

ABORL-CCF

GUIDELINE DE USO DE PROBIÓTICOS NA OTORRINOLARINGOLOGIA

DIRETORIA DA



Dr. André Alencar Araripe Nunes
PRESIDENTE

Dr. Cosme Moura Ferreira das Chagas
ASSESSOR

Dr. Arthur Menino Castilho
1º VICE-PRESIDENTE

Dr. Danilo Anunciatto Sguillar
ASSESSOR

Dra. Melissa Ameloti Gomes Avelino
2º VICE-PRESIDENTE

Dr. Edson Ibrahim Mitre
ASSESSOR

Dra. Roberta Boeck Noer Pilla
SECRETÁRIA GERAL

Dr. Fabio Brodskyn
ASSESSOR

Dr. Marcio Cavalcante Salmito
TESOUREIRO

Dr. Fernando de Andrade Balsalobre
ASSESSOR

Dr. Iulo Baraúna Filho
TESOUREIRO ADJUNTO

Dr. Helissandro Andrade Coelho
ASSESSOR

Dr. Vagner Rodrigues
SECRETÁRIO ADJUNTO

Dr. Joel Lavinsky
ASSESSOR

Dr. Luciano Gregório
SECRETÁRIO COMUNICAÇÃO E MKT

Dra. Marcia Cristina de Paula Gomes
ASSESSOR

Dra. Sandra Bastos
SECRETÁRIA ADJ. COMUNICAÇÃO E MKT

Dr. Otavio Bejzman Piltcher
ASSESSOR

Dr. Alexandre Cury Martins
ASSESSOR

Dra. Tatiana Bragança de Azevedo Della Giustina
ASSESSOR

GUIDELINE DE USO DE PROBIÓTICOS NA OTORRINOLARINGOLOGIA

Autores:

Fabrizio Ricci Romano

Doutor em Ciências pela FMUSP. Pós-doutorado em otorrinolaringologia pela FMRP-USP

Ali Mahmoud

Chefe do Ambulatório de estomatologia da Disciplina de otorrinolaringologia do HCFMUSP

Flavio Massao Mizoguchi

Membro do Departamento de Alergia da ABORL-CCF. Preceptor de programa *fellowship* no Centro de Rinite e Alergia do Hospital IPO-PR

Shirley Pignatari

Professora Adjunta do Departamento de ORLCCP Unifesp (Universidade Federal de São Paulo) EPM (Paulista de Medicina)

Introdução

O microbioma das vias aéreas superiores e do trato gastrointestinal desempenha um papel determinante na homeostase imunológica e na manutenção das barreiras defensivas contra patógenos oportunistas. Na prática otorrinolaringológica, a prescrição de antibióticos de amplo espectro para o tratamento de afecções comuns – como otites médias, rinosinusites e faringotonsilites – é uma conduta frequente e consolidada. No entanto, o impacto colateral desses fármacos sobre a diversidade microbiana, fenômeno conhecido como disbiose, impõe desafios clínicos significativos, incluindo a redução da resiliência das mucosas e o surgimento de resistências bacterianas¹. A importância do uso de probióticos neste contexto se fundamenta na necessidade de mitigar os efeitos adversos da antibioticoterapia sistêmica. A literatura demonstra que a disbiose induzida por antimicrobianos pode persistir por meses ou até anos, resultando em uma maior suscetibilidade a infecções oportunistas, como a diarreia por *Clostridioides difficile*, e a quadros alérgicos². Ao restaurar a eubiose através da introdução de microrganismos vivos com benefícios comprovados, o médico não apenas trata a complicação gastrointestinal imediata, mas preserva a integridade funcional do sistema imune do hospedeiro. Especificamente na área otorrinolaringológica, a modulação da microbiota via «eixo intestino-pulmão» e a interferência bacteriana local se apresentam como estratégias promissoras. A colonização por cepas benéficas atua na prevenção da migração de patógenos para a orelha média e na redução da gravidade de infecções respiratórias recorrentes, especialmente na população pediátrica. Além disso, o potencial imunomodulador dos probióticos em doenças alérgicas, como a rinite, oferece uma via adjuvante para reduzir a dependência de ciclos repetidos de medicação sintomática e antibióticos. Este *guideline* visa sistematizar o conhecimento atual sobre o uso de probióticos em otorrinolaringologia, oferecendo ao especialista uma ferramenta prática para a tomada de decisão baseada em evidências. Através da análise de cepas, dosagens e indicações específicas, se busca otimizar os desfechos clínicos e promover uma abordagem terapêutica que considere a saúde sistêmica e a preservação do microbioma humano a longo prazo.

Histórico

A história moderna dos probióticos remonta ao início do século XX com a observação empírica do benefício de alimentos fermentados na saúde gastrointestinal. Desde então, o uso de probióticos representa uma ciência em contínuo desenvolvimento com múltiplas aplicações terapêuticas^{1,3}. Na história antiga, Hipócrates já dizia que a morte reside nos intestinos e, no século IV d.C., em um manual chinês sobre o

tratamento de intoxicação alimentar, há a descrição de transplante fecal para cura de diarreia³. As primeiras descrições científicas sobre os probióticos datam de 1907 por Elie Metchnikoff, cientista que associou a longevidade de populações na Bulgária ao consumo regular de iogurte e outros produtos lácteos fermentados^{1,3}. Este cientista sugeriu que os lactobacilos poderiam neutralizar os efeitos de putrefação gastrointestinal que contribuíam para doenças e para o envelhecimento³. Ele considerou os lactobacilos como “probióticos”, do grego *probios*, que significa “pró-vida”¹. Os probióticos se tornaram disponíveis comercialmente nos anos 1930, em paralelo ao desenvolvimento de técnicas de conservação de alimentos, identificação de microrganismos e das interações entre a microbiota e a saúde do hospedeiro^{4,5}. Este termo, probiótico, foi consolidado por Kollath nos anos 1950¹. Na otorrinolaringologia, os probióticos vêm sendo estudados desde os anos 2000 com interesse crescente no tratamento e prevenção das infecções das cavidades nasossinais e auditivas, com aplicações específicas em sinusite crônica, otite média e rinite alérgica^{6,7,8}. Estudos focados na prevenção de infecções agudas das vias aéreas superiores e otite média em crianças têm trazido dados importantes para a área^{2,9,10}. Apesar de resultados promissores, mais estudos ainda são necessários para otimizar o tratamento das infecções otorrinolaringológicas em aspectos como: modo de uso, duração do tratamento e a avaliação da relação específica entre a doença e a bactéria probiótica^{6,8,11,12}.

Conceitos

O termo probiótico foi definido em 2001 por um painel de especialistas da FAO (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação) e da OMS (Organização Mundial da Saúde). Em 2013, a ISAPP (Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos) reuniu um novo painel de especialistas para revisar o campo dos probióticos e a literatura disponível. O resultado foi uma declaração de consenso que reafirmou a seguinte definição: “Microrganismos vivos que, quando

administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”¹³. Alguns alimentos fermentados contêm microrganismos vivos; entretanto, não há comprovação consistente de benefício clínico. Com isso, foi recomendado que esses alimentos sejam melhor descritos como “contendo culturas vivas e ativas”, mas não devem ser chamados de probióticos¹³. Portanto, o termo “probiótico” deve ser reservado para microrganismos vivos que demonstraram, em estudos controlados em humanos, conferir um benefício à saúde¹⁴. Não confundir com prebiótico, que são ingredientes não digeríveis pelo hospedeiro e que proporcionam benefícios à saúde do consumidor por meio de uma influência positiva sobre a microbiota intestinal¹⁴.

Opções disponíveis no Brasil

No Brasil, os principais probióticos disponíveis em farmácias são indicados para o equilíbrio da flora intestinal, tratamento de diarreias, melhora da imunidade e manejo de sintomas de desconforto abdominal. Alguns entre os mais comumente utilizados incluem:

- **Enterogermina (Opella):** contém esporos de *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T), e suas apresentações incluem flaconetes; Enterogermina Tradicional (2 bilhões de esporos), Enterogermina Plus (4 bilhões de esporos) e a versão em sachês (5 bilhões de esporos).
- **Floratil (Biocodex):** contém células de levedura *Saccharomyces boulardii*, em cápsulas ou sachês.
- **Probiatop / Probiatop DA+ / Probiatop Invictus (Farmoquímica):** contém associações de lactobacilos e bifidobactérias, em sachês ou comprimidos.
- **Simbioflora / Simbioflora Multi (Farmoquímica):** são simbióticos (mistura de probióticos e prebióticos). *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium lactis* e Fruto-oligossacarídeos. Apresentados em pó (sachês). Colidis (Aché): contém *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (10⁸ UFC). Apresentação em gotas.
- **Repoflor (EMS-Legrand):** contém *Saccharomyces boulardii* para reposição da flora.

