

O uso de probióticos em neonatos críticos para a melhora da microbiota intestinal e prevenção de infecção hospitalar: uma revisão sistemática

The use of probiotics in critically ill neonates for the improvement of the intestinal microbiota and prevention of hospital infection: a systematic review

Mariana Daiani Costa Silva - Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade Federal de Uberlândia

Campus Umuarama, Av. Maranhão, 1783 – Bairro Umuarama, Uberlândia – MG

CEP 38405-318 / Tel: 34 3225-8486

Email: maridaianidc@gmail.com

Denise von Dollinger de Brito Röder - Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade Federal de Uberlândia

Campus Umuarama, Av. Maranhão, 1783 – Bairro Umuarama, Uberlândia – MG

CEP 38405-318 / Tel: 34 3225-8666

Email: denise.roder@ufu.br

Ralciane de Paula Menezes - Escola Técnica de Saúde – Universidade Federal de Uberlândia

Campus Umuarama, Av. Professor José Inácio de Souza – s/n – Bloco 4K

Bairro Umuarama, Uberlândia – MG, CEP 38405-317 / Tel: 34 3225-8495

Email: ralciane@ufu.br

O uso de probióticos em neonatos críticos para a melhora da microbiota intestinal e prevenção de infecção hospitalar: uma revisão sistemática

The use of probiotics in critically ill neonates for the improvement of the intestinal microbiota and prevention of hospital infection: a systematic review

El uso de probióticos en neonatos críticos para mejorar la microbiota intestinal y prevenir la infección nosocomial: una revisión sistemática

RESUMO

Trata-se de uma revisão sistemática que busca descrever como o uso de probióticos em recém-nascidos gravemente enfermos confere benefícios à microbiota intestinal e sua atuação na prevenção de infecções nosocomiais, tendo como objetivo fornecer informações sobre o uso de probióticos em neonatos gravemente doentes e seus efeitos na microbiota intestinal. Os neonatos com peso inferior a 1.500 g, além de apresentarem a maior taxa de mortalidade, apresentam maior risco de infecções invasivas e outras comorbidades. Isso se deve ao sistema imunológico imaturo dos prematuros, resultando em baixos níveis de imunoglobulinas e comprometimento das barreiras cutâneas e mucosas. O uso de probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, demonstrou restaurar o equilíbrio da flora intestinal, reduzir o risco de infecção e melhorar a saúde geral de bebês prematuros. Os probióticos têm um efeito positivo na função gastrointestinal e podem acelerar o estabelecimento da nutrição enteral, encurtando assim o tempo de internação. A administração adequada de probióticos a neonatos gravemente enfermos pode melhorar a saúde, o desenvolvimento e prevenir infecções nosocomiais, além de ser uma medida preventiva para reduzir o risco de infecção neonatal.

Palavras-chave: Probióticos; Neonatos críticos; Microbiota neonatal; Seps; Enterocolite necrosante.

ABSTRACT

This is a systematic review that seeks to describe how the use of probiotics in critically ill newborns provides benefits to the intestinal microbiota and its role in preventing nosocomial infections, aiming to provide information on the use of probiotics in critically ill neonates and its effects on the intestinal microbiota. Neonates weighing less than 1,500 g, besides having the highest mortality rate, are at greater risk of invasive infections and other comorbidities. This is due to the immature immune system of premature infants, resulting in low levels of immunoglobulins and impaired skin and mucosal barriers. Probiotics, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have been shown to restore the balance of the intestinal flora, reduce the risk of infection, and improve the overall health of premature infants. Probiotics positively affect gastrointestinal function and can accelerate the establishment of enteral nutrition, thus shortening the length of hospital stay. Appropriate administration of probiotics to critically ill neonates can improve health and development, prevent nosocomial infections, and is a preventive measure to reduce the risk of neonatal infection.

Keywords: Probiotics; Critically ill neonates; Neonatal microbiota; Sepsis; Necrotising enterocolitis.

