

Probióticos, prebióticos e simbióticos em uso clínico: Uma revisão sistemática

Probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical use: A systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n4-300

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 29/08/2021

Dayse Cristina Gonçalves Dias

Farmacêutica-Bioquímica e Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
bioquimica41@gmail.com

Brenda Faccio dos Santos

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
brendafaccio16@gmail.com

Hamilton Cezar Rocha Garcia

Médico e Mestre em Cirurgia e Pesquisa Experimental

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém-Pará
doutorhamilton@yahoo.com.br

Adrienne Raposo Ponte

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
adriannerp@hotmail.com

Igor Almeida Teixeira da Silva de Figueiredo

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
igorfigueiredo94@gmail.com

Taygla de Lima Rodrigues

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
taygla_lima@hotmail.com

Camila Cristina Dias Melo

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
camiladiasmelo06@gmail.com

Ana Luiza Barros da Silva

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
albarros75@gmail.com**Beatriz dos Santos Silva**

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
biasilva1301@gmail.com**Caroline do Mont Figueiredo**

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
carolinedomontfigueiredo@gmail.com**Raíssa de Sousa Marinho Pimenta**

Discente de Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém-Pará
raissaspimenta@gmail.com**RESUMO**

Objetivo: Este artigo objetiva revisar a literatura para coletar informações sobre os efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos, em condutas da prática clínica. **Materiais e métodos:** Utilizou-se o método de revisão sistemática, sendo pesquisados artigos científicos publicados no período de 2013 a 2018. Os trabalhos científicos foram pesquisados nas bases de dados: BIREME, LILACS, MEDLINE e PUBMED, utilizando os descritores: “probióticos”, “prebióticos” e “simbióticos” nos seguintes idiomas: inglês, espanhol e português. Além disso, foram excluídos do trabalho os artigos publicados há mais de 5 anos, tendo sido encontrados 15 artigos aptos para serem abordados. **Resultados:** Foram analisadas ao todo 15 artigos, e destes, em 1 foi estudado somente próbióticos, 4 estudaram probióticos e prebióticos, 4 compararam probióticos e simbióticos, 1 foi resultado de um painel de consenso de especialistas sobre a definição de prebiótico, 3 pesquisaram a abordagem das três intervenções, sendo um destes um protocolo para revisão sistemática e metanálise, e 2 foram relacionados somente aos simbióticos. **Conclusões:** Apesar de vários estudos que comprovaram ou deram forte indício à terapêutica do uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na prática clínica é necessário pesquisas mais aprofundadas para definição de diretrizes concretas e de melhor aplicabilidade.

Palavras-Chave: Probióticos, Prebióticos, Simbióticos.

ABSTRACT

Objective: This article aims to review the literature in order to gather information about the effects of the consumption of probiotic, prebiotic and symbiotic on clinical practice. **Materials and methods:** We used a systematic review method, and searched scientific papers published during the period from 2013 to 2018. The scientific papers were

searched in databases: BIREME, LILACS, MEDLINE and PUBMED, using the descriptors: "Probiotics", "Prebiotic" and "Symbiotic" in the following languages: English, Spanish and Portuguese. In addition, articles published more than 5 years ago were excluded from the study, and 15 articles that could be approached were found. **Results:** A total of 15 articles were analyzed, of these: 1 studied only the probiotics, 4 studied probiotics and prebiotics, 4 compared probiotics and symbiotics, 1 was the result of a consensus panel of experts on the definition of prebiotics, 3 researched about the three interventions, one of which was a protocol for a systematic review and meta-analysis, and 2 were related only to symbiotics. **Conclusions:** Although several studies have proven or strongly indicated the use of probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical practice, more in-depth research is needed to define concrete guidelines and better applicability.

keywords: Probiotics, Prebiotics, Synbiotics.

1 INTRODUÇÃO

A aquisição da microbiota intestinal ocorre no primeiro ano de vida e é influenciada por vários fatores, como a idade gestacional, o tipo de parto (parto vaginal versus parto cesariano) e a dieta, tendo efeitos significantes sobre a microbiota intestinal. (Gibson GR et al, 2017)

Os probióticos podem ser definidos como microrganismos que, após a ingestão, exibem um efeito benéfico sobre a saúde do hospedeiro devido a melhorias na microbiota ativa, o que inclui bactéria lácticas e leveduras na forma de células liofilizadas. (Kareb O et al, 2018).

São utilizados como um aditivo, estimulando seletivamente o crescimento ou atividade de bactérias não patogênicas (microbiota intestinal). Pode-se incluir nessa categoria os Lactobacilos, como o *Lactobacillus acidophilus*, e outras espécies de bacilos como as bifidobactérias. Dentre as ações benéficas dos probióticos existem as ações nutritivas, em que realizam um aumento significativo do valor nutritivo e terapêutico dos alimentos, por meio da elevação dos níveis de vitaminas do complexo B e dos aminoácidos, além de incrementar a absorção de cálcio, ferro e magnésio (Okada BTT et al, 2015).