- **ProVance (Aché):** contém *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 (10^8 UFC). Apresentação em gotas, sachês e comprimidos mastigáveis.
- **Bifilac (Mantecorp):** composto por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Apresentação em cápsulas e em pó.
- **Simfort (Vitafor):** contém um pool de cepas, 5 bilhões de bactérias vivas (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*). Apresentação em sachês.
- **Culturelle (Telleria):** *Lactobacillus rhamnosus* GG.
- **Microbix (Apsen):** *Bacillus subtilis* HU58.

Probióticos e imunidade

Evidências de que a microbiota influencia o sistema imune: lições de estudos com animais germ-free

O uso de animais livres de germes (*germ-free*, GF) permitiu o desenvolvimento do conceito de que a microbiota influencia o sistema imunológico¹⁵. As primeiras comparações entre roedores *germ-free* e animais colonizados por microbiota revelaram diferenças fisiológicas importantes como consequência da ausência das funções digestivas da microbiota, incluindo aumento do ceco (principalmente devido ao acúmulo de muco não degradado) e redução da motilidade gastrointestinal. Além disso, roedores *germ-free* apresentam alterações na morfologia do epitélio intestinal, incluindo vilosidades mais longas, criptas mais curtas e redução de peptídeos antimicrobianos. Mais relevante ainda, a ausência de microbiota comensal tem efeitos profundos no desenvolvimento estrutural e funcional do sistema imunológico, incluindo defeitos em tecidos linfóides do baço, timo e linfonodos. Essas alterações são mais evidentes nas interfaces mucosas, sugerindo que a interação com microrganismos modula diretamente o desenvolvimento do sistema imune associado ao intestino (GALT). Por exemplo, folículos linfóides isolados (ILFs) são mínimos na ausência de microbiota no intestino delgado, e as placas de Peyer e linfonodos mesentéricos são menores em animais GF.

Eixo intestino-pulmão

Os probióticos podem desencadear efeitos sistêmicos a partir do trato gastrointestinal, através do “eixo intestino-pulmão”, modulando o sistema imune da mucosa. Os probióticos são captados por células M ou por macrófagos CX3CR1+ localizados no epitélio intestinal e, em seguida, transferidos para células dendríticas (DCs) no tecido subepitelial, que influencia as respostas subsequentes das células T e B nas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos. As células T e B também podem entrar na circulação e migrar para locais extraintestinais, como o trato respiratório¹⁶ (Figura 1).

Além disso, os probióticos podem apresentar efeitos antivirais por meio da interação direta com os vírus ou da geração de metabólitos antivirais, enquanto estimulam a resposta do sistema imunológico do hospedeiro. O tecido linfóide associado ao intestino (GALT) é uma parte vital do sistema imunológico periférico¹⁷ que abriga cerca de 80% das células imunes ativas. Os probióticos têm o potencial de aumentar a imunidade sistêmica, modulando a resposta do GALT^{18,19} (Figuras 2 e 3).

O mecanismo subjacente à intervenção dos probióticos nas infecções do trato respiratório em crianças. (GALTs, tecido linfóide associado ao intestino; PRR, receptores de reconhecimento de padrões: MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; GPCRs, receptores acoplados à proteína G, HDAC, desacetilases de histona; SCFA, ácidos graxos de cadeia curta; TLRs, receptores do tipo Toll; Ag, antígeno; EPS, exopolissacarídeos).

Perturbações na microbiota nos primeiros anos de vida e sua relação com doenças humanas. Crianças expostas a ambientes agrícolas apresentam menor risco de desenvolver doenças alérgicas, possivelmente por meio de mecanismos que envolvem a enzima modificadora de ubiquitina A20¹⁵. De maneira oposta, a exposição a antibióticos está associada a alterações persistentes na composição microbiana em estudos realizados em adultos humanos que podem potencialmente se aplicar aos primeiros períodos da vida. Como exemplo, o uso de antibióticos nos primeiros 6 meses de vida está associado a uma maior

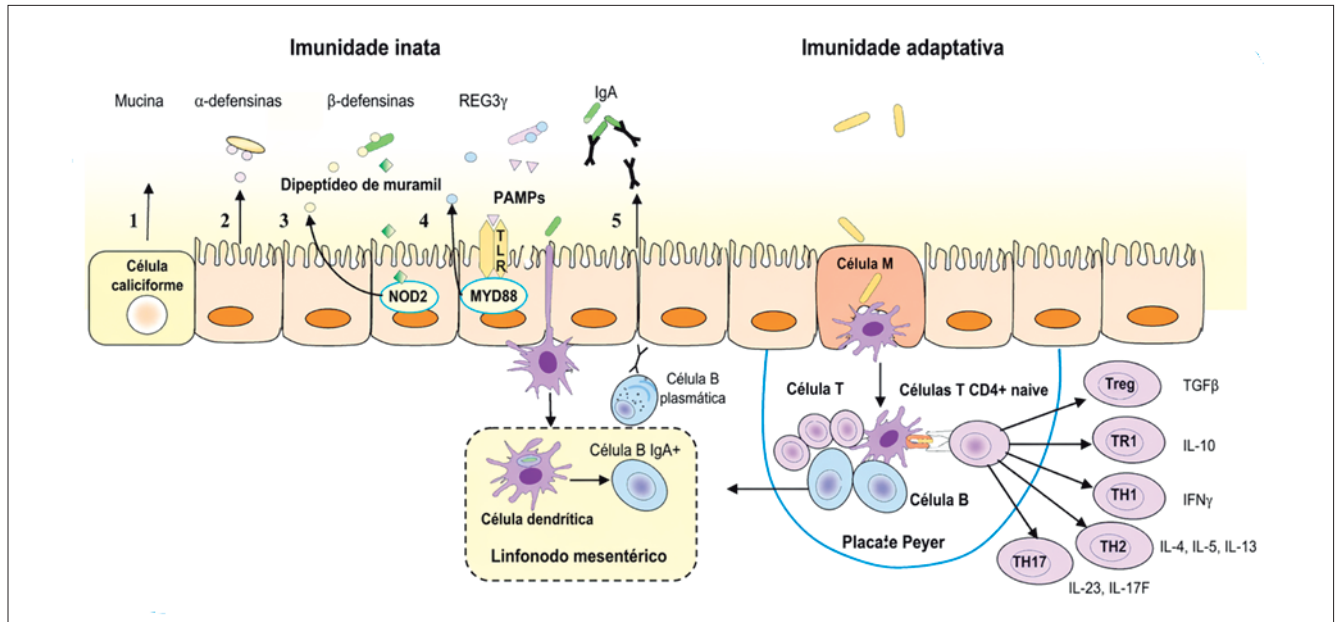


Figura 1. Mecanismos imunológicos. Imunidade inata: glicoproteínas mucinas das células caliciformes formam uma camada sobre o epitélio para restringir a adesão bacteriana; expressão constitutiva de α-defensinas pelas células epiteliais sem sinal microbiano; Expressão de β-defensina por muramila dipeptídeo de bactérias Gram-positivas mediada pela proteína 2 contendo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos citosólicos (NOD2); lectina do tipo C proteína 3γ derivada de ilhotas regeneradoras (REG3γ) via padrões moleculares associados a microrganismos (MAMP) ativa receptores toll-like (TLRs) recrutando a proteína adaptadora citosólica de diferenciação mieloide primária proteína 88 de resposta para restringir a penetração bacteriana através da camada epitelial; células dendríticas (DCs) localizadas abaixo do epitélio¹⁶.

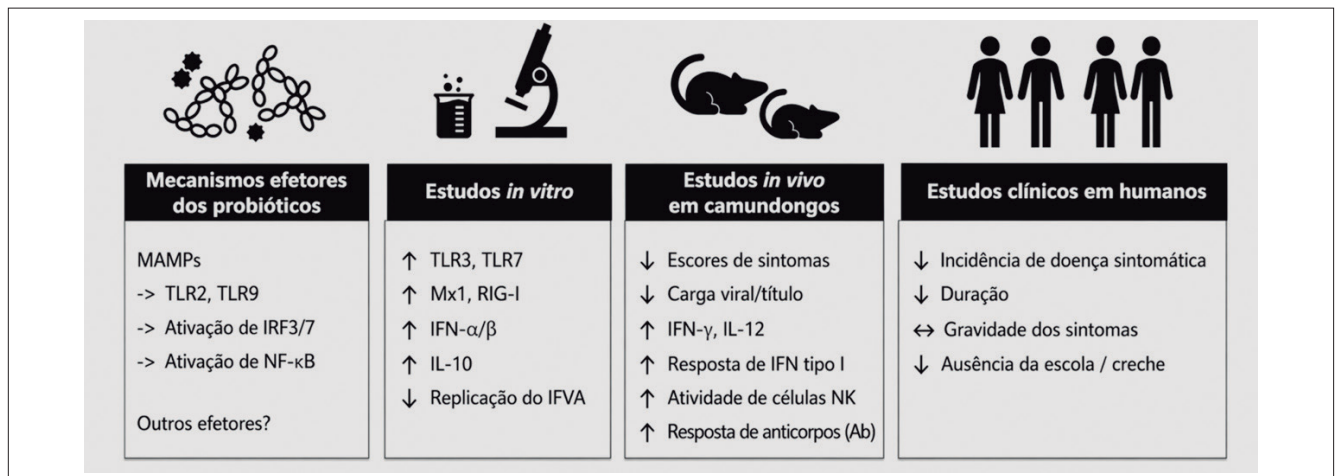


Figura 2. Adaptado de Hill et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. Resumo dos mecanismos efetores dos probióticos e das evidências clínicas em infecções virais do trato respiratório. Ab: anticorpos; IFN: interferon; IFVA vírus influenza A; IL: interleucina, IRF: fator regulador de interferon; NF-κB: fator nuclear Kappa B; MAMPs: padrões moleculares associados a microrganismos; Mx: proteína de resistência a mixovírus; NK: células natural killer; RIG: gene induzido por ácido retinóico; TLR: receptor Toll-Like.