RESUMEN

Esta es una revisión sistemática que busca describir cómo el uso de probióticos en recién nacidos en estado crítico confiere beneficios a la microbiota intestinal y su acción en la prevención de infecciones nosocomiales, con el objetivo de brindar información sobre el uso de probióticos en recién nacidos en estado crítico y sus efectos. Sobre la microbiota intestinal. Los recién nacidos que pesan menos de 1.500 g, además de tener la mayor tasa de mortalidad, tienen mayor riesgo de infecciones invasivas y otras comorbilidades. Esto se debe al sistema inmunitario inmaduro de los bebés prematuros, lo que da como resultado niveles bajos de inmunoglobulinas y barreras cutáneas y mucosas comprometidas. Se ha demostrado que el uso de probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, restablece el equilibrio de la flora intestinal, reduce el riesgo de infección y mejora la salud general de los bebés prematuros. Los probióticos tienen un efecto positivo en la función gastrointestinal, pueden acelerar el establecimiento de la nutrición enteral, lo que acorta la duración de la estancia hospitalaria. La administración adecuada de probióticos a los recién nacidos en

estado crítico puede mejorar la salud, el desarrollo y prevenir infecciones nosocomiales, y también es una medida preventiva para reducir el riesgo de infección neonatal.

Palabras clave: Probióticos; neonatos críticos; microbiota neonatal; Sepsis; Enterocolite necrotizante.

INTRODUÇÃO

O nascimento é considerado como uma fase crítica, que necessita de adaptações fisiológicas repentinas e cruciais. Caso essas adaptações não evoluam, os bebês em alguns casos podem necessitar de uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). O neonato crítico necessita de UTIN independente da sua idade gestacional ou peso e apresenta maiores riscos de mortalidade em decorrência de distúrbios associados ao nascimento.

A sepsis neonatal é uma síndrome clínica com alterações hemodinâmicas e outras manifestações clínicas sistêmicas resultantes da presença de microrganismos patogênicos (bactérias, vírus ou fungos) em líquidos normalmente estéreis, como sangue ou líquido cefalorraquidiano no primeiro mês de vida. A sepsis neonatal é classificada como de início precoce se diagnosticada nas primeiras 72 horas de vida ou tardia se diagnosticada após 72 horas de vida, sendo esta mais frequente em recém-nascidos de muito baixo peso ou em prematuros tardios ou a termo que necessitam de uma internação prolongada em UTIN. A incidência é de pelo menos uma primeira hemocultura positiva após 72 horas de vida em prematuros com baixo peso varia de 20% a 30% ¹.

A enterocolite necrotizante (ECN) é uma doença inflamatória intestinal que afeta 5-7% dos recém-nascidos pré-termo. Caracteriza-se por lesões intestinais variáveis, desde lesões epiteliais a envolvimento transmural e perfuração. É também marcada por inflamação e, frequentemente, invasão bacteriana. A ECN é uma das principais causas de morbidade em bebês pré-termo. Afeta cerca de 10% dos bebês pré-termo com um peso à nascença <1.500 gramas. A taxa de mortalidade dos bebês pré-termo com um peso extremamente baixo à nascença é de 30-50% e a dos bebês com um peso muito baixo à nascença é de 10-30% ².

Neonatos com peso inferior a 1.500g são os que apresentam ter o maior risco de desenvolver infecções invasivas e outras comorbidades, bem como a maior taxa de mortalidade. Isso se deve a imaturidade do sistema imunológico neonatal, em decorrência dos baixos níveis de

imunoglobulina, relacionado à diminuição da transferência transplacentária de IgG materna e uma diminuta função da barreira da pele e membranas mucosas, que é adicionalmente comprometida em bebês prematuros doentes que passam por múltiplos procedimentos técnicos e invasivos ³.

