em consideração o conhecimento e a maneira como profissionais da área os prescrevem, além das vantagens do seu uso em diversas patologias e na manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal.

A administração de probióticos oferece uma ampla gama de benefícios para a saúde humana, englobando não só o trato gastrointestinal, mas também o trato respiratório, dermatológico e outros sistemas.³

São descritos diversos benefícios do uso de probióticos para saúde humana, incluindo fortalecimento do sistema imunológico, por meio do estímulo à produção de IgA, tanto local quanto sistemicamente, da modulação das citocinas e da indução à tolerância a antígenos alimentares. Outras vantagens consistem em: auxílio na digestão de alimentos, estímulo à produção epitelial de mucina, que aumenta a secreção de muco em diferentes órgãos e tecidos, e melhora da função de barreira intestinal. Além disso, os probióticos inibem a proliferação de patógenos ao competir com eles por nutrientes e locais de adesão, alterar do pH local, produzir bacteriocinas e modificar as toxinas liberadas pelos patógenos.¹

Nos últimos cinco anos, mais de 2.000 publicações foram registradas na base de dados PubMed, abrangendo uma enorme diversidade de estudos sobre o uso de probióticos, seus mecanismos de ação e as evidências dos seus benefícios. Dado o potencial do uso de probióticos para profilaxia e tratamento de uma série de condições clínicas descritas neste tema é relevante um estudo aprofundado da sua literatura científica, descrevendo as evidências publicadas. Embora haja resultados controversos quanto à recomendação do uso de probióticos em diferentes condições clínicas, existem diretrizes consensuais que já respaldam sua aplicação na prática clínica pediátrica.⁴

Diante do exposto, a realização deste estudo contribuíra para a ampliação do conhecimento sobre o uso de probióticos na população pediátrica, por meio de um levantamento relacionado ao estado do conhecimento científico acerca do tema, buscando identificar as lacunas apresentadas na literatura e, assim, incentivar novas pesquisas sobre as indicações que ainda carecem de respaldo científico para utilização de probióticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Demonstrar o estado do conhecimento científico relacionado a prescrição de probióticos na área de pediatria.

2.2 Objetivos Específicos

Identificar os principais conceitos e indicações na literatura sobre os probióticos.

Descrever as lacunas de conhecimento sobre a prática prescritiva de probióticos na população pediátrica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os probióticos são microrganismo vivos, geralmente bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobactérias*,^{1,5} que quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, por meio da manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal e do aumento a resistência aos potenciais patógenos.⁶ Com a crescente de estudos sobre o assunto, o mercado passou a concentrar-se de maneira intensa em promover desde artigos alimentares, até suplementos e produtos farmacêuticos contendo probióticos.²

Inicialmente, é necessário considerar que o objetivo primordial da administração dos produtos probióticos é equilibrar a microbiota intestinal fisiológica.² Para alcançar tal intento, torna-se imperativo conduzir uma seleção criteriosa das cepas probióticas, que demonstrem sobrevivência tanto na passagem desses microrganismos pelo trato gastrointestinal quanto na sua elaboração e no seu armazenamento, o que constitui o desafio preponderante na concepção desses produtos.⁷

Nesse contexto, foram estabelecidas diretrizes específicas referentes às informações a serem divulgadas nos rótulos desses produtos. Tais como: gênero, espécie, subespécie (se aplicável) e nomenclatura cientificamente reconhecido. Além disso, exige-se a indicação da contagem viável de cada espécie no final do prazo de validade, condições ideais de conservação, dose recomendada, de acordo com o efeito fisiológico desejado, a descrição exata do efeito fisiológico e informações de contato para monitoramento pós-comercialização.^{1,3}

A interação entre as bactérias que compõem a microbiota intestinal e o hospedeiro é de natureza simbiótica, proporcionando benefícios mútuos.⁸ Um exemplo disso ocorre quando as bactérias se multiplicam por meio da fermentação de substratos da dieta como fonte de energia, o que, por sua vez, assim, facilita a absorção dos nutrientes pelo hospedeiro.¹ Estudos evidenciam ainda que essas bactérias estimulam o desenvolvimento do intestino, o metabolismo do hospedeiro e fortalecem o seu sistema imunológico.⁸ Portanto, ao reconhecer as vantagens das bactérias residentes, os probióticos passaram a ser utilizados no tratamento e na prevenção de diversas patologias ao longo das décadas.⁹

Torna-se imprescindível, portanto, considerar como a administração desses microrganismos afetam a saúde humana. De maneira geral, é sabido que os probióticos afetam as bactérias residentes, alterando assim, quantitativamente e qualitativamente a composição da microbiota intestinal vigente.⁶ Isso pode ocorrer por diversos mecanismos, sendo um deles a interação direta com células eucarióticas, principalmente aquelas presentes no sistema imunológico e no epitélio intestinal. Essa interação influencia a expressão de genes específicos e vias metabólicas, resultando na regulação do sistema imunológico e no desenvolvimento tecidual.⁹ Outro mecanismo importante envolve a produção de substâncias antimicrobianas, como ácido láctico, bacteriocinas e peróxido de hidrogênio. Além disso, os probióticos competem pela adesão aos tecidos e por nutrientes com outras bactérias e alteram o pH local, o que promove a redução de espécies potencialmente patogênicas.¹

No contexto pediátrico, torna-se essencial considerar fatores como prematuridade, baixo peso ao nascer, uso de antibióticos nos primeiros dois anos de vida e amamentação limitada, que contribuem para o maior aparecimento de doenças não transmissíveis relacionadas às alterações na composição da microbiota intestinal. Nesses casos, portanto, os probióticos podem ser utilizados como recurso complementar.¹⁰ É importante ressaltar que os probióticos são utilizados como forma de auxílio no tratamento e na prevenção de determinadas doenças, mas não como cura definitiva, sendo necessário uma avaliação individual de cada paciente na sua prescrição.¹¹

As infecções da via respiratória (IVAs) são extremamente comuns durante a infância, aumentando a taxa de morbidade e mortalidade pediátrica em todo o mundo.¹² Sabe-se que a microbiota intestinal exerce um grande efeito regulatório sobre o sistema imunológico, aumentando da ação de células T extra-intestinais¹³ e regulando a produção de IgA ao influenciar células dendríticas pulmonares.¹⁴ Isso desencadeou uma série de estudos sobre a eficácia da utilização de probióticos nessa situação. Estudos de metanálises indicam que o uso de probióticos pode reduzir significativamente a quantidade de episódios e a duração da infecção respiratória aguda sem fatores de gravidade, além de diminuir a quantidade de dias de ausência na creche ou escola por essa razão.¹⁵ No entanto, a alta variabilidade nas espécies de probióticos utilizados, nas dosagens administradas e no tempo de tratamento nos

estudos limita a formação de consenso robusto quanto à sua recomendação para essa condição clínica.^{16,17}

O efeito regulatório dos probióticos nas respostas inflamatórias também impulsionaram vários estudos sobre seus potenciais benefícios na prevenção e tratamento de doenças alérgicas. Esses mecanismos variam conforme a espécie de probiótico utilizada, mas, em geral, promovem estímulo à produção de citocinas regulatórias, como IL-10 e TGF- β , e/ou inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-5 e IFN- γ ¹⁸⁻²⁰. Entretanto, as evidências atuais não sustentam que a suplementação com probióticos reduz o risco de desenvolvimento de alergias em crianças. A Organização Mundial de Alergia (WAO), portanto, sugere seu uso apenas em gestantes e lactantes com alto risco de terem um filho alérgico e em bebês com elevado risco de desenvolver alergia, sendo essas situações que pode haver algum tipo de benefício líquido maior, especialmente para prevenir o eczema²¹.