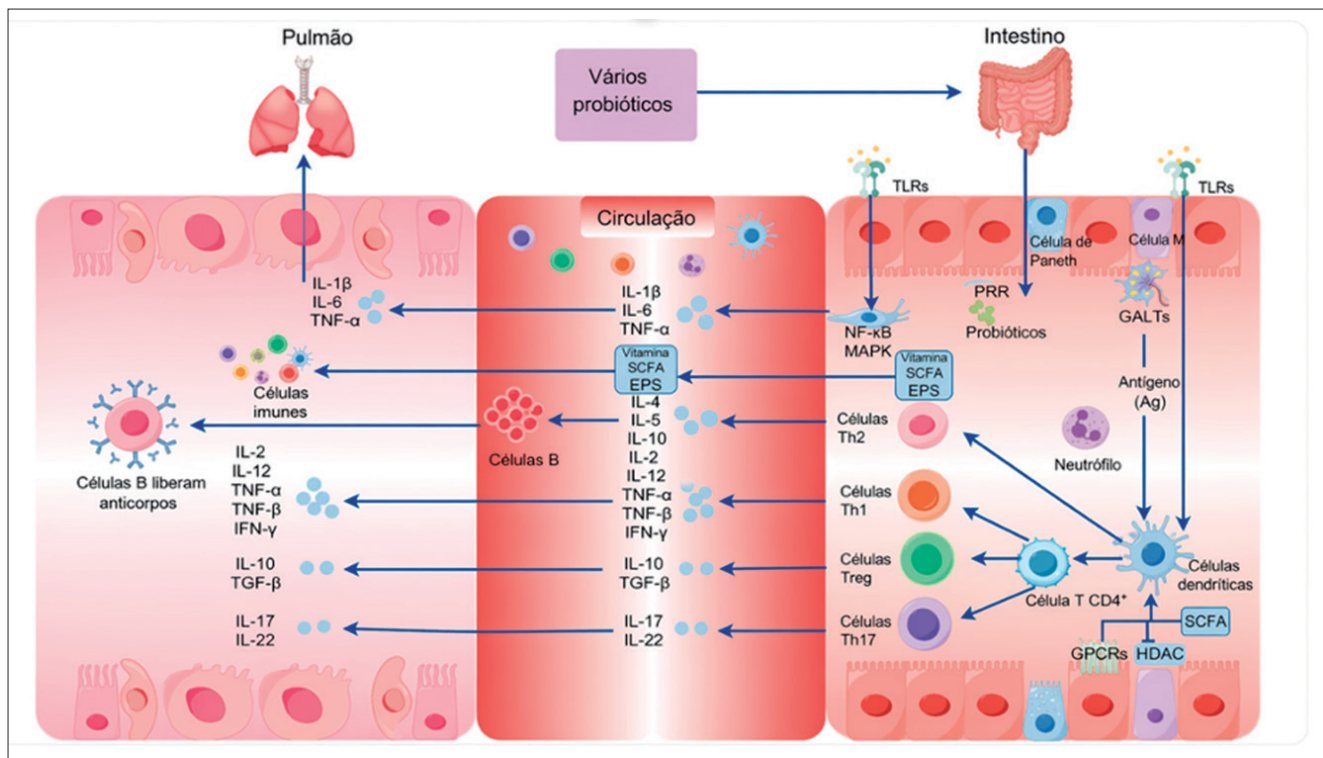


Figura 3. Adaptado de: Zhang Y, Xu Y, Hu L, Wang X. *Advancements related to probiotics for preventing and treating recurrent respiratory tract infections in children.* *Front Pediatr.* 2025;13:1508613. doi:10.3389/fped.2025.1508613.⁽¹⁸⁾ O mecanismo subjacente à intervenção dos probióticos nas infecções do trato respiratório em crianças. (GALTs, tecido linfoide associado ao intestino; PRR, receptores de reconhecimento de padrões; MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; GPCRs, receptores acoplados à proteína G; HDAC, desacetilases de histona; SCFA, ácidos graxos de cadeia curta; TLRs, receptores do tipo Toll; Ag, antígeno; EPS, exopolissacarídeos).

suscetibilidade a alergias e asma aos 6 anos de idade. O uso de antibióticos durante o primeiro ano de vida também está associado ao desenvolvimento de sibilos e eczema aos 8 anos de idade.

Indicações

O papel dos probióticos nas diarreias associadas à antibioticoterapia

As doenças respiratórias otorrinolaringológicas estão entre as principais razões para a utilização de antibióticos no mundo todo¹⁹. A prescrição de antibióticos para o tratamento dessas afecções é uma conduta frequente entre profissionais médicos e respaldada por inúmeros *guidelines* e consensos; entretanto, nem sempre os efeitos colaterais decorrentes dessa prática recebem a atenção

merecida, especialmente no que se refere ao seu impacto sobre o microbioma humano. A contribuição dos antibióticos na medicina é inegável, atuando contra microorganismos patogênicos e aumentando as taxas de sobrevivência humana e diminuindo a morbidade relacionada a várias doenças²⁰. Entretanto, pesquisas recentes têm salientado a importância do seu potencial efeito sobre o microbioma intestinal, particularmente no fenômeno da disbiose intestinal²¹.

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos cruciais para a saúde como um todo, é altamente sensível a distúrbios do seu delicado equilíbrio. Vários fatores ambientais como dieta e medicamentos, podem influenciar a composição dessa microbiota²², e o uso de antibióticos em particular, pode levar a profundas alterações, perturbando esse

equilíbrio e comprometendo a sua homeostasia²³. É importante saber que embora a microbiota possa se recuperar parcialmente, o uso repetido ou prolongado de antibióticos pode causar alterações persistentes (meses e até anos). Estudos recentes mostram que, embora a diversidade bacteriana possa parecer se recuperar em algumas semanas ou meses (1 a 2 meses), a composição específica da microbiota pode levar de 6 meses a vários anos para retornar ao seu estado original, especialmente após tratamentos repetidos ou de amplo espectro. Frequentemente, a microbiota não retorna exatamente à sua composição original, e algumas espécies bacterianas benéficas podem desaparecer completamente e não ser restabelecidas, deixando um rastro duradouro do uso de antibióticos. Além disso, cada ciclo adicional de antibióticos acentua a perda de diversidade microbiana. Uma menor diversidade está associada a um aumento na suscetibilidade a infecções oportunistas, como o *Clostridioides difficile*, causador de diarreia grave, de difícil tratamento, infecções fúngicas (candidíase) e doenças inflamatórias intestinais. Não menos importante, o uso frequente ou prolongado de antimicrobianos favorece o surgimento de bactérias resistentes, que podem persistir no intestino por longo prazo^{24,25}.

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo, e não infrequentemente resultam em uma variedade de sintomas que incluem principalmente a diarreia. Acredita-se que diarreia ocorra entre 7% e 33% dos adultos e 66 a 80% em pacientes pediátricos (mediana de 22%) que tomam antibióticos. Várias classes de antibióticos podem danificar a homeostase metabólica alterando o nível de metabólitos intestinais, incluindo aminoácidos, ácidos biliares, glicose e ácidos graxos de cadeia curta, por meio da alteração da abundância de bactérias metabolicamente ativas. A diarreia associada a antibióticos não é apenas um problema clínico, mas também um marcador de disbiose; há um corpo crescente de evidências que mostra que a administração oportuna (no início do tratamento antibiótico ou dentro de 48 horas) de um probiótico

adequadamente dosado, clinicamente validado e baseado em evidências pode ajudar a prevenir ou resolver diarreia e disbiose associadas a antibióticos e promover o retorno a um estado resiliente pré-antibiótico²⁶. O *Clostridioides difficile* é a causa mais importante da diarreia associada a antibióticos (DCDA) e pode estar relacionado a vários grupos de antimicrobianos, como as cefalosporinas de 2ª, 3ª e 4ª geração, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas, além das penicilinas²⁷. O *Clostridioides difficile* é conhecido há quase 100 anos, mas a sua patogênese relacionada ao uso de antibióticos, particularmente sua relação com a colite pseudomembranosa, passou a ser reconhecida na década de 70, quando os antibióticos de amplo espectro passaram a ser mais utilizados²⁸. Trata-se de uma bactéria anaeróbica Gram negativa produtora de toxinas e com habilidade de formar esporos, necessitando de condições específicas que favoreçam seu desenvolvimento, como pacientes em ambientes hospitalares²⁹. Acredita-se que cerca de 15 a 30% das diarreias associadas ao uso de antibióticos seja causada por esse microorganismo, que é considerado o principal causador de colite associada a antibióticos³⁰.