O trato gastrointestinal de neonatos prematuros é imaturo e ineficiente no que se diz respeito a digestão, assimilação e absorção de nutrientes para o recém-nascido ⁴. Os recém-nascidos criticamente doentes dependem de uma nutrição parenteral total precoce adequada, para a melhora do crescimento cerebral e mediar os efeitos da doença crítica no crescimento posterior e nos resultados do desenvolvimento neurológico a longo prazo. Embora a nutrição parenteral tenha se tornado uma parte crucial do manejo clínico de prematuros recém-nascidos, há evidências crescentes de que ela pode causar distúrbios gastrointestinais que estão direta e indiretamente associados à disbiose microbiana no intestino e estão associadas ao aumento expressão de citocinas pró-inflamatórias na mucosa intestinal e a perda da função intestinal. Isso é particularmente prevalente em recém-nascidos prematuros devido a vários desafios como, estado de saúde comprometido e internações longas na UTIN ^{5,6}.

O microbioma gastrointestinal é um ecossistema amplo, complexo e diversificado, composto por uma variedade de microrganismos, nos quais as bactérias compreendem a maior parte da flora intestinal ⁷. A comunidade microbiana beneficia a saúde do hospedeiro de muitas maneiras diferentes, incluindo a biossíntese de vitaminas, aminoácidos, subprodutos de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e fornece compostos químicos essenciais, como hormônios ácidos graxos essenciais, para manter o bom funcionamento do corpo humano ⁸. A microbiota intestinal também tem papéis importantes na modificação de função imune do hospedeiro e nas respostas inflamatórias, incluindo a proteção contra patógenos e regulação do desenvolvimento dos sistemas de defesa do intestino. Bebês prematuros, especialmente bebês de muito baixo peso ao nascer, são suscetíveis a uma comunidade microbiana intestinal desequilibrada ⁹. A disbiose em neonatos de UTIN, tem sido associada ao aumento do risco de cólica, ECN, doença inflamatória intestinal e doença hepática associada à nutrição parenteral ^{6,9}. Nesses casos, de acordo com evidências, a administração de probióticos pode restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal.

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, podem modular a microbiota humana do trato gastrointestinal

através da inibição do crescimento de bactérias oportunistas, conferindo uma melhora do estado geral de saúde do organismo hospedeiro ¹⁰. Os probióticos comumente usados em bebês são os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os benefícios relacionados ao uso de probióticos incluem redução de bactérias patogênicas, aumento de bactérias benéficas, melhora na tolerância alimentar e diminuição da incidência de sepse nosocomial e ECN em prematuro ¹¹.

Diante disso, o potencial uso de probióticos em neonatos gravemente doentes e seus efeitos na microbiota intestinal tornou-se alvo relevante para a avaliação sistemática, tendo em vista a melhor compreensão sobre a atuação dos probióticos na redução na incidência de sepse, uso de antibióticos e prevenção de ECN neonatal.

MÉTODOS

Este estudo trata de uma revisão sistemática da literatura, realizada por meio de buscas de dados utilizado as plataformas PubMed, Google Scholar, Embase e Lilacs. O período de abrangência dos artigos se estende dos anos 2011 a 2023. A estratégia de busca se deu através de termos delimitadores de pesquisa, Probiotics AND critical neonates AND gut microbiota OR intestinal microbiota AND nosocomial infection, tendo como critério de exclusão artigos com modelos animais. Foram identificados 46 seguindo os critérios preestabelecidos e por fim foram selecionados 26 artigos.

Os artigos científicos foram utilizados nesta revisão com o objetivo de reunir em um único trabalho informações gerais e pontuais sobre a temática abordada, sob um ponto de vista teórico e contextualizado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Suscetibilidade a infecções papel dos probióticos no aumento da imunidade

A disbiose intestinal tem sido sugerida como um importante fator de risco para o desenvolvimento de sepse de início tardio e uma das principais causas de morte em bebês prematuros. Os sobreviventes de sepse neonatal correm o maior risco de resultados adversos no neurodesenvolvimento, incluindo paralisia cerebral, perda auditiva, deficiência visual e atrasos cognitivos, mesmo naquelas cujas culturas foram negativas, mas foram tratadas com antibióticos ¹².