No sistema digestório, existem evidências que sugerem que os probióticos desempenham um papel no tratamento de gastroenterite aguda, bem como prevenção e tratamento de diarreia associada ao uso de antibióticos, diarreia nosocomial e cólica infantil.^{422,23} No entanto, as evidências são limitadas quando se trata de recomendações ou contraindicações para o uso de probióticos em condições como doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais e pancreatite.²⁴

A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) publicou em 2023 uma lista de indicações para o uso de probióticos no manejo de patologias gastrointestinais em pediatria. Essas indicações incluem diarreia aguda (*Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Limosilactobacillus reuteri*), prevenção de diarreia associada ao uso de antibióticos (*S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG) e de diarreia nosocomial (*L. rhamnosus* GG), profilaxia de enterocolite necrotizante em bebês prematuros (*L. rhamnosus* GG, associação de *Bifidobacterium* BB-02, *B. lactis* BB-12 e *Streptococcus thermophilus* TH-4), tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (*S. boulardii*), cólica funcional (*L. reuteri* DSM 17938, *B. lactis* BB-12) e distúrbios funcionais (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*). É importante ressaltar que os efeitos desses probióticos são específicos para cepa e dependem da dose utilizada, devendo ser avaliados individualmente.^{1,4}

Além disso, torna-se importante evidenciar que não há consenso na comunidade médica sobre a utilização de cepas específicas de probióticos que auxiliem em alterações como: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, obesidade, esteatose hepática e depressão na faixa etária pediátrica.¹

Embora reconheçamos os diversos benefícios dos probióticos para a saúde da população pediátrica, sabe-se que não existem recomendações universais para indicação generalizadas, pois existem escassez de evidências robustas em diversas condições clínicas.¹ O objetivo desse estudo é, portanto, realizar uma revisão de literatura atualizada sobre as evidências científicas acerca do tema, reconhecendo as principais indicações clínicas e as lacunas para prescrição de probióticos para população pediátrica.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

A pesquisa em questão consiste em uma revisão de escopo, que tomou como referências as diretrizes PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses extension for Scoping Reviews*).²⁵

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos originais do tipo observacionais, tais como transversais e coorte, e intervencionais como ensaios clínicos randomizados e não randomizados, durante os anos de 2004 a 2024, nos idiomas português, inglês ou espanhol, de acordo com a disponibilidade literária. Foram excluídos estudos que não se adequassem aos desenhos de estudos selecionados, como revisões, relato de experiência e séries de casos, e estudos que não se relacionassem com os objetivos do presente estudo à população desejada.

4.3 Estratégia de busca e pesquisa:

A estratégia foi desenvolvida segundo o acrônimo PCC (P – população pediátrica; C – Prescrição de Probióticos; C – Assistência de médicos especializados em Pediatria). Dessa forma, houve busca pela combinação dos descritores em saúde, evidenciados pelo *Medical Subject Headings* (MeSH). Os termos pesquisados foram:

Prescriptions OR Prescriptions, Non-Drug OR Non-Drug Prescription OR Non-Drug Prescriptions OR Prescription, Non-Drug OR Prescriptions, Non Drug OR Prescriptions, Nondrug OR Nondrug Prescription OR Nondrug Prescriptions OR Prescription, Nondrug AND Probiotics OR Probiotic AND Pediatrics OR Children

A pesquisa foi realizada pela autora no mês de maio de 2024 nas bases de dados PubMed, Lilacs, Embase e Scielo Brasil, utilizando os termos descritos acima, filtrando a busca de acordo com os critérios estabelecidos, guiada pela pergunta de pesquisa: Quais as evidências científicas sobre a prescrição de probióticos na pediatria?

4.4 Seleção de fontes de evidência:

Nesse estudo, foram utilizadas fontes com evidência grau 3 (estudos intervencionais) e grau 4 (estudos observacionais).²⁶

4.5 Identificação e mapeamento dos estudos:

A autora realizou a busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade. Com o resultado das pesquisas nas bases de dados, iniciou-se o processo de seleção com dois pesquisadores, por meio de mapeamento independente em 3 etapas: retiradas duplicadas, exclusão de artigos que não cumpriam critérios de elegibilidade com base na leitura do título e resumo do estudo e, por fim, leitura na íntegra dos selecionados, com aplicação novamente dos critérios de elegibilidade. Foi necessário preenchimento de formulários que identifiquem o estudo por meio de título, desenho de estudo, autoria, ano de publicação, nível de evidência e variáveis elencadas no tópico 4.7. Com posterior reunião e discussão dos pesquisadores para seleção de artigos utilizados para escrita da revisão.

4.6 Síntese dos resultados:

A análise foi conduzida de forma descritiva, empregando média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Para as variáveis que não apresentaram homogeneidade, foi realizada a síntese qualitativa.