Papel dos probióticos no uso de antibióticos

Meta-análises indicam que probióticos podem reduzir a incidência de diarreia em cerca de 38% a 51% dos pacientes em uso de antibióticos³¹. Uma revisão sistemática publicada em 2022 avaliou se a associação de probióticos é capaz de reverter as alterações da diversidade e composição da flora intestinal comumente provocadas e observadas em pacientes adultos em uso de antibióticos. A pesquisa incluiu 29 estudos randomizados que avaliaram o efeito dos antibióticos, probióticos e antibióticos associados a probióticos que atenderam aos critérios de inclusão. Apesar da falta de padronização dos protocolos para analisar a composição microbiana intestinal e da ampla variedade de antibióticos/probióticos utilizados que dificultaram a interpretação dos dados, a coadministração de probióticos aos antibióticos pareceu impedir alguma, mas não toda

alteração da diversidade e composição microbiana intestinal induzida pelos antibióticos, incluindo a restauração de bactérias relacionadas à saúde, como *Faecalibacterium prausnitzii*. Os resultados sugerem que a adição de probióticos às intervenções antibióticas possa preservar uma diversidade alfa e amenizar as alterações na composição microbiana intestinal causadas pelo tratamento com antimicrobianos³². Uma revisão sistemática de 2025, avaliando o uso preventivo de probióticos contra diarreia especificamente por *C. difficile* (CDAD) em adultos e crianças, conclui que embora as diferenças nos resultados não sejam grandes, as evidências atualmente disponíveis sugerem que probióticos podem ser eficazes para sua prevenção, sugerindo que, para cada 65 pessoas tomando probióticos, pelo menos um caso de CDAD possa ser prevenido. Além disso, os autores observaram menos eventos adversos no grupo que utilizou probióticos, e concluíram que o uso de probióticos de curto prazo pode ter benefício e provavelmente não está associado a efeitos adversos quando usado em populações de pacientes não imunocomprometidos que recebem antibióticos sistêmicos. Também chamam a atenção para a necessidade de grandes ensaios comparando o uso de probióticos com placebo em pessoas com baixo risco basal de CDAD.

Embora as pesquisas existentes sugiram um potencial benefício dos probióticos para regular o microbioma intestinal, aliviar a inflamação intestinal e melhorar condições associadas ao uso de antibióticos, a maioria dos autores concorda que são necessários mais ensaios clínicos em larga escala, multicêntricos, controlados e randomizados para estabelecer a eficácia de probióticos específicos nesses contextos³³. Muito embora, o potencial benefício dos probióticos sobre o tratamento e prevenção específica da DCDA ainda não esteja totalmente esclarecido, os estudos e revisões mais recentes tem mostrado resultados positivos dos probióticos no controle das diarreias induzidas por antibióticos tanto em crianças quanto em adultos, sendo portanto seu uso recomendado como opção adjuvante.

Probióticos com maior evidência clínica na prevenção de diarreia associada a antibióticos

Entre os principais probióticos usados em associação com antibióticos para prevenir a diarreia associada a antibióticos (DAA) e restaurar a flora intestinal, com base em evidências clínicas, incluem-se^{34,35,36,37,38,39,40}:

- ***Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T):** Uma bactéria formadora de esporos conhecida por sua resistência ambiental a condições hostis como acidez e calor e resistente a muitos antibióticos, tornando-a altamente eficaz para uso associado a antibióticos.
- ***Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745):** Uma cepa de levedura, naturalmente resistente a antibióticos, permitindo que seja tomada concomitantemente.
- ***Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG):** Uma das bactérias mais estudadas para prevenir diarreia durante o uso de antibióticos particularmente na DAA pediátrica.
- ***Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12:** Conhecida por reduzir alterações funcionais induzidas por antibióticos no microbioma e estimular a saúde intestinal.
- ***Lactobacillus acidophilus* (especificamente NCFM ou CL1285):** Uma bactéria do ácido láctico, utilizada para potencializar a barreira intestinal, embora deva ser espaçada em relação às doses de antibióticos.

Misturas de múltiplas cepas: Combinações de espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são frequentemente usadas para suporte intestinal.

Recomendações gerais para uso de probióticos associados a antibióticos:⁴⁰

- **Posologia:** os probióticos bacterianos de uma forma geral devem ser ingeridos de 2 a 3 horas em relação às doses de antibiótico para garantir a viabilidade, enquanto as leveduras podem ser consumidas mais próximo ou ao mesmo tempo.
- **Dosagem:** probióticos de alta dose se mostraram mais eficazes do que opções de baixa dosagem.
- **Duração:** recomenda-se o uso de probióticos durante o ciclo dos antibióticos e por pelo menos 1-2 semanas depois de terminado o tratamento antibiótico.

Conclusão parcial (diarreia e antibióticos)

“As pesquisas ainda heterogêneas impedem uma conclusão definitiva sobre a eficácia de probióticos específicos na restauração de microbiomas expostos a antibióticos. Entretanto, os resultados dos estudos clínicos bem conduzidos disponíveis permitem concluir que os probióticos tem se mostrado seguros e apresentam benefício relevante na prevenção e redução dos sintomas gastrointestinais associados ao uso de antibióticos tanto em crianças quanto em adultos. Para uma compreensão mais clara, as pesquisas futuras devem ser mais padronizadas e de longo prazo, empregando métodos como sequenciamento genético e sequenciamento metagenômico e tentar definir o que constitui um microbioma saudável. Estudos com populações maiores e diversas permitirão maior generalização de condutas. Além disso, vincular mudanças no microbioma a desfechos clínicos específicos será essencial para orientar futuras tomadas de decisões”.

Probióticos e infecções respiratórias

Diversos estudos demonstraram que os probióticos exercem uma influência favorável na redução da incidência de infecções respiratórias recorrentes e no alívio dos sintomas, modulando a microbiota intestinal, melhorando a funcionalidade do sistema imunológico, atenuando a resposta inflamatória e por meio de outros mecanismos subjacentes. Em termos de prevenção, múltiplos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado consistentemente a eficácia significativa da suplementação com cepas específicas de probióticos na redução da incidência e duração de infecções respiratórias recorrentes em crianças¹⁶. Os probióticos, ao modularem o sistema imunológico tanto inato quanto adaptativo, melhoram a capacidade de defesa até mesmo contra vírus⁶.

Múltiplos estudos demonstraram uma correlação direta entre a disbiose intestinal e o comprometimento da integridade da barreira mucosa intestinal, resultando em maior suscetibilidade a infecções

pulmonares, pois a microbiota saudável melhora a imunidade local no intestino e sistemicamente¹⁴. Um dado interessante: “evidências histoembriológicas confirmam que tanto o intestino quanto parte do trato respiratório se originam de um tecido embrionário comum conhecido como intestino anterior”, o que pode fundamentar a conexão imunológica do “eixo intestino-pulmão”¹⁶. Baseado nisso, um uso clínico dedutível seria nas crianças com escolaridade precoce com infecções recorrentes de vias aéreas e/ou uso frequente de antibióticos evoluindo para disbiose e consequentemente prejuízo imunológico, como explicado no guia prático da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2025¹⁹ (Figura 4).

Em estudo realizado com 40 crianças em uso de esporos de *B. clausii* (O/C, N/R, SIN, T) e 40 crianças controladas por placebo para avaliar a eficácia dos esporos na prevenção de infecções respiratórias recorrentes em crianças, se constatou a redução de duração e severidade das infecções⁴². Além disso, se verificou que os probióticos reduzem eficazmente a frequência do uso de antibióticos, mitigando assim os riscos associados a reações adversas e resistência. O mecanismo de ação dos esporos *B. clausii* (O/C, N/R, SIN, T) está apresentado na Figura 5.