As infecções primárias de corrente sanguínea, no ambiente de UTIN, geralmente são relacionadas à contaminação de dispositivos invasivos ou à translocação bacteriana do trato gastrointestinal (GI). Geralmente bactérias que causam sepse neonatal tardia residem no intestino do bebê antes de invadirem a corrente sanguínea, esses patógenos dificilmente são encontrados em lactentes sem sepse¹³. A alimentação enteral precoce com leite materno não pasteurizado e a suplementação com probióticos podem reduzir o risco de sepse em prematuros^{14,15}. A barreira mucosa GI desempenha um papel crítico na proteção do hospedeiro contra invasão microbiana patogênica enquanto se beneficia da interação necessária com organismos comensais¹⁶.

O sistema imunológico no nascimento tem atividades antioxidantes e anti-inflamatória limitada no trato GI, junções estreitas subdesenvolvidas, função retardada das células T e B, acidez limitada do trato GI e secreção diminuída de imunoglobulina A secretora (IgA)¹⁷. As junções estreitas subdesenvolvidas aumentam a permeabilidade no intestino prematuro resultando no risco de infecções. Com uma barreira mucosa fraca e um lúmen minimamente povoado por micróbios comensais, o trato GI enfrenta um ataque violento de patógenos enquanto realiza seu dever digestivo e de absorção¹⁸. Uma vez que as barreiras são rompidas, os patógenos ganham acesso aos tecidos locais e têm potencial de entrar na corrente sanguínea, levando a disseminação generalizada, resposta inflamatória sistêmica. Os elementos de resposta inflamatória do sistema imunológico inato são essenciais para ajudar a ativar as células imunes inatas locais, bem como conter e destruir patógenos¹⁹.

A antibioticoterapia empírica nos primeiros dias pós-parto está associada a um microbioma com menor diversidade microbiana, e a antibioticoterapia precoce prolongada está associada a um risco aumentado de sepse, ECN e morte²⁰. O microbioma intestinal molda o sistema imunológico inato e é necessário para uma função de barreira eficaz. Diferenças significativas na composição dos micróbios que compõem o microbioma gastrointestinal são encontradas de acordo com o tipo de parto, amamentação versus alimentação com fórmula e exposição neonatal a antibióticos²¹.

Bebês prematuros têm um microbioma intestinal que contém menos Bacteroidaceae em relação a Lactobacillaceae comparado a bebês a termo, explicando em parte pela imaturidade do desenvolvimento do sistema enzimático glicosiltransferase que regula a glicosilação de receptores de células epiteliais intestinais ligados por bactérias colonizadoras²².

Prevenção de infecções em prematuros e neonatos a termo gravemente doentes.

Durante as primeiras semanas de vida, a aquisição de diversidade, principalmente anaeróbios obrigatórios, previne a colonização por patógenos. Em um estudo de 2019 com mais de 200 bebês prematuros, descobriu-se que o aumento da diversidade bacteriana e a colonização anaeróbica do microbioma intestinal neonatal protegiam contra a sepse ²³.

Um regime anti-infeccioso profilático padronizado, incluindo o probiótico *Lactisacelbacillus rhamnosus* (LCR35), em recém-nascidos gravemente doentes era seguro e resultou em uma incidência muito baixa de complicações. Dos 403 recém-nascidos, nenhum desenvolveu ECN, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia associada à ventilação mecânica ou diarreia associada a antibióticos. Dezesesseis recém-nascidos (4,0%) desenvolveram sepse tardia, mas as hemoculturas foram negativas para LCR ²⁴. Após administração de LCR35 a bebês prematuros, foi apresentada uma taxa reduzida de mortalidade e sepse de início tardio e alcançaram a alimentação enteral completa significativamente mais cedo ²⁵. Além do uso de probióticos, nenhuma outra terapia adjuvante para o tratamento e prevenção de infecções neonatais mostrou benefício imediato ²⁶.