4.7 Variáveis de interesse:

4.7.1 Quanto à natureza

4.7.1.1 Qualitativa ou categórica:

Tipo de probiótico utilizado

Faixa etária da população estudada

Indicações dos probióticos

Efeitos clínicos do uso do probiótico

4.7.1.2 *Quantitativa ou numérica:*

Tempo prescrito de uso de probiótico

Dose prescrita de probiótico

4.7.2 Quanto à escala:

4.7.2.1 *Politômicas*

Tipo de probiótico utilizado

Tempo prescrito de uso de probiótico

Dose prescrita de probiótico

Faixa etária da população estudada

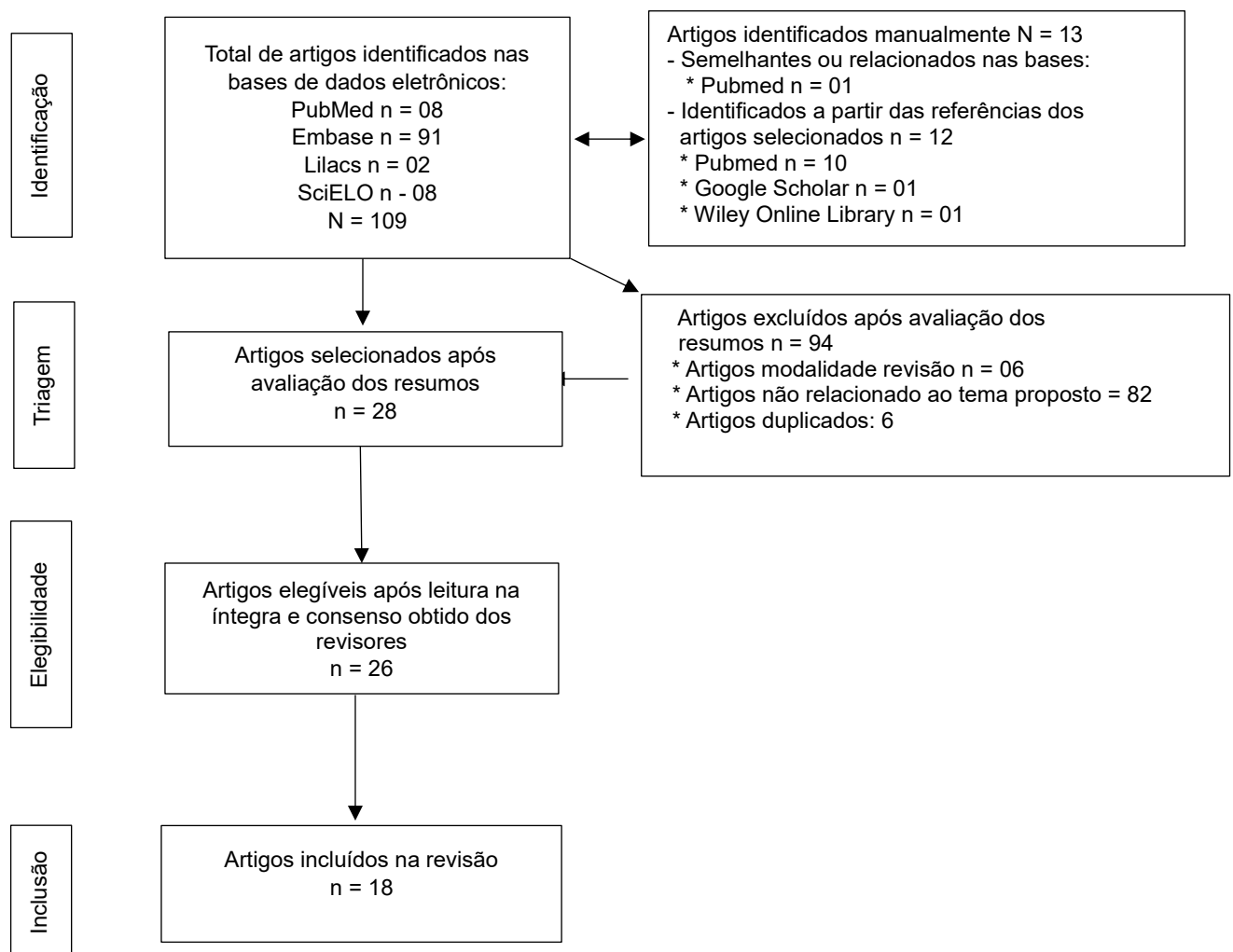
Indicações dos probióticos

Efeitos clínicos do uso do probiótico

5 RESULTADOS

A busca pelos estudos foi realizada utilizando a estratégia de busca já descrita acima. Após aplicação dos filtros de desenho de estudo e ano de publicação, a Plataforma SciELO Brasil e PubMed disponibilizaram 8 estudos cada, enquanto a Plataforma Lilacs disponibilizou apenas 2 e a Embase indicou 91, totalizando 109 estudos inicialmente. Além disso, foram selecionados 13 artigos manualmente, sendo 1 semelhante na base PubMed e 12 identificados a partir das referências dos artigos. Destes, 18 compuseram a amostra do estudo. Vide etapas de elegibilidade da Figura 1. Os principais critérios de exclusão dos artigos foram: utilização de antibióticos e outras medicações, ausência de uso de probiótico, faixa etária acima dos 18 anos e por utilizarem metodologias não incluídas nos critérios de inclusão.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos elegíveis.



Fonte: Própria Autora

5.1 Características gerais dos estudos selecionados

No Quadro 1, evidencia-se as características gerais dos estudos que compuseram a amostra utilizada no presente estudo.

Pode ser verificado um intervalo de tempo das publicações de 2004 a 2023. Além disso, nota-se uma prevalência de estudos realizados no continente europeu, seguido pelo continente asiático e americano.

Quadro 01 - Características Gerais dos Artigos que compuseram Amostra do Estudo. Maio – Julho, 2024 - Salvador – BA.

BASE DE DADOS	LOCAL	AUTOR(ES), ANO	PERIÓDICO	TÍTULO
Scielo	Não especificado	<i>Dinleyici et al</i> ²⁷ (2015)	Jornal de Pediatria	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting
Embase	Paris, Lyon e Tours, França	<i>Thibault et al</i> ²⁸ (2004)	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with <i>Bifidobacterium breve</i> c50 and <i>Streptococcus thermophilus</i> 065) on Acute Diarrhea in Healthy Infants
PubMed	Beer-Sheva, Israel	<i>Weizman et al</i> ²⁹ (2005)	Pediatrics	Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents.
PubMed	Polônia	<i>Urbańska et al</i> ³⁰ (2016)	Pediatric Infectious Disease Journal	Effectiveness of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children.
PubMed	Zagreb, Croácia	<i>Hojsak et al</i> ³¹ (2010)	Pediatrics	<i>Lactobacillus</i> GG in the Prevention of Nosocomial Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections.
PubMed	Canadá	<i>Chau et al</i> ³² (2015)	Journal of Pediatrics	Probiotics for infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938.
PubMed	Itália	<i>Savino et al</i> ³³ (2010)	Pediatrics	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
PubMed	China	<i>Chen et al</i> ³⁴ (2021)	Beneficial Microbes	Efficacy of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-12® on infant colic – A randomised, double-blinded, placebo-controlled study.

BASE DE DADOS	LOCAL	AUTOR(ES), ANO	PERIÓDICO	TÍTULO
PubMed	Estados Unidos	<i>Schnadower et al</i> ³⁵ (2018)	New England Journal of Medicine	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children
Google Scholar	Paquistão	<i>Khan et al</i> ³⁶ (2021)	Pakistan Journal of Medical and Health Sciences	To Determine Outcome of Probiotics in Treatment of Acute Diarrhea in Children.
PubMed	Índia	<i>Mourey et al</i> ³⁷ (2020)	Pediatric Infectious Disease Journal	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of <i>Saccharomyces boulardii</i> in Infants and Children With Acute Diarrhea.
PubMed	Estados Unidos	<i>Casem, R</i> ³⁸ (2013)	PIDSP Journal	<i>Saccharomyces boulardii</i> in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Controlled Trial.
PubMed	Polônia	<i>Ruszczyński et al</i> ³⁹ (2008)	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Clinical trial: Effectiveness of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children
Embase/Pub Med	Região de Oulu, Finlândia	<i>Sarlin et al</i> ⁴⁰ (2023)	Jama Network Open	<i>Streptococcus salivarius</i> Probiotics to Prevent Acute Otitis Media in Children: A Randomized Clinical Trial
PubMed	Kubang Kerian, Malásia	<i>Mageswary et al</i> ⁴¹ (2022)	European Journal of Nutrition	Probiotic <i>Bifidobacterium lactis</i> Probio-M8 treated and prevented acute RTI, reduced antibiotic use and hospital stay in hospitalized young children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study
PubMed	Província de Zhejiang, República Popular da China	<i>Leyer et al</i> ⁴² (2009)	Pediatrics	Probiotic Effects on Cold and Influenza-Like Symptom Incidence and Duration in Children
Wiley Online Library	Hannover e Berlim, Alemanha	<i>Grunber et al</i> ⁴³ (2007)	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology	Randomized, placebo-controlled trial of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG as treatment of atopic dermatitis in infancy
PubMed	Kiel e Munich, Alemanha	<i>Fölster-Holst et al</i> ⁴⁴ (2006)	British Journal of Dermatology	Prospective, randomized controlled trial on <i>Lactobacillus rhamnosus</i> in infants with moderate to severe atopic dermatitis

Fonte: Própria Autora

5.2 Objetivos e aspectos metodológicos dos estudos selecionados

No Quadro 2, constam os objetivos e informações relacionadas ao método. Foi observado que os estudos têm em comum o objetivo de investigar a relação entre o uso de probióticos e a redução da incidência ou da gravidade de alguma doença. Além disso, há uma predominância de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebos nos desenhos de estudo, os quais avaliam a eficácia e a segurança da utilização de probióticos como intervenção médica em crianças.