No que diz respeito ao tratamento, embora as evidências disponíveis não sejam tão robustas quanto as dos estudos de prevenção, pesquisas preliminares sugerem que os probióticos podem acelerar a recuperação de infecções respiratórias, fortalecendo a função imunológica do hospedeiro. Contudo, é importante ressaltar que existe uma variação considerável na eficácia de diferentes cepas e combinações, o que exige mais pesquisas de alta qualidade para determinar as opções de tratamento ideais¹⁶. São necessárias mais pesquisas sobre aspectos como dosagem ideal, duração do tratamento, seleção da cepa e adequação para populações pediátricas específicas¹⁶.

Devido à variação entre os estudos disponíveis, incluindo a heterogeneidade das cepas, da dosagem, da matriz, da via de administração, da indicação, bem como do protocolo de pesquisa, não foi possível chegar a um consenso amplo sobre o uso de probióticos⁹. Há

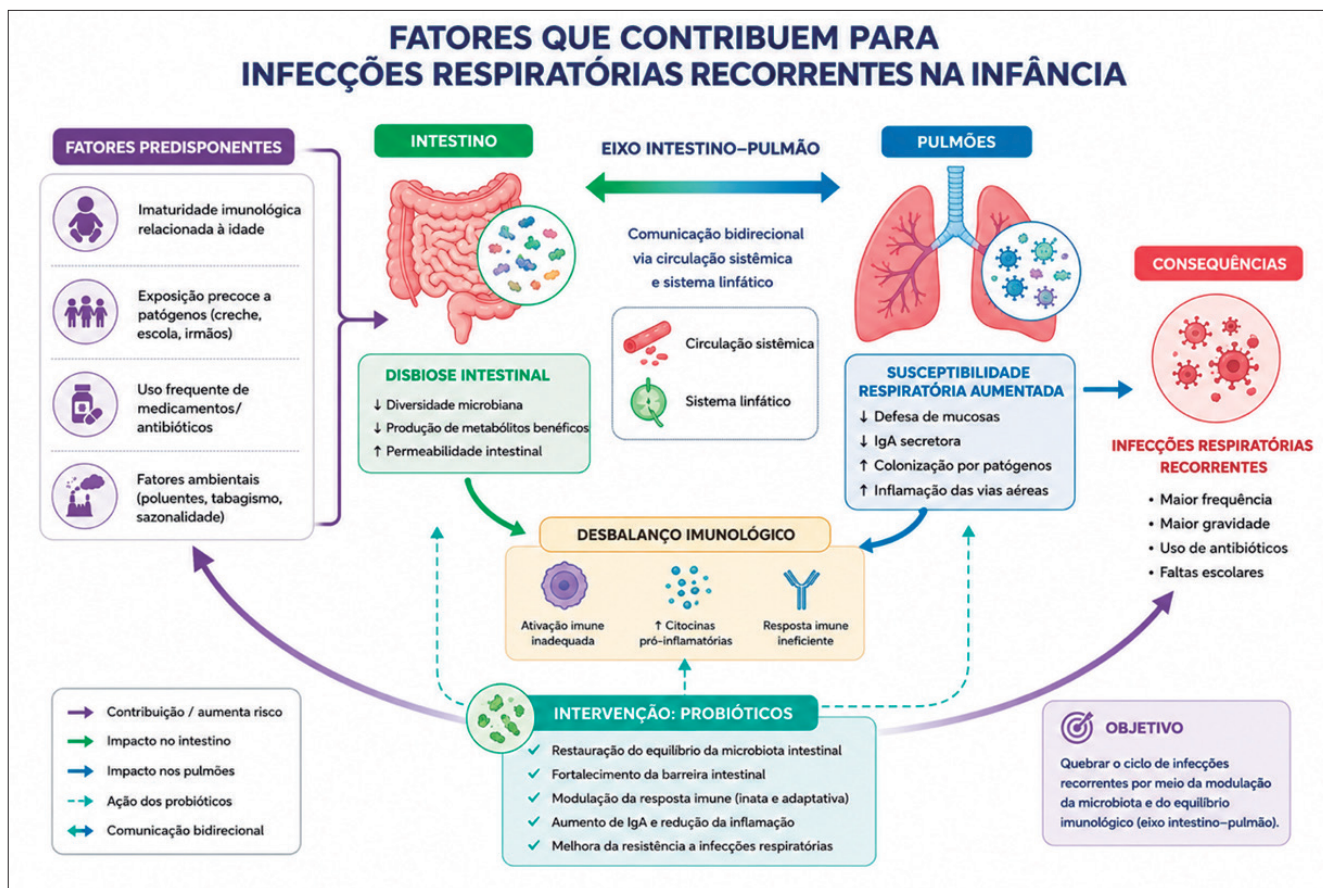


Figura 4. Fatores que contribuem para infecções respiratórias recorrentes na infância¹⁹.

evidências substanciais que sugerem que a eficácia dos probióticos é específica em relação à cepa e à doença⁴³.

Em conclusão, pela sua segurança e provável benefício, principalmente em pacientes com infecções respiratórias recorrentes, o uso de probióticos está indicado como opção adjuvante de tratamento.

Doenças alérgicas

Nos últimos anos, se tem dado mais atenção à microbiota intestinal e sua influência na sensibilização e nas origens das doenças alérgicas, visto que ela pode modular respostas imunológicas sistêmicas e

inflamatórias. A hipótese da microbiota intestinal foi proposta para explicar a crescente incidência de distúrbios alérgicos⁴⁴. Eles têm sido propostos como imunomoduladores da resposta alérgica, afetando a fagocitose e a produção de citocinas pró-inflamatórias, e, portanto, estão sendo defendidos como intervenções terapêuticas e preventivas para doenças alérgicas⁴⁴ (Figuras 6 e 7).

Rinite alérgica

Houve avanços promissores no uso de probióticos como tratamento adjuvante na rinite alérgica. Diversas revisões sistemáticas e meta-análises demonstraram os efeitos benéficos dos probióticos na melhora dos

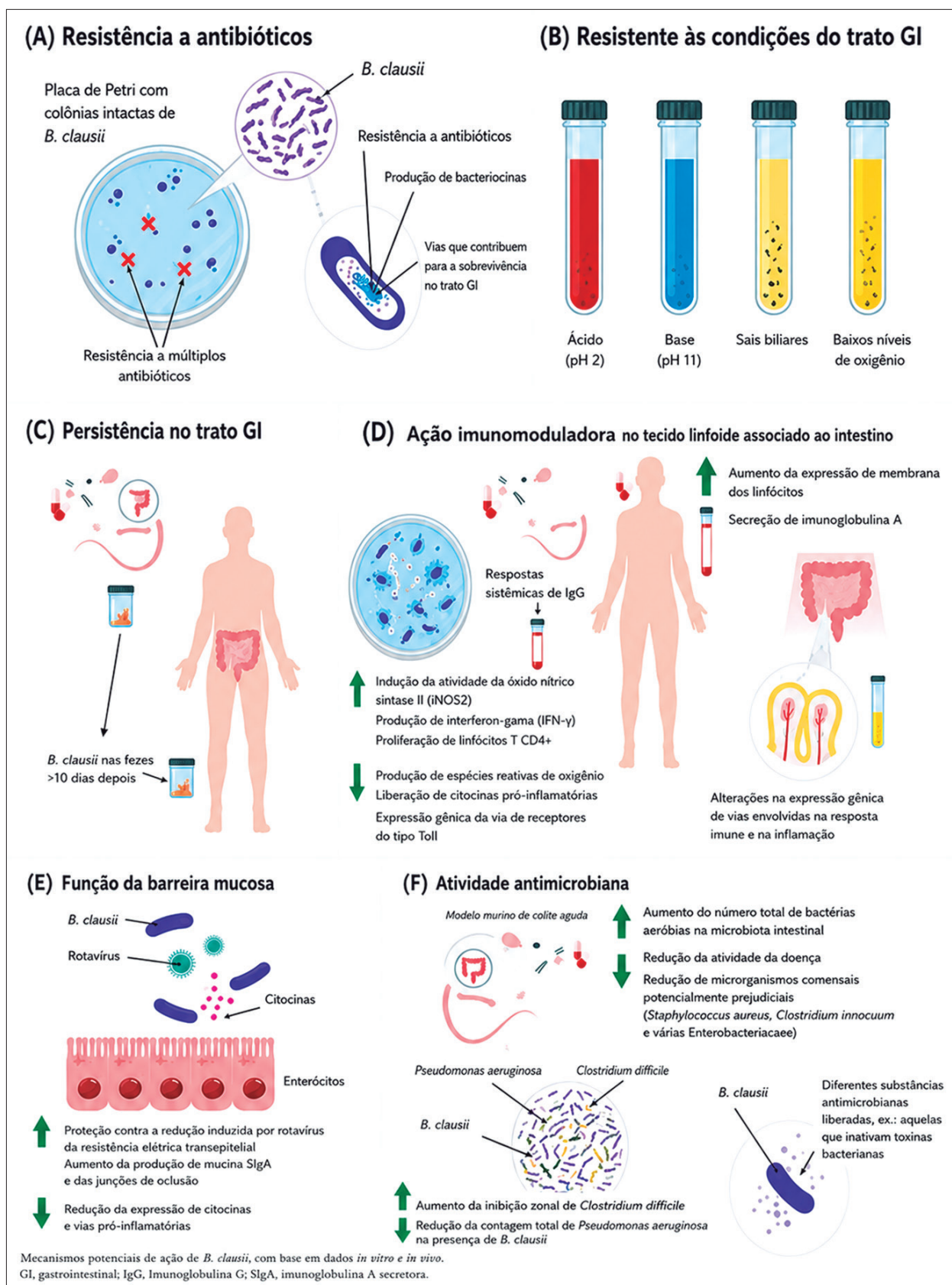


Figura 5. Mecanismos potenciais de ação de *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T), com base em dados *in vitro* e *in vivo*. Adaptado de Coccorullo et al., Adv Ther, 2022.⁽⁴⁸⁾

Uso de probióticos na asma alérgica e na rinite alérgica.