Probióticos melhoram a função do trato gastrointestinal e aceleram o estabelecimento da alimentação intestinal, bem como não apenas encurtam o tempo de nutrição parenteral como também pode evitar complicações da função do trato gastrointestinal e diminuem o número de dias passados no hospital. A administração de probióticos contendo duas cepas, *Lactisacelbacillus casei* e *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus subtilis* e *Enterococcus faecalis*, a recém-nascidos gravemente doentes pode reduzir a incidência de pneumonia nosocomial e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes que receberam probióticos tiveram níveis significativamente maiores de IgA ²⁷. Foi comprovado que probióticos regulam a função epitelial intestinal, secretando fatores antibacterianos, aumentando a secreção de IgA e a adesão competitiva às células epiteliais e aumentam a formação de junções de apertadas ²⁸.

O uso rotineiro de probióticos de dupla cepa contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* spp. reduz significativamente a incidência de ECN e mortalidade geral, mortalidade após ECN e infecções da corrente sanguínea nosocomial em bebês prematuros. O uso de probióticos de dupla cepa deve ser considerado no cuidado neonatal padrão,

especialmente para bebês com peso extremamente baixo ao nascer, para reduzir o risco de complicações graves do parto prematuro ²⁹.

Combinações de um ou mais *Lactobacillus* spp e um ou mais *Bifidobacterium* spp se mostra superior aos tratamentos probióticos alternativos de cepas únicas e múltiplas. As combinações de *Bacillus* spp e *Enterococcus* spp e *Bifidobacterium* spp e *S. salivarius subsp. thermophilus* podem proporcionar a maior redução no desenvolvimento de ECN, mas isso é apoiado apenas por evidências de baixa a muito baixa ³⁰.

Os probióticos também têm efeito contra patógenos virais ^{31,32}. Tem sido demonstrado que o *Bifidobacterium breve* e diferentes espécies de *Lactobacillus* podem inibir a captação viral nos enterócitos, principalmente por impedimento entérico ou fortalecimento da barreira epitelial da mucosa ou por competição por receptores virais nos enterócitos ^{31,33}. Os probióticos também têm propriedades antifúngicas, como *Limosilactobacillus reuteri*, para prevenir o crescimento excessivo de *Candida* ^{34,35}.

Há muitas evidências atuais que apoiam o uso de bactérias probióticas nessa população vulnerável para prevenir doenças graves, como ECN e sepse de início tardio. No entanto, o risco de sepse por probióticos, por meio de translocação intestinal e transmissão de resistência a antibióticos dificulta o uso de probióticos em lactentes gravemente doentes e prematuros extremos, que possuem uma integridade intestinal potencialmente comprometida ^{36,37}.

CONCLUSÃO

O uso de probióticos em recém-nascidos gravemente doentes, tem um impacto positivo na saúde dos lactentes, moldando o sistema imunológico inato e adaptativo, beneficiando a microbiota intestinal e ajudando a prevenir infecções nosocomiais. A administração adequada de probióticos pode trazer uma possível melhoria na saúde e ao desenvolvimento desses bebês e reduzir as complicações graves associadas a fase de risco do recém-nascido. Entretanto probióticos devem ser usados com cuidado em pacientes vulneráveis devido a sua patogenicidade em potencial.

REFERÊNCIAS

1. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*. 2020 Mar;96:80–6.
2. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research*. 2019 Jan 25;8:107.
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014 Jan;27(1):21–47.
4. Karthigesu K, Bertolo RF, Brown RJ. Parenteral Nutrition and Oxidant Load in Neonates. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2631.
5. Cerdó T, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, García-Ricobaraza M, Nieto-Ruiz A, G. Bermúdez M, et al. Impact of Total Parenteral Nutrition on Gut Microbiota in Pediatric Population Suffering Intestinal Disorders. *Nutrients*. 2022 Nov 6;14(21):4691.
6. Dahlgren AF, Pan A, Lam V, Gouthro KC, Simpson PM, Salzman NH, et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatric Research*. 2019 Apr 9;86(1):107–14.
7. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children*. 2020 May 26;7(6):50.
8. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017 Apr 8;15(1).
9. Xu W, Judge MP, Maas K, Hussain N, McGrath JM, Henderson WA, et al. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2018 May;47(3):451–63.
10. Mousavi Khaneghah A, Abhari K, Eş I, Soares MB, Oliveira RBA, Hosseini H, et al. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2020 Jan;95:205–18.
11. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*. 2011 May 5;32(4):253–9.

12. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatric Research*. 2021 Nov 2;91(2):337–50.
13. Carl MA, Ndao IM, Springman AC, Manning SD, Johnson JR, Johnston BD, et al. Sepsis From the Gut: The Enteric Habitat of Bacteria That Cause Late-Onset Neonatal Bloodstream Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Mar 18;58(9):1211–8.
14. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2013 Jan 31;33(7):514–9.
15. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates. *Medicine*. 2016 Feb;95(8):e2581.
16. Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jun 23;22(13):6729.
17. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Frontiers in Immunology*. 2021 Feb 12;12.
18. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles É da SL, Bhatia J, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Frontiers in Immunology*. 2018 Jul 30;9.
19. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018 Jan 30;103(4):F391–4.
20. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, Vijlbrief DC, Hulzebos C, de Boode WP, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *European Journal of Pediatrics*. 2022 Aug 4;181(10):3715–24.
21. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017 Dec;81(4).
22. Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, Vento M. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatric Research*. 2015 Mar 11;77(6):726–31.

23. Graspeuntner S, Waschina S, Künzel S, Twisselmann N, Rausch TK, Cloppenburg-Schmidt K, et al. Gut Dysbiosis With Bacilli Dominance and Accumulation of Fermentation Products Precedes Late-onset Sepsis in Preterm Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Oct 6;69(2):268–77.
24. Resch B, Leonhardt K, Urlesberger B. Efficacy of a Triple Anti-Infective Regimen for Prevention of Complications in Critically Ill Term Neonates. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2018 May 23;28(3).
25. Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine Probiotic Use in Very Preterm Infants: Retrospective Comparison of Two Cohorts. *American Journal of Perinatology*. 2012 Jul 6;30(01):041–6.
26. Schüller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger A, Levy O. Immunomodulation to Prevent or Treat Neonatal Sepsis: Past, Present, and Future. *Frontiers in Pediatrics*. 2018 Jul 19;6.
27. Yu W, Li G, Yu-Hua Z, Chang-Song S, Chun-Ming R. Efficacy of Probiotic Therapy in Full-Term Infants with Critical Illness. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Oct 8;
28. Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microbial Cell Factories*. 2020 Feb 5;19(1).
29. Denkel LA, Schwab F, Garten L, Geffers C, Gastmeier P, Piening B. Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis. *PLOS ONE*. 2016 Jun 22;11(6):e0158136.
30. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B, Chang Y, et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):467–80.
31. do Carmo MS, Santos C itapary dos, Araújo MC, Girón JA, Fernandes ES, Monteiro-Neto V. Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children. *Food & Function*. 2018;9(10):5074–95.
32. Gonzalez-Ochoa G, Flores-Mendoza LK, Icedo-Garcia R, Gomez-Flores R, Tamez-Guerra P. Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Archives of Microbiology*. 2017 Jun 20;199(7):953–61.

33. Martínez MG, Prado Acosta M, Candurra NA, Ruzal SM. S-layer proteins of *Lactobacillus acidophilus* inhibits JUNV infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012 Jun;422(4):590–5.
34. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Apr 19;9.
35. Jørgensen MR, Kragelund C, Jensen PØ, Keller MK, Twetman S. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *Journal of Oral Microbiology*. 2017 Jan 1;9(1):1274582.
36. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for Preterm Neonates—The Next Frontier. *Nutrients*. 2018 Jul 5;10(7):871.
37. Morniroli D, Vizzari G, Consales A, Mosca F, Gianni ML. Postbiotic Supplementation for Children and Newborn's Health. *Nutrients*. 2021 Feb 27;13(3):781.