Quadro 02 - Objetivos e Aspectos Metodológicos dos Estudos Eleitos. Maio – Julho, 2024, Salvador - BA.

AUTOR(ES), ANO	OBJETIVOS	MÉTODO	
		Desenho do Estudo	Participantes/nº da amostra
<i>Dinleyici et al</i> ²⁷ (2015)	Avaliar a eficácia do <i>L. reuteri</i> DSM 17938 em crianças com diarreia infecciosa aguda no ambulatório.	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo.	Participaram 60 crianças que estavam internadas na clínica ambulatorial, sendo 29 no grupo que fez uso de <i>L. reuteri</i> e 31 no grupo controle.
<i>Thibault et al</i> ²⁸ (2004)	Determinar se o consumo a longo prazo de uma fórmula infantil fermentada pode influenciar a incidência de diarreia aguda e sua gravidade em lactentes saudáveis.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Foram elegíveis 913 lactentes, que foram divididos em dois grupos: 464 fez uso de probiótico e 449 de placebo.
<i>Weizman et al</i> ²⁹ (2005)	Investigar o efeito de duas espécies diferentes de probióticos na prevenção de infecções em lactentes que frequentam creches.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Foram selecionados 194 indivíduos que foram atribuídos aleatoriamente ao tratamento: 58 para a fórmula controle, 71 para a fórmula com <i>B. lactis</i> e 65 para a fórmula com <i>L. reuteri</i> .
<i>Urbańska et al</i> ³⁰ (2016)	Avaliar a eficácia do <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 para prevenir diarreia nosocomial em crianças.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Foram analisadas 184 crianças hospitalizadas por razões que não fosse diarreia, sendo divididas em dois grupos. O grupo que fez uso de <i>L. reuteri</i> foi composto por 91 crianças e o grupo que usou placebo contou com 93 crianças.
<i>Hojdak et al</i> ³¹ (2010)	Avaliar o papel do <i>Lactobacillus</i> GG (LGG) na prevenção de infecções nosocomiais gastrointestinais e do trato respiratório em um hospital pediátrico.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Foram avaliadas 742 crianças hospitalizadas, sendo que 376 fizeram uso do <i>Lactobacillus</i> GG e 366 fizeram uso do placebo.
<i>Chau et al</i> ³² (2015)	Investigar a eficácia do <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 no tratamento da cólica infantil em bebês com amamentação exclusiva.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	52 bebês foram selecionados, sendo que 24 receberam <i>L. reuteri</i> e 28 receberam placebo.

AUTOR(ES), ANO	OBJETIVOS	MÉTODO	
		Desenho do Estudo	Participantes/nº da amostra
Savino et al ³³ (2010)	Testar a eficácia de <i>Lactobacillus reuteri</i> no tratamento da cólica infantil e avaliar sua relação com a microbiota intestinal.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	Participaram 46 bebês, fazendo parte do grupo <i>L. reuteri</i> 25 bebês e do grupo placebo 21 bebês.
Chen et al ³⁴ (2021)	Avaliar a administração de <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , BB-12, na cólica infantil em bebês exclusivamente amamentados.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	Foram selecionados 176 bebês amamentados exclusivamente, fazendo uso do probiótico 89 bebês e do placebo 87.
Schnadower et al ³⁵ (2018)	Analisar a eficácia do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG no tratamento de gastroenterite aguda em crianças em idade pré-escolar.	Ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego.	943 crianças foram analisadas, sendo que 468 fizeram uso de probiótico e 475 do placebo.
Khan et al ³⁶ (2021)	Determinar o resultado do uso de probióticos no tratamento da diarreia aguda em crianças de 6 meses a 5 anos em comparação ao grupo controle.	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo.	Foram avaliadas 200 crianças. O grupo que fez uso de probiótico contava com 100 crianças e o grupo placebo também contava com 100 crianças.
Mourey et al ³⁷ (2020)	Avaliar a eficácia e segurança da variante <i>Saccharomyces cerevisiae boulardii</i> CNCM I-3799 (<i>S. boulardii</i> CNCM I-3799) no manejo da diarreia aguda em crianças.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	100 crianças foram analisadas, sendo 49 do grupo <i>S. boulardii</i> e 51 do grupo probiótico.
Casem, R ³⁸ (2013)	Avaliar a eficácia de um probiótico de levedura, <i>Saccharomyces boulardii</i> , na prevenção de diarreia associada a antibiótico.	Ensaio clínico randomizado.	Foram avaliadas 134 crianças em que 68 receberam placebo e 66 receberam o probiótico.
Ruszczyński et al ³⁹ (2008)	Determinar a eficácia da administração de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy e Pen) para a prevenção da diarreia associada a antibióticos em crianças.	Ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado por placebo.	120 crianças fizeram uso de probióticos e 120 fizeram uso de placebo, totalizando 240 crianças analisadas nesse estudo.
Sarlin et al ⁴⁰ (2023)	Avaliar a eficácia dos probióticos orais <i>Streptococcus salivarius</i> K12 na prevenção primária da Otite Média Aguda.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Foram incluídas 827 crianças, sendo que 413 utilizaram probióticos orais <i>Streptococcus salivarius</i> K12 e 414 placebo.
Mageswary et al ⁴¹ (2022)	Investigar os efeitos do probiótico <i>Bifidobacterium lactis</i> Probio-M8 contra infecções agudas do trato respiratório (IRA), uso de antibióticos, período de hospitalização e elucidar os possíveis mecanismos de ação em crianças hospitalizadas.	Estudo clínico prospectivo, randomizado, em dupla ocultação e controlado por placebo.	Participaram 120 crianças, das quais 60 utilizaram probiótico e 60 utilizaram placebo.
Leyer et al ⁴² (2009)	Avaliar os efeitos do consumo de probióticos na incidência e duração dos sintomas de constipação e gripe em crianças saudáveis durante a época de inverno, além de comparar os efeitos do uso de <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM isolado e do <i>L. acidophilus</i> NCFM em combinação com <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> Bi-07.	Coorte prospectiva, aleatória, duplo-cega, controlada por placebo.	Foram selecionadas 248 crianças elegíveis, que foram distribuídas aleatoriamente para receber placebo (N// 79), <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM (N// 83), ou <i>L. acidophilus</i> NCFM em combinação com <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> Bi-07 (N// 86).

AUTOR(ES), ANO	OBJETIVOS	MÉTODO	
		Desenho do Estudo	Participantes/nº da amostra
Grunber et al ⁴³ (2007)	Investigar o efeito terapêutico do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) como suplemento alimentar em bebês que sofrem de dermatite atópica.	Ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado por placebo.	Foram incluídas 102 crianças com diagnóstico de dermatite atópica, em que 52 fizeram uso de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG e 48 de placebo.
Fölster-Holst et al ⁴⁴ (2006)	Reavaliar a eficácia da administração oral de <i>L. rhamnosus</i> estirpe GG (LGG) administrada por via oral em bebês com dermatite atópica.	Ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado por placebo.	Participaram 42 crianças, sendo 21 do grupo LGG e 21 do grupo placebo.