Tipo de doenças	Probióticos	
	Probióticos únicos	Probióticos em combinação
Asma alérgica	<i>Lactobacillus paracasei</i> L9 <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V <i>Bifidobacterium longum</i> 7952 <i>Bifidobacterium longum</i> 51A	<i>Lactobacillus plantarum</i> GREEN CROSS Wellbeing 1001, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GCWB1085, e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GCWB 1156
	<i>Feacalibacterium prausnitzii</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i> LK001, <i>Lactobacillus salivarius</i> LK002, <i>Lactobacillus johnsonii</i> LK003, <i>Lactobacillus paracasei</i> LK004, <i>Lactobacillus reuteri</i> LK005, e <i>Bifidobacterium animalis</i> LK011
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium shortum</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> CJLP133 ou CJLP243	
Rinite alérgica	<i>Clostridium butyricum</i> CGMCC0313-1	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536, <i>Bifidobacterium infantis</i> M-63, <i>Bifidobacterium shortum</i> M-16V
	<i>Bifidobacterium longum</i> IM55 <i>Lactobacillus plantarum</i> IM55 <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Lactobacillus garciae</i> KS-13, <i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1 e <i>Bifidobacterium longum</i> MM-2

Figura 6. Uso de probióticos na asma alérgica e na rinite alérgica. Adaptado de Huang J, et al. *Front. Nutr.*, 21 February 2022.

sintomas e da qualidade de vida em pacientes com rinite alérgica. No entanto, as evidências atuais ainda são limitadas devido à heterogeneidade dos estudos⁴⁴.

Outro grupo de pesquisa avaliou o efeito da suplementação com *L. rhamnosus* GG e vitamina D na eficácia da imunoterapia sublingual específica para gramíneas (SLIT) em crianças. Eles relataram uma diminuição na pontuação de sintomas e medicação em todos os grupos tratados com SLIT, mas um aumento significativo nas células CD4+, CD25+ e Fox3+ nas crianças que receberam SLIT com *L. rhamnosus* GG, o que corresponde a uma melhor resposta imunológica⁴⁴.

Em crianças com rinite alérgica, a administração de *B. clausii* (O/C, SIN, N/R, T) resulta em diminuição significativa nos níveis de IL-4 e um aumento significativo nos níveis de IFN- γ , IL-12, TGF- β e IL-10. Em adultos com rinite alérgica, a administração de *B. clausii* (O/C, SIN, N/R, T) leva a um aumento nos níveis

de IFN- γ , TGF- β e IL-10 e a uma diminuição nos níveis de IL-4. Altos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 são indicativos de polarização Th2 e altos níveis de IL-10 e TGF- β são característicos da polarização Th1 e Treg. Isso indica que *B. clausii* pode modular o sistema imunológico intestinal para um perfil baseado em Th1/Treg em vez de um perfil baseado em Th2 nesses pacientes.

Como infecção, alergia e autoimunidade compartilham uma base comum para imunomodulação, *B. clausii* pode exercer um impacto clínico significativo e melhorar a qualidade de vida desses pacientes⁴⁷.

Em 2024 foi publicada uma meta-análise sobre os efeitos dos probióticos na prevenção e tratamento de crianças com rinite alérgica. Com base nos resultados deste estudo: “não recomendamos a suplementação com probióticos para a prevenção da rinite alérgica em crianças. No entanto, recomendamos a suplementação com probióticos para aliviar os

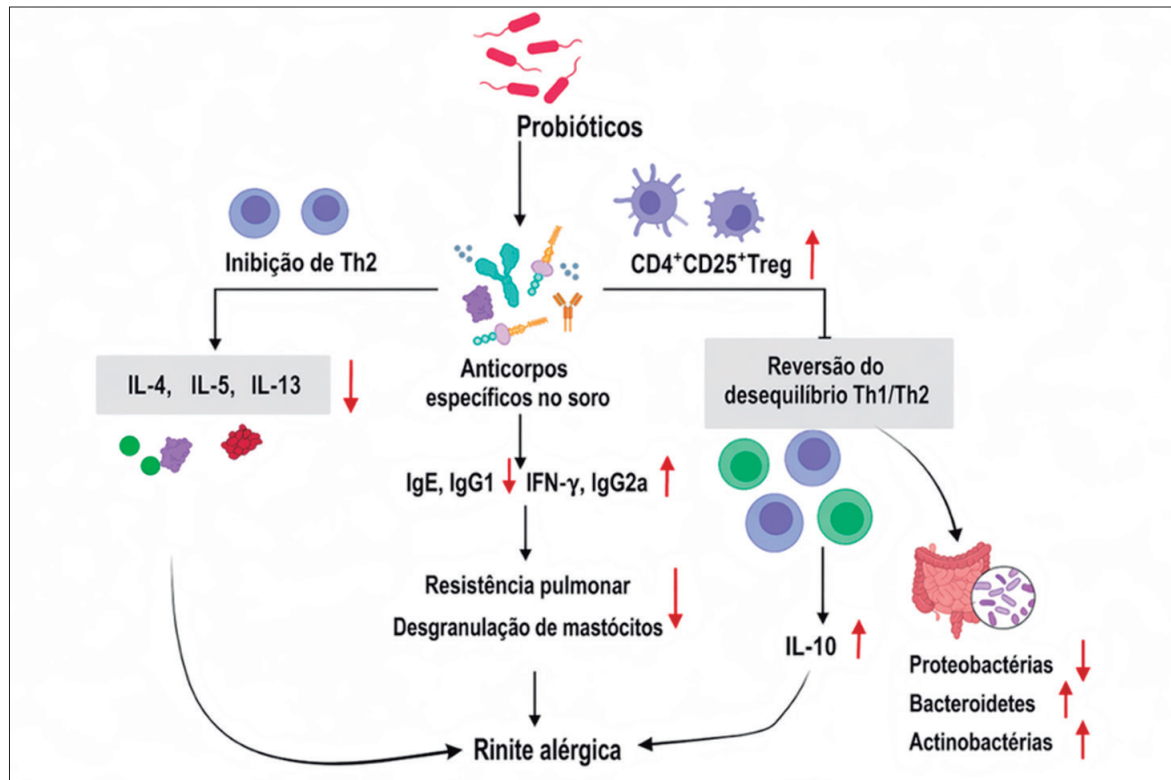


Figura 7. Adaptado de: Zhang et al., *Frontiers in Nutrition*, 2022.⁽⁴⁷⁾

Efeitos dos probióticos na rinite alérgica. Probióticos protegem contra a rinite alérgica ao reduzir a inflamação no soro e no tecido pulmonar, aumentar o número de células imunes, manter a homeostase do sistema imunológico ao regular o equilíbrio Th1 e Th2 e aumentar o número de Tregs. Além disso, os probióticos regulam a estabilidade intestinal ao aumentar o nível de bactérias benéficas, melhorando assim a rinite alérgica. Th1, T helper 1; Th2, T helper 2; IL-4: Interleucina 4; IL-5: Interleucina 5; IL-10, interleucina 10; IL-13, Interleucina 13; IgG1: Imunoglobulina 1; IgE: Imunoglobulina E; IgG2a, imunoglobulinaG2a; IFN-γ: Interferon γ

sintomas da rinite alérgica em crianças já que existem diversas vantagens dos probióticos no alívio dos sintomas nesse grupo etário”⁴⁶.

Como conclusão, o uso de probióticos é uma opção para ajudar no controle dos sintomas de rinite alérgica, principalmente em crianças.