Fonte: Própria Autora

5.3 Variáveis do estudo

Com base nos tipos de probióticos utilizados, houve prevalência do gênero *Lactobacillus*, seguido pelos gêneros *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* e *Streptococcus*. Em 5 dos 18 estudos analisados foi utilizado a espécie *Lactobacillus reuteri*. A faixa etária da população estudada variou desde 0 a 18 anos de idade, com uma média de idade de aproximadamente 2 anos e 4 meses ($\pm 30,1$ meses). Além disso, o tempo prescrito para uso do probiótico variou de 5 dias a 5 meses. Alguns estudos não informaram com precisão a quantidade exata de dias em que o probiótico foi utilizado. No entanto, a média de uso foi de 1 mês (± 65 dias). Em relação às doses utilizadas de probiótico, a média de 15 artigos que relataram a dose em UFC (Unidade Formadora de Colônia) foi de aproximadamente $8,1 \times 10^9$ UFC/dia.

Quadro 3a – Análise dos estudos eleitos de acordo com as variáveis tipo de probiótico utilizado, tempo e dose prescritos e faixa etária estudada. Maio – Julho, 2024, Salvador - BA.

AUTOR(ES), ANO	TIPO DE PROBIÓTICO UTILIZADO	TEMPO PRESCRITO DE USO DO PROBIÓTICO	DOSE PRESCRITA DE PROBIÓTICO	FAIXA ETÁRIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA
Dinleyici et al ²⁷ (2015)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938.	5 dias.	1×10^8 UFC/dia.	3 meses a 5 anos de idade.
Thibault et al ²⁸ (2004)	<i>Bifidobacterium breve</i> c50 e <i>Streptococcus thermophilus</i> 065.	5 meses.	Não especificada.	4 a 6 meses de idade.

AUTOR(ES), ANO	TIPO DE PROBIÓTICO UTILIZADO	TEMPO PRESCRITO DE USO DO PROBIÓTICO	DOSE PRESCRITA DE PROBIÓTICO	FAIXA ETÁRIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA
Weizman et al ²⁹ (2005)	<i>Bifidobacterium lactis</i> (BB-12) ou <i>Lactobacillus reuteri</i> (American Type Culture Collection 55730).	12 semanas.	1×10^7 UFC por grama de pó de fórmula. A média da dose diária foi de $1,2 \times 10^9$ UFC/dia.	4 a 10 meses de idade.
Urbańska et al ³⁰ (2016)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938.	Durante o período da hospitalização.	2×10^9 UFC/dia.	1 mês a 4 anos de idade.
Hojsak et al ³¹ (2010)	<i>Lactobacillus</i> GG	Durante hospitalização.	1×10^9 UFC, 1x ao dia.	Crianças maiores de 12 meses de idade
Chau et al ³² (2015)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	21 dias.	1×10^8 UFC/dia.	3 semanas a 6 meses de idade.
Savino et al ³³ (2010)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938.	21 dias.	1×10^8 UFC/dia.	2 a 16 semanas de idade.
Chen et al ³⁴ (2021)	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-1.	21 dias.	1×10^9 UFC/dia.	Bebês com menos de 3 meses de idade.
Schnadower et al ³⁵ (2018)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG.	5 dias.	2×10^{10} UFC/dia.	3 meses a 4 anos de idade.
Khan et al ³⁶ (2021)	<i>Saccharomyces boulardii</i> .	5 dias.	250-500 mg diários.	6 meses a 5 anos de idade.
Mourey et al ³⁷ (2020)	<i>Saccharomyces boulardii</i> .	5 dias.	1×10^{10} UFC.	3 meses a 3 anos de idade.
Casem, R ³⁸ (2013)	<i>Saccharomyces boulardii</i> .	Durante toda a duração do tratamento com antibiótico.	250 mg, 2x ao dia.	Entre 6 meses e 18 anos de idade.
Ruszczyński et al ³⁹ (2008)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (E/N, Oxy and Pen)	Durante o tratamento com antibiótico.	4×10^{10} UFC/dia	3 meses a 14 anos de idade.
Sarlin et al ⁴⁰ (2023)	Probióticos Orais <i>Streptococcus salivarius</i> K12.	Uma vez por dia durante 6 meses.	1×10^9 UFC/dia	1 a 6 anos de idade.
Mageswary et al ⁴¹ (2022)	<i>Bifidobacterium lactis</i> Probio-M8.	Durante a hospitalização e por 4 semanas após a alta.	2×10^{10} UFC/dia.	0 a 2 anos de idade.
Leyer et al ⁴² (2009)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM ou <i>L acidophilus</i> NCFM em combinação com <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> Bi-07.	Duas vezes por dia durante 6 meses.	$1,0 \times 10^{10}$ UFC/dia.	3 a 5 anos de idade.
Grunber et al ⁴³ (2007)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG.	12 semanas.	5×10^9 UFC/dia.	3 a 12 meses de idade.
Fölster-Holst et al ⁴⁴ (2006)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG.	8 semanas.	1×10^{10} UFC/dia.	1 mês a 4 anos e meio de idade.

Fonte: Própria Autora

Analizando as indicações para o uso de probióticos nos estudos, apresentados no Quadro 3b, observou-se principalmente sua aplicação na prevenção e tratamento de diversas doenças, com destaque para a distúrbios gastrointestinais, como diarreia aguda e cólica infantil. Na maioria dos estudos para essa condição foi notada redução na incidência, na gravidade e/ou na duração dos sintomas com o uso de probióticos, exceto no caso da prevenção de diarreia nosocomial com uso de *L. reuteri*, do tratamento de gastroenterite aguda com *L. rhamnosus* GG e na prevenção de diarreia associada a antibiótico com o uso de *Lactobacillus rhamnosus* (cepas E/N, Oxy e Pen), onde não foram encontradas diferenças significativas. Nos estudos^{27-29,35-37} que avaliaram seu uso no tratamento de diarreia aguda, notou-se principalmente redução da duração e da gravidade da doença. Além disso, houve estudos^{29,31,40-42} que avaliaram sua ação na prevenção e tratamento de Infecções de vias aéreas, em que foi observado redução da duração dos sintomas, exceto na prevenção de otite média aguda com uso diário de *S salivarius* K12. Nos ensaios^{43,44} que investigaram sua eficácia para o tratamento de dermatite aguda não foram notadas nenhuma diferença significativa entre o grupo que fez uso de probiótico e o grupo placebo.

Quadro 3b– Análise dos estudos eleitos de acordo com as variáveis indicação do uso de probiótico e efeitos clínicos. Maio – Julho, 2024, Salvador - BA.

AUTOR(ES), ANO	INDICAÇÕES DO USO DE PROBIÓTICO	EFEITOS CLÍNICOS DO USO DE PROBIÓTICOS
Dinleyici et al ²⁷ (2015)	Tratamento ambulatorial de crianças com diarreia infecciosa aguda.	A duração média da diarreia foi significativamente reduzida no grupo que fez uso do <i>Lactobacillus reuteri</i> em comparação ao grupo de controle. Além disso a percentagem de crianças que não apresentavam mais diarreia após 48 horas foi maior no grupo que recebeu <i>L. reuteri</i> do que no grupo de controle.
Thibault et al ²⁸ (2004)	Prevenção e tratamento de diarreia aguda em lactentes.	A incidência, a duração dos episódios de diarreia e o número de internações hospitalares não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, os episódios foram menos graves no grupo que utilizou <i>Bifidobacterium breve</i> c50 e <i>Streptococcus thermophilus</i> 065, como evidenciado pelo menor número de casos de desidratação, menor número de consultas médicas e de prescrições de solução de reidratação oral e menor número de trocas de fórmula em lactentes em comparação com o grupo placebo.