Rinossinusite crônica

Estudos de sequenciamento de nova geração demonstraram que pacientes com RSC, especialmente sem pólipos, não possuem necessariamente «mais bactérias», mas sim uma menor diversidade microbiana e a perda de cepas protetoras, como as

do gênero *Lactobacillus*. A presença de biofilmes bacterianos, especialmente de *Staphylococcus aureus*, está associada a quadros mais graves e recalcitrantes. Estes resultados trazem uma nova perspectiva no tratamento destes pacientes, não somente de eliminar as bactérias patogênicas, mas também, “cultivar” as bactérias benéficas. O uso de probióticos visa competir por nichos ecológicos, inibir patógenos e modular a resposta imune da mucosa nasal. Atualmente, as evidências se dividem em duas vias de administração principais:

- **Administração Oral (Eixo Intestino-Nariz):** Baseia-se na imunomodulação sistêmica. Embora existam evidências de que probióticos orais possam reduzir

a incidência de infecções das vias aéreas superiores, os dados específicos para a melhora de sintomas na RSC (via escores como SNOT-22) ainda são heterogêneos. Uma meta-análise recente encontrou pouca eficácia nesta via de administração na diminuição do SNOT-22. Porém, parece existir uma tendência na redução do número de exacerbações.

- **Administração Tópica (Irrigação Nasal):** É a área de maior interesse. O uso de *Lactocaseibacillus rhamnosus* ou *Lactobacillus sakei* em irrigações nasais tem demonstrado, em ensaios clínicos pequenos, a capacidade de reduzir a carga de *S. aureus* e melhorar a qualidade de vida. Um estudo clínico recente (2024) observou que a aplicação tópica de *L. sakei* ajudou a restaurar o microbioma sinusal em pacientes que não responderam a tratamentos convencionais.

Os probióticos atuam através de múltiplos mecanismos na mucosa nasal:

- **Interferência Bacteriana:** Produção de bacteriocinas e peróxido de hidrogênio que inibem o crescimento de patógenos.
- **Reforço da Barreira:** Aumento da expressão de proteínas de tight junction (como a ocludina), reduzindo a permeabilidade da mucosa.
- **Imunomodulação Local:** Estímulo à produção de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10 e TGF- β) e modulação da resposta Th2, crucial para pacientes com RSC com polipose nasal (RSCcPN).

Apesar dos resultados promissores, o consenso europeu mais recente (EPOS 2020) ainda mantém uma recomendação cautelosa. Os principais desafios são a especificidade da cepa (o efeito de um *Lactobacillus* não é o mesmo de outro); a veiculação (definir o melhor método de entrega, como sprays, irrigações ou géis); e a heterogeneidade dos estudos (variabilidade nas doses em UFC/dia e na duração do tratamento).

Embora ainda não substituam os corticosteroides intranasais e a lavagem salina, os probióticos representam uma terapia adjuvante, especialmente para pacientes com falha no tratamento clínico convencional. A tendência para os próximos anos é a personalização da terapia («microbioma de precisão»).

Doenças da boca

O uso de probióticos na estomatologia representa uma mudança de paradigma: em vez de apenas eliminar patógenos com antissépticos e antibióticos, o objetivo é restaurar o equilíbrio da microbiota oral (eubiose). Segue um panorama de como esses micro-organismos vivos auxiliam no tratamento e prevenção das principais condições bucais:

Gengivite e periodontite: O uso de linhagens como *Lactobacillus reuteri* tem mostrado eficácia em reduzir o sangramento gengival. Eles competem por espaço e nutrientes com as bactérias anaeróbias, além de produzirem substâncias antimicrobianas (reuterina) que inibem patógenos sem agredir os tecidos. O uso de probióticos na periodontia foca na hipótese da placa ecológica. Em vez de tentar esterilizar a boca, se busca mudar o ambiente para que bactérias patogênicas não consigam prosperar. Um estudo clínico duplo-cego liderado por Vicario et al. avaliou pacientes com gengivite crônica. O grupo que utilizou pastilhas de *L. reuteri* (duas vezes ao dia por 4 semanas) apresentou uma redução significativa na prevalência de periodontite e na concentração de citocinas inflamatórias no fluido crevicular gengival, em comparação ao grupo placebo. Acredita-se que o *L. reuteri* produz duas bacteriocinas (reuterina e reuterociclina) que inibem diretamente o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*, o principal patógeno da periodontite.

Peri-implantite: Assim como nos dentes naturais, os implantes sofrem com a colonização bacteriana. Probióticos auxiliam na redução da carga inflamatória ao redor dos pilares protéticos, sendo um excelente coadjuvante à limpeza mecânica profissional.

Candidíase oral: A *Candida albicans* é um fungo oportunista. Probióticos (especialmente do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) competem pelos sítios de adesão na mucosa, impedindo a formação do biofilme fúngico. Além disso, eles estimulam a imunidade local (IgA secretora), ajudando o corpo a manter o fungo sob controle. Em pacientes idosos usuários de próteses ou imunossuprimidos, a *Candida albicans* frequentemente transita de

comensal para patógena. Pesquisadores testaram o uso de queijo enriquecido com *L. rhamnosus* GG e *Propionibacterium freudenreichii* em idosos. O estudo revelou uma redução de 75% na prevalência de candidíase oral (contagem de colônias) após 16 semanas. O efeito não é apenas de erradicar o fungo, mas de impedir sua transição morfológica de levedura para hifa (forma invasiva), reduzindo a inflamação da mucosa.

Estomatite aftosa recorrente (EAR): Embora a causa exata das aftas seja multifatorial, o uso de probióticos ajuda a modular a resposta inflamatória sistêmica e local, reduzindo a frequência dos surtos e a intensidade da dor. Um estudo randomizado com 30 pacientes mostrou que o uso de *Lactobacillus brevis* reduziu a hiperemia local, os sintomas dolorosos e a duração das lesões. Porém, outros estudos não mostraram alterações significativas no período de 6 meses.

Mucosite induzida por radioterapia/quimioterapia: A mucosite é uma das complicações mais dolorosas do tratamento de câncer e é o «efeito colateral limitante» da radioterapia em cabeça e pescoço. Probióticos atuam reduzindo a resposta inflamatória exacerbada (citocinas pró-inflamatórias) e protegendo a barreira epitelial, o que pode diminuir a gravidade das ulcerações e o risco de infecções secundárias. Um Ensaio Clínico Randomizado analisou pacientes com carcinoma de células escamosas orais recebendo quimiorradioterapia. O grupo que recebeu uma combinação de probióticos (*multistrain*) apresentou uma incidência significativamente menor de Mucosite Grau 3 e 4 (ulcerações graves que impedem a alimentação). Isso levou a menos interrupções no tratamento oncológico e menor necessidade de nutrição parenteral, impactando diretamente na sobrevida e bem-estar do paciente.

Câncer de cavidade oral: A pesquisa aqui é promissora, mas cautelosa. Alguns estudos sugerem que certas linhagens podem ter efeitos antitumorais ao induzir a apoptose (morte celular programada) de células cancerígenas e reduzir danos ao DNA causados por agentes mutagênicos. No entanto, a segurança

do uso de micro-organismos vivos nesses pacientes altamente imunossuprimidos ainda é amplamente debatida e avaliada.

Cárie dentária: O foco aqui é o combate ao *Streptococcus mutans*. Probióticos ajudam a neutralizar o pH da placa bacteriana, impedir a adesão de bactérias acidogênicas ao esmalte e alterar a composição do biofilme para uma forma menos agressiva.

Halitose (mau hálito): O mau hálito geralmente é causado por Compostos Sulfurados Voláteis (CSVs) produzidos por bactérias proteolíticas. Probióticos como o *Streptococcus salivarius* (cepas K12 e M18) colonizam a língua e a garganta, substituindo as bactérias que produzem esses gases malcheirosos. O uso da cepa específica *Streptococcus salivarius* K12 foi testado em pacientes com halitose persistente. Após o uso de pastilhas por 3 dias, 85% dos pacientes apresentaram redução nos níveis de Compostos Sulfurados Voláteis (CSVs). Diferente dos enxaguantes com clorexidina, que matam toda a flora (incluindo a benéfica), o K12 repovoia a língua com bactérias que não produzem mau cheiro (**Tabela 1**).

O uso de probióticos nas doenças da cavidade redefine o tratamento bucal ao focar na restauração do equilíbrio celular (eubiose) em vez da simples eliminação bacteriana. Os estudos demonstram que a aplicação de linhagens alvo traz resultados na redução da inflamação periodontal, prevenção de infecções fúngicas, controle do mau hálito e proteção tecidual em pacientes oncológicos. Trata-se de uma abordagem segura e possivelmente eficaz, que complementa os tratamentos mecânicos tradicionais.

Segurança no uso dos probióticos

Probióticos são geralmente considerados seguros, mas se recomenda mais cautela em populações imunologicamente vulneráveis. Uma revisão sistemática da Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde de 387 estudos com um total de 24.615 participantes não encontrou um aumento significativo no número de eventos adversos em indivíduos tratados com probióticos de curto prazo

Tabela 1: Resumo das Principais Linhagens Utilizadas em Estomatologia.