AUTOR(ES), ANO	INDICAÇÕES DO USO DE PROBIÓTICO	EFEITOS CLÍNICOS DO USO DE PROBIÓTICOS
Weizman et al ²⁹ (2005)	Prevenção de infecções em lactentes que frequentam creches.	Os grupos alimentados com <i>B. lactis</i> ou <i>L. reuteri</i> , comparados com o grupo controle, tiveram significativamente menos episódios febris, menos episódios de diarreia. Sendo observado uma redução maior no grupo que utilizou <i>L. reuteri</i> do que no grupo que fez uso de <i>B. lactis</i> . Não foi observado diferenças significativas na incidência e na duração de doenças respiratórias entre o grupo placebo e os grupos que fizeram uso de probióticos.
Urbańska et al ³⁰ (2016)	Prevenção de diarreia nosocomial em crianças hospitalizadas por razões que não fosse diarreia.	Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo que recebeu <i>L. reuteri</i> DSM e o grupo que recebeu placebo.
Hojsak et al ³¹ (2010)	Prevenção de infecções nosocomiais do trato gastrointestinal e do trato respiratório em crianças hospitalizadas.	O risco de infecções gastrointestinais e do trato respiratório foram significativamente menores no grupo que fez uso do <i>Lactobacillus</i> GG, além disso foram observados menores episódios de vômito e diarreia. Porém, não foi observado diferença significativa em relação a duração de hospitalização entre os dois grupos.
Chau et al ³² (2015)	Tratar cólica infantil em bebês em amamentação exclusiva.	Foi observado uma significativa redução do tempo de choro e inquietação ao longo do estudo no grupo que fez uso de probiótico, além disso no fim da pesquisa uma maior quantidade de bebês no grupo <i>L. reuteri</i> respondeu ao tratamento com uma redução de 50% do tempo de choro em relação ao início da pesquisa.
Savino et al ³³ (2010)	Tratar cólica infantil.	O tempo diário de choro no dia 21 do estudo foi significativamente menor no grupo que recebeu <i>L. reuteri</i> , além disso observou-se um maior número de bebês que reduziram o tempo de choro em pelo menos 50% no final do estudo. Houve também um aumento de lactobacilos fecais e redução de <i>Escherichia coli</i> fecal e amônia apenas no grupo que recebeu probiótico.
Chen et al ³⁴ (2021)	Tratamento de cólica infantil em bebês exclusivamente amamentados.	Foi observado uma maior porcentagem de bebês que alcançaram uma redução de pelo menos 50% do tempo diário de choro no grupo que fez uso do BB-12, além de uma maior duração do sono diário. Os escore de funcionamento físico, emocional e social dos pais/cuidadores foram significativamente maiores no grupo BB-12.
Schnadower et al ³⁵ (2018)	Tratamento de gastroenterite aguda em crianças em idade pré-escolar.	Foram avaliados aspectos como: duração da diarreia, duração do vômito, ausência na creche e taxa de transmissão domiciliar, porém não foram observadas diferenças significativas entre o grupo <i>L. rhamnosus</i> GG e o grupo placebo em nenhum destes.
Khan et al ³⁶ (2021)	Tratamento de diarreia aguda.	Houve redução na duração da diarreia em crianças tratadas com probióticos, além de melhora na frequência e na consistência das evacuações mais rapidamente em comparação aos pacientes no grupo controle.
Mourey et al ³⁷ (2020)	Tratamento de diarreia aguda em crianças.	O tempo de recuperação da diarreia foi significativamente mais curto no grupo probiótico comparado ao grupo placebo, além disso foi observado uma normalização mais rápida da consistência das fezes.

AUTOR(ES), ANO	INDICAÇÕES DO USO DE PROBIÓTICO	EFEITOS CLÍNICOS DO USO DE PROBIÓTICOS
Casem, R ³⁸ (2013)	Prevenção de diarreia associada a antibiótico.	Apesar da incidência de diarreia entre os dois grupos não ter sido estatisticamente significativa, os pacientes que receberam <i>S. boulardii</i> tiveram uma duração mais curta de diarreia em comparação aos que receberam placebo.
Ruszczyński et al ³⁹ (2008)	Prevenção de diarreia associada a antibiótico.	A administração de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy e Pen) em crianças recebendo antibióticos reduziu o risco de qualquer diarreia e de diarreia associada a antibióticos (AAD), porém não de maneira significativa. Além disso, não foi observada diferença significativa entre a necessidade de reidratação intravenosa nesses grupos.
Sarlin et al ⁴⁰ (2023)	Prevenção de Otite Média Aguda (OMA).	Não foi observada redução significativa da incidência de OMA com utilização diária do produto probiótico oral <i>S. salivarius</i> K12 durante 6 meses.
Mageswary et al ⁴¹ (2022)	Tratamento de Infecção do Trato Respiratório em crianças hospitalizadas.	Foi observado redução da duração dos sintomas nasais, faríngeos e gripais gerais no grupo que recebeu probiótico em comparação com o grupo placebo, com um efeito mais prevalente contra as infecções do trato respiratório inferior. Além disso, a utilização do probiótico reduziu a prescrição de antibiótico, evitou uma nova prescrição de antibiótico em pacientes não prescritos anteriormente e reduziu o período de hospitalização em pacientes para os quais antibióticos foram prescritos em comparação com o placebo.
Leyer et al ⁴² (2009)	Tratamento de resfriados e de sintomas semelhantes ao da gripe.	Os grupos que receberam probióticos apresentaram uma redução significativa da duração dos sintomas (febre, tosse e rinorreia), em comparação com o grupo placebo. Além disso, ambos os grupos em uso de probióticos reduziram significativamente o uso de antibióticos e os dias ausentes na escola pela doença em comparação com o grupo placebo. Foi observado uma maior eficácia no uso isolada de <i>L. acidophilus</i> NCFM.
Grunber et al ⁴³ (2007)	Tratamento de dermatite atópica.	Quando estratificado por idade, gravidade do eczema ou uso de medicação de resgate não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.
Fölster-Holst et al ⁴⁴ (2006)	Tratamento de dermatite atópica.	A diferença no escore SCORAD entre os dois grupos não foi significante em nenhum momento e a média de prurido e insônia diminuíram com o tempo em ambos os grupos, sem diferenças significativas. Logo o grupo LGG não apresentou nenhuma vantagem significativa em comparação com o grupo placebo.

Fonte: Própria Autora

6 DISCUSSÃO

É fundamental destacar que a definição de probióticos implica diretamente que sua ingestão deve proporcionar benefícios à saúde humana. Esse é um dos motivos pelos quais o interesse por probióticos tem crescido significativamente, especialmente considerando que a ciência nessa área é relativamente recente e está em constante evolução.⁴⁵ Consequentemente, há uma necessidade crescente de pesquisas mais aprofundadas em determinadas áreas, que esclareçam de forma precisa o tipo de probiótico, a dosagem adequada e a duração recomendada para cada indicação específica, principalmente em relação ao seu uso para crianças.⁴⁶ Ao analisar os artigos incluídos nesta revisão de escopo, alguns aspectos se destacam, como a espécie do probiótico, a dose, o tempo prescrito e os efeitos clínicos em distúrbios gastrointestinais, infecções do trato respiratório e dermatite atópica na população pediátrica, além dos países que mais produzem sobre o tema e suas respectivas limitações.

A maior parte das publicações encontradas sobre o uso de probióticos para a população pediátrica discorrem sobre o emprego destes nos distúrbios gastrointestinais, como diarreia aguda, diarreia nosocomial, cólica infantil e diarreia associada a uso de antibióticos.

Quanto a diarreia aguda, os estudos selecionados revelaram que o uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938²⁷, *Bifidobacterium lactis* (BB-12)²⁹, *Lactobacillus rauteri* (55730)²⁹, *Lactobacillus rhamnosus* GG³⁶ e *Saccharomyces boulardii*³⁷ está associado a redução da duração e/ou gravidade da diarreia. No entanto, alguns estudos que utilizaram *Bifidobacterium breve* c50 com *Streptococcus thermophilus* 065²⁸ e *Lactobacillus rhamnosus* GG³⁵ não observaram diferenças significativas em relação ao grupo placebo. Percebe-se, portanto, uma divergência em relação ao uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG, o que pode estar relacionado às diferenças culturais dos países onde os estudos foram produzidos. O estudo que não demonstrou vantagem em seu uso foi realizado nos Estados Unidos, local em que a alimentação rica em alimentos ultraprocessados e gordurosos pode ter influenciado nos resultados.³⁵ Estudos anteriores demonstram que a eficácia do *L. rhamnosus* GG em reduzir a duração da diarreia aguda em crianças são mais observadas em países europeus e asiáticos.⁴ A Sociedade Europeia de

Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), portanto, recomenda o uso dos seguintes probióticos para o tratamento da gastroenterite aguda em crianças: *L. rhamnosus* GG (1×10^{10} UFC/dia), *S. boulardii* (250-750mg/dia), *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 a 4×10^8 UFC/dia) e a combinação de *L. rhamnosus* 19070-2 com *L. reuteri* DSM 12247 (2×10^{10} UFC/dia de cada espécie) por 5 a 7 dias⁴. Para as outras espécies de probióticos, ainda não há evidências suficientes que sustentem essa recomendação.

No que diz respeito à prevenção da diarreia nosocomial, o estudo selecionado e conduzido por *Hojsak et al*³¹ foi demonstrada uma redução no risco e no número de episódios de diarreia e vômitos em pacientes que utilizaram *Lactobacillus* GG. Esse benefício é corroborado por outras pesquisas,^{47,48} e a ESPGHAN recomenda o uso na dosagem mínima de 1×10^9 UFC diariamente durante o período de hospitalização⁴. No entanto, é importante enfatizar que na literatura não são encontrados estudos mais recentes e frequentemente envolvem a administração de macronutrientes adicionais, como vitamina B, C e zinco. Em contraste, o uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 não é recomendado, uma vez que o estudo que foi selecionado e realizado por *Urbańska et al*³⁰ e outras pesquisas semelhantes⁴⁹ não mostraram que esse probiótico tenha impacto na redução da incidência da diarreia nosocomial.

Em relação a cólica infantil, descrita como um transtorno gastrointestinal funcional segundo critérios do Roma IV,⁵⁰ a literatura científica selecionada nessa pesquisa relata benefícios no uso das seguintes espécies: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938^{32,33} e *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12,³⁴ que atuam reduzindo o tempo de choro em pelo menos 50% e aumentando o tempo de sono diário. Esses efeitos são observados em diversas pesquisas semelhantes da literatura científica.^{51–54} No entanto, há também evidências^{55–57} de que os probióticos podem não ter impacto significativo sobre a cólica, uma vez que esta condição geralmente se resolve espontaneamente após os primeiros 5 meses de vida.⁵⁸ Além disso, ainda não foram encontrados uma associação definitiva entre o uso de probióticos e presença ou ausência de efeitos clínicos.⁵³ Dessa forma, a ESPGHAN passou a recomendar seu uso em 1×10^8 UFC/dia por 21 a 28 dias em bebês amamentados, cabendo essa decisão ao profissional e a família do paciente. No entanto, esta recomendação não se aplica a bebês que fazem uso de fórmula infantil,⁴ devido à falta de evidências suficientes, sendo importante salientar que dois^{55,57} dos estudos que não

demonstraram benefícios foram realizados com crianças amamentadas e que faziam uso de fórmula, podendo ser esse um fator de confusão.

Sobre a prevenção de diarreia associada a antibiótico (DAA) em crianças, nos ensaios clínicos revisados observou-se que o uso de *Lactobacillus rhamnosus* (cepas E/N, Oxy e Pen)³⁹, na dose de 4×10^{10} UFC/dia, ou de *Saccharomyces boulardii*³⁸, na dose de 500mg/dia, durante todo o tratamento com antibiótico, não resultou em uma redução significativa na incidência de diarreia. No entanto, outros estudos demonstram uma redução do risco de diarreia como efeito adverso ao uso de antibiótico, de 20,9% para 8,8% com o uso de *S. boulardii*⁵⁹ e de 23% para 9,6% com o uso de *L. rhamnosus* cepa GG,⁶⁰ especificamente na população pediátrica. Esses resultados levaram a ESPGHAN a recomendar o uso de *L. rhamnosus* GG ou *S. boulardii* em doses elevadas (pelo menos 5×10^9 UFC/dia), iniciando o tratamento concomitantemente ao uso de antibiótico. Para maior eficácia é importante considerar fatores como a classe do antibiótico, a duração do tratamento, a idade da criança, necessidade de hospitalização, comorbidades e episódios prévios de DAA.⁴ Por outro lado, o uso de *Lactobacillus rhamnosus* nas cepas E/N, Oxy e Pen, assim como de outras espécies de probióticos, ainda não é recomendado, devido ao baixo nível de evidência científica disponível até o momento.

61

No que concerne ao uso de probióticos na prevenção e no tratamento de infecções respiratórias, os estudos selecionados indicam uma redução na incidência e/ou nos sintomas em crianças com o uso de *Lactobacillus* GG,³¹ *Bifidobacterium lactis* Probio-M8⁴¹ e *Lactobacillus acidophilus* NCFM, administrados isoladamente ou em combinação com *Bifidobacterium animalis subsp lactis* Bi-07.⁴² Em contrapartida, para o uso de *Bifidobacterium lactis* (BB-12)/*Lactobacillus reuteri*²⁹ ou *Streptococcus salivarius* K12⁴⁰ não foram observadas diferenças significativas na incidência e na duração de doenças respiratórias entre os grupos que receberam placebo e os que utilizaram probióticos. Embora alguns estudos que corroborem⁶² para o uso de probióticos para essa finalidade, outros discordam,^{63,64} o que pode ser atribuído à grande variabilidade em termos de espécies de probióticos, doses administradas e duração do tratamento. Essa heterogeneidade dificulta a formação de um consenso sólido para recomendação universal de probióticos na prevenção e tratamento de infecções respiratórias.