Condição	Linhagem Sugerida	Principal Alvo Biológico / Impacto Observado
Gengivite / Periodontite	<i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i>	Redução de <i>P. gingivalis</i> / Menos sangramento e edema
Mucosite	Combinações multistrain	Estabilização do epitélio / Prevenção de úlceras severas por radiação
Candidíase	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG	Inibição de hifas de <i>Candida</i> / Redução de ardência e placas
Halitose	<i>S. salivarius</i> K12 e M18	Redução de gases sulfurados / Hálito fresco sem efeito rebote
Cárie	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. lactis</i>	Neutralização do pH / Combate ao <i>S. mutans</i>

(menos de um mês) com base em 121 ensaios clínicos randomizados (ECR), nem no número de incidentes de eventos adversos relatados em grupos probióticos vs. controle com base em 208 ECRs. Os efeitos a longo prazo dos probióticos são em grande parte desconhecidos, e pesquisas adicionais serão úteis para abordar essa questão³.

Conclusão geral

Dentro da otorrinolaringologia, existem crescentes evidências de que os probióticos podem ser úteis no tratamento de diversas condições clínicas. Seu uso adjuvante aos antimicrobianos como prevenção de efeitos adversos intestinais e de disbiose é o que está mais estabelecido, mas a cada dia surgem novas indicações, como na prevenção de infecções recorrentes, nas doenças alérgicas, nas diversas doenças da cavidade oral e na imunidade em geral.

Todavia, a aplicação clínica dessas intervenções exige fundamentação baseada em evidências, devendo restringir-se a cepas taxonômicas específicas com eficácia e segurança comprovadas. Recomenda-se a estrita observância das indicações terapêuticas validadas, mitigando extrapolações empíricas que possam comprometer os desfechos e a eficácia do tratamento.

Referências

1. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 2:S116-S119.
2. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for Preventing Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895.
3. McFarland LV. From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2:S85-S90.
4. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512-519.
5. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical Indications for Probiotics: An Overview. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:S96-S100.
6. Bourdillon AT, Edwards HA. Review of Probiotic Use in Otolaryngology. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(6):103124.
7. Coleman A, Cervin A. Probiotics in the Treatment of Otitis Media. The Past, the Present and the Future. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;121:142-148.
8. van den Broek MFL, De Boeck I, Kiekens F, et al. Translating Recent Microbiome Insights in Otitis Media Into Probiotic Strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3):e00010-18.

9. Scott AM, Clark J, Julien B, et al. Probiotics for Preventing Acute Otitis Media in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012941.
10. Popova M, Molimard P, Courau S, et al. Beneficial Effects of Probiotics in Upper Respiratory Tract Infections and Their Mechanical Actions to Antagonize Pathogens. *J Appl Microbiol*. 2012; 113(6):1305-1314.
11. Fong P, Lim K, Gnanam A, Charn T. Role of Probiotics in Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review of Randomised, Controlled Trials. *J Laryngol Otol*. 2023;137(12):1343-1351.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
13. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533-553.
14. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-544.
15. Lehtoranta L, Latvala S, Lehtinen MJ. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(10):3163.
16. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473-493.
17. Zhang Y, Xu Y, Hu L, Wang X. Advancements related to probiotics for preventing and treating recurrent respiratory tract infections in children. *Front Pediatr*. 2025;13:1508613.
18. Marco ML, Cunningham M, Bischoff SC, Clarke G, Delzenne N, Lewis JD, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of gut health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2026;23(4):210-221.
19. Cushen R, Francis NA. Antibiotic use and serious complications following acute otitis media and acute sinusitis: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2020;70(693):e255-e263.
20. Yang S, Qiao J, Zhang M, Kwok LY, Matijašić BB, Zhang H, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: A review. *J Adv Res*. 2025;71:209-226.
21. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545.
22. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210-215.
23. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352(6285):565-569.
24. Karimiaghdam R, Satokari R, Yeo S, Arkkila P, Kao D, Pakpour S. Prolonged effect of antibiotic therapy on the gut microbiota composition, functionality, and antibiotic resistance genes' profiles in healthy stool donors. *Front Microbiol*. 2025;16:1589704.
25. Suvvari TK, Vallurupalli V, Koneru KS, Ingawale S, Yegurla RR. The Lasting Imprint of Antibiotics on Gut Microbiota: Exploring Long-Term Consequences and Therapeutic Interventions. *Cureus*. 2025;17(5):e84114.
26. Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis? *Adv Ther*. 2024;41(3):901-914.
27. Capurso L, Koch M. Effetti collaterali degli antibiotici. Diarrea da antibiotici e colite da *Clostridium difficile* [Side effects of antibiotic: diarrhea and *Clostridium difficile* infection]. *Recenti Prog Med*. 2021;112(1):4-26. Italian.
28. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 1994;330(4):257-262.

29. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: Implications for Epidemiology and Diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:501-521.
30. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-455.
31. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1450.
32. Fernández-Alonso M, Camorlinga AG, Messiah SE, Marroquin E. Effect of adding probiotics to an antibiotic intervention on the human gut microbial diversity and composition: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2022;71(11):001625.
33. Esmaeilinezhad Z, Ghosh NR, Walsh CM, Steen JP, Burgman AM, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridioides difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;2025(9):CD006095.
34. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms*. 2014;2(2):92-110.
35. 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.
36. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-178.
37. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):103.
38. Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, et al. The Functional Roles of *Lactobacillus acidophilus* in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol*. 2022;32(10):1226-1233.
39. Abreu AT, Vázquez Frías R, Boggio Marzet C, Stefanolo JP, Concha Mejía A, Bustos Fernández L, et al. Effectiveness of *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T) in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea and Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2024;14(5):439.
40. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21.
41. Marseglia GL, Tosca M, Cirillo I, Licari A, Leone M, Marseglia A, et al. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):13-17.
42. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients*. 2021;13(7):2176.
43. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.
44. Huang J, Zhang J, Wang X, Jin Z, Zhang P, Su H, et al. Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2022;9:821900.
45. Luo X, Wang H, Liu H, Chen Y, Tian L, Ji Q, et al. Effects of probiotics on the prevention and treatment of children with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr*. 2024;12:1352879.
46. Wong-Chew RM, de Castro JAA, Morelli L, Perez M, Ozen M. Gut immune homeostasis: the immunomodulatory role of *Bacillus clausii*, from basic to clinical evidence. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):717-729.
47. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020). *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
48. De Boeck I, van den Broek MFL, Allonsius CN, Spacova I, Wittouck S, Martens K, et al. *Lactobacillus sakei* as a potential probiotic for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1118432.

49. Martens K, Pugin B, De Boeck I, Steelant B, Seys SF, Hellings PW, et al. The nasal microbiome and its modification in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(2):85-96.
50. Zhang L, et al. Oral and topical probiotics in the management of upper respiratory tract infections: A systematic review. *J Clin Med.* 2025;14(3):712.
51. Cochrane Database of Systematic Reviews. Probiotics for the prevention and treatment of chronic rhinosinusitis (Update 2025/2026). *Cochrane Database Syst Rev.* 2026;2026(1):CD014000.
52. Marsh PD, Zaura E. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle. *J Clin Periodontol.* 2017;44 Suppl 18:S7-S15.
53. Kilishadi R, et al. The Role of Probiotics in Oral Health: A Systematic Review. *Int J Prev Med.* 2016;7:83.
54. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Probiotics for management of periodontal diseases: a systematic review. *J Clinical Periodontol.* 2013;40(11):1022-1029.
55. Galofré M, Palao D, Vicario M, Santos A, Iniesta G, Herrera D. Effects of *Lactobacillus reuteri* containing lozenges as an adjunct to cleanings for the treatment of peri-implant mucositis. *J Periodontal Res.* 2018;53(3):378-386.
56. Caglar E, Cildir S, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Effect of chewing gum containing *Streptococcus salivarius* on salivary Mutans Streptococci. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(5):319-321.
57. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A clinical study of the effect of *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* 2006;100(4):754-764.
58. Ishikawa KH, Mayer MPA, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva CR, Furlaneto FA, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, and *Bifidobacterium lactis* HN019 inhibit the adhesion and colonization of *Candida albicans*. *Oral Microbiol Immunol.* 2015;30(6):534-541.
59. Manmontri C, et al. Effectiveness of Probiotics for Preventive and Therapeutic Applications in Oral Mucosal Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2020;20(4):101487.
60. Shu Z, et al. Effectiveness of Probiotics in Preventing Radiation-Induced Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1432.
61. Krumbeck LP, et al. Probiotics and their potential role in management of oral cancer and chemotherapy-induced mucositis. *J Oral Oncol.* 2018;82:45-53.
62. Hempel S, Newberry S, Maher A, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011;(200):1-645.
63. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1919-1929.