Por fim, os estudos selecionados para o tratamento de dermatite atópica utilizaram *Lactobacillus rhamnosus* GG^{43,44} por períodos de 8 a 12 semanas, sem que houvesse diferença significativa entre os grupos avaliados. Ambos os estudos empregaram o índice *SCORAD* (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*)⁶⁵ como método para mensurar a evolução clínica da doença. Algumas metanálises^{66,67} sugerem que os probióticos podem trazer benefícios para crianças com dermatite atópica, no entanto a literatura atual ainda não apresenta evidências suficientemente robustas para sustentar essa indicação. São necessários, portanto, mais ensaios clínicos com menor heterogeneidade em termos de população, espécie de probióticos, dosagem e tempo de tratamento para que se possa avaliar a eficácia de forma mais precisa. Apesar dessas divergências, a Organização Mundial de Alergia (WAO) sugere o uso de probióticos apenas para grupos de alto risco, devendo-se considerar uma avaliação individualizada.²¹

Entre as principais limitações deste trabalho, destaca-se a escassez de estudos que evidenciem o uso de probióticos na população pediátrica, especialmente em relação ao tratamento de infecções respiratórias e dermatites atópicas. Além disso, observou-se uma diversidade nos estudos no que diz respeito à espécie do probiótico, dosagem e tempo de administração, o que dificulta a formulação de recomendações universais. Outra limitação relevante é a predominância de pesquisas realizadas em países desenvolvidos, o que é preocupante considerando a maior incidência dessas doenças em países em desenvolvimento e o impacto das particularidades de cada população nos resultados. No caso do Brasil, especificamente, não foi encontrado nenhum ensaio clínico sobre o tema, o que reforça essa lacuna no contexto da realidade nacional.

Esse estudo, portanto, descreve o escopo da literatura científica sobre o uso de probióticos nas principais patologias da população pediátrica, destacando divergências e recomendações oficiais. Além disso, identifica as principais lacunas nesse tema, que dificultam a maximização dos benefícios associados ao uso de probióticos.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho concluiu que o uso de probióticos é confiável e seguro para profilaxia e tratamento de diversas patologias na população pediátrica, especialmente nos distúrbios gastrointestinais. Contudo, há necessidade de mais estudos para embasar seu uso em infecções de vias aéreas e dermatite atópica, tendo em vista os resultados controversos nos estudos. Além disso, recomenda-se maior homogeneidade nas pesquisas quanto à espécie do probiótico, dosagem e tempo de administração, assim como a realização de ensaios clínicos em países em desenvolvimento, como o Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics [Homepage on the Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 8]; Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf>
2. Bajagai Y, Kieve A, Dart P, Bryden W. PROBIOTICS IN ANIMAL NUTRITION. FAO Animal Production and Health Paper 2016;
3. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: An update. J Pediatr (Rio J). 2015;91(1):6–21.
4. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, 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;76(2):232–247.
5. Approach to probiotics in pediatrics: the role of Lactobacillus rhamnosus GG. Arch Argent Pediatr 2022;120(1).
6. Marta S, Saad I, Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte.
7. Rosana Komatsu T, Carolina Alonso Buriti F, Marta Isay Saad S. Inovação, persistência e criatividade superando barreiras no desenvolvimento de alimentos probióticos. 2008;
8. Kataoka K. General feature of human intestinal microbiota The intestinal microbiota and its role in human health and disease. 2016;
9. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020;9.
10. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1128/MMBR>
11. Sanders ME. Overview of Functional Foods: Emphasis on Probiotic Bacteria. 1998;
12. Hardelid P, Dattani N, Cortina-Borja M, Gilbert R. Contribution of respiratory tract infections to child deaths: A data linkage study. BMC Public Health 2014;14(1).
13. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front Microbiol. 2015;6(OCT).
14. Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands. Infect Immun 2014;82(11):4596–4606.

15. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition* 2014;112(1):41–54.
16. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994.
17. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis* 2014;14(1).
18. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004;53(11):1602–1609.
19. Weid T Von der, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4+ T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor β and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(4):695–701.
20. Tang MLK. Probiotics and Prebiotics: Immunological and Clinical Effects in Allergic Disease. Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, 2009;
21. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal* 2015;8(1).
22. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(4):392–396.
23. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, Dib R El, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;
24. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, 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;76(2):232–247.
25. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473.
26. Moreira LR. Revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências [Homepage on the Internet]. 2014 [cited 2024 May 2]; Available from: https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf

27. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(4):392–396.
28. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on Acute Diarrhea in Healthy Infants [Homepage on the Internet]. 2004; Available from: <http://journals.lww.com/jpgn>
29. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115(1):5–9.
30. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szymański H, Szajewska H. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2016;35(2):142–145.
31. Hojsak I, Abdović S, Szajewska H, Milošević M, Krznarić Ž, Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125(5).
32. Chau K, Lau E, Greenberg S, et al. Probiotics for infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Journal of Pediatrics* 2015;166(1):74-78.e1.
33. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126(3).
34. Chen K, Zhang G, Xie H, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic – A randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes* 2021;12(6):531–540.
35. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children . *New England Journal of Medicine* 2018;379(21):2002–2014.
36. Khan NA, Munir SS. To Determine Outcome of Probiotics in Treatment of Acute Diarrhea in Children. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2021;15(8):1829–1831.
37. Mourey F, Sureja V, Kheni D, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Saccharomyces boulardii* in Infants and Children With Acute Diarrhea. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2020;39(11):E347–E351.
38. Aurea Casem RO. 70 *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled trial [Homepage on the Internet]. 2013; Available from: <http://www.randomizer.org>.

39. 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;28(1):154–161.
40. Sarlin S, Koskela U, Honkila M, et al. *Streptococcus salivarius* Probiotics to Prevent Acute Otitis Media in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(11):E2340608.
41. Mageswary MU, Ang XY, Lee BK, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* ProBio-M8 treated and prevented acute RTI, reduced antibiotic use and hospital stay in hospitalized young children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr* 2022;61(3):1679–1691.
42. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 2009;124(2).
43. Grüber C, Wendt M, Sulser C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;62(11):1270–1276.
44. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2006;155(6):1256–1261.
45. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: An update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):6–21.
46. Hernell O, West CE. Clinical effects of probiotics: Scientific evidence from a paediatric perspective. *British Journal of Nutrition* 2013;109(SUPPL. 2).
47. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armńska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Journal of Pediatrics* 2001;138(3):361–365.
48. Bruzzese E, Fedele MC, Bruzzese D, et al. Randomised clinical trial: a *Lactobacillus* GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(6):568–575.
49. Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of *lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2012;161(1).
50. Simionato LHV. Probióticos e prebióticos na cólica infantil: uma revisão sistemática. *Rev Ped SOPERJ* 2021;21(3).
51. Sung V, Amico FD', Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis [Homepage on the Internet]. 2018; Available from: www.aappublications.org/news

52. 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 (United States)*. 2017;96(51).
53. Skonieczna-żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, 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;9(4).
54. Nocerino R, Filippis F De, Cecere G, 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;51(1):110–120.
55. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: Double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* (Online) 2014;348.
56. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126(3).
57. Nation ML, Dunne EM, Joseph SJ, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation, and crying time in infant colic. *Sci Rep* 2017;7(1).
58. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150(6):1443-1455.e2.
59. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793–801.
60. 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;42(10):1149–1157.
61. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506.
62. Skovbjerg S, Roos K, Holm SE, et al. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Arch Dis Child* 2009;94(2):92–98.
63. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(9):1020–1023.

64. Taipale T, Pienihkkinen K, Isolauri E, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *British Journal of Nutrition* 2011;105(3):409–416.
65. D.J. Atherton, T. Bieber, F. Bonifaz, et al. Clinical and Laboratory Investigations Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis [Homepage on the Internet]. 1993; Available from: <http://karger.com/drm/article-pdf/186/1/23/2637778/000247298.pdf>
66. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7(SEP).
67. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2014;113(2):217–226.