Os prebióticos são definidos como carboidratos não-digeríveis que estimulam o crescimento e/ou a atividade de um grupo de bactérias no cólon, promovendo benefícios à saúde do indivíduo. Para exercer essas funções, algumas características são importantes: resistir à acidez gástrica, à hidrólise por enzimas intestinais e não serem absorvidos pelo trato gastrointestinal (carboidratos não-digeríveis). Desta forma, podem ser utilizados

como substrato para a microbiota intestinal, estimulando seletivamente a proliferação de bactérias que colaboram para o bem-estar e saúde do hospedeiro. (Nath A et al, 2018)

Os efeitos sinérgicos mostrados pela combinação de prebiótico e probiótico, caracterizam os simbióticos, os quais exercem papel fundamental para a sobrevivência e a atividade das cepas no trato intestinal. (Nath A et al, 2018)

Estudos indicam que simbióticos podem reduzir os sintomas de diarreia, constipação, doenças inflamatórias intestinais, câncer de cólon, encefalopatia hepática, doença renal crônica, hiperglicemia, hipercolesterolemia, infecção respiratória e processos alérgicos. (Nath A et al, 2018, Pei M et al, 2018)

Os principais mecanismos dos probióticos incluem a síntese de agentes antimicrobiano como bacteriocinas, peptídeos antimicrobianos, mucina, fibronectina, melhoria da mucosa intestinal através do desenvolvimento de uma camada de muco e conversão dos prebióticos em ácido láctico e ácidos graxos de cadeia curta como ácido acético, propanoico, ácido butírico, através da fermentação anaeróbica. O pH ácido, impede dessa forma, a colonização de uma ampla gama de patógenos, alterando o ambiente intestinal. Esses agentes microbianos inibem a população patogênica, destruindo o componente lipídico da membrana citoplasmática do patógenos. Dessa forma, reduz a inflamação, restaurando a simbiose da microflora intestinal bem como, promove o aumento do peristaltismo e o controle, portanto, do trânsito intestinal (Huang LS et al, 2018, 11).

Assim, esse estudo objetivou revisar a literatura a fim de reunir informações atualizadas quanto ao uso clínico de probióticos, prebióticos e simbióticos em condutas terapêuticas ou profiláticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é um artigo de revisão sistemática, o qual foi fundamentado em pesquisas bibliográficas onde o levantamento de dados foi realizado através de análises retrospectivas de publicações científicas, compreendidas no período de 2013 a 2018. Foram utilizadas informações obtidas a partir de pesquisas realizadas nas bases de dados BIREME, LILACS, MEDLINE e PUBMED, utilizando como descritores os termos “probiotics”, “prebiotics”, “synbiotics/synbiotics”, com opções em inglês, espanhol e português, tendo sido empregado os booleanos AND e OR. Além disso, foram excluídos do trabalho os artigos publicados há mais de 5 anos, tendo sido encontrados 15 artigos aptos a serem analisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Resumo dos principais artigos de acordo com autor, ano, intervenção estudada e principais achados.

AUTOR	PROBIÓTI- COS	PREBIÓTI- COS	SIMBIÓTI- COS	ACHADOS
FLESCH AGT et al, 2014	-	-	SIM	Os simbióticos comportam-se de forma diferenciada e positiva nas mais variadas situações patológicas.
GIBSON GR et al, 2017	-	SIM	-	Prebióticos têm o potencial de melhorar saúde humana e animal e reduzir o risco de doenças mediadas por aberrações da microbiota.
HENDLER R et al, 2018.	SIM	-	SIM	Regulação microbioma mostraram conexões promissoras entre ela e a patogênese e tratamento do câncer colorretal.
HOUEISS P et al, 2018.	SIM	-	SIM	Consistência de fezes normal no dia 4 da doença. Não houve diferença estatisticamente significativa observada entre os tratamentos com os simbióticos e probióticos.
HUANG LS et al, 2018.	-	-	SIM	Os simbióticos podem fornecer benefícios duradouros encaixa para pacientes com constipação
IRWIN C et al, 2018.	SIM	SIM	-	Qualquer possível impacto benéfico sobre o metabolismo do álcool ainda precisa ser elucidado.
KAREB O et al, 2018.	SIM	SIM	SIM	O alimento funcional Whey auxilia na produção de Prebióticos e contém propriedades antioxidantes benéficas ao organismo.
KASSAIAN N et al, 2018.	SIM	-	SIM	O período de 12 semanas de administração de probióticos ou simbióticos é suficiente para observar melhorias glicêmicas em indivíduos pré-diabéticos.
NATH A et al, 2018.	SIM	SIM	SIM	Lactulose, galacto-oligossacárido e lactitol previnem a obstipação em indivíduos de todas as idades.
NIKBAKHTE et al, 2018.	SIM	-	SIM	Consumo de probióticos e simbióticos pode diminuir os níveis de glicemia de jejum em adultos

OKADA BTT et al, 2015.	SIM	-	-	Todos os resultados acerca da ingestão de probióticos procederam em uma melhoria de vida em indivíduos com doenças no trato gastrointestinal, destacando assim, a necessidade de aprofundamento das pesquisas e estudos envolvendo probióticos
PEI M et al, 2018.	SIM	SIM	SIM	Esta revisão sistemática fornecerá uma avaliação abrangente da eficácia e segurança dos probióticos, prebióticos ou simbióticos para pacientes não submetidos à diálise ou não transplantados renais com DRC. Os achados serão importantes para gerar recomendações confiáveis para o manejo clínico
SAAD N et al, 2013.	SIM	SIM	-	Resumo das diretrizes relatadas na literatura em relação aos ensaios clínicos ou terapêuticos de probiótico e prebiótico.
XINIAS I et al, 2018.	SIM	SIM	-	Efeitos benéficos de uma fórmula com um soro parcial de lítio, alto teor de magnésio, suplementado com um probiótico (<i>B. lactis</i>) e prebiótico (GOS) para o tratamento da constipação funcional em bebês alimentados com fórmula.
ZHAO R et al, 2017	SIM	SIM	-	A combinação de fibra e probióticos foi significativamente eficaz no tratamento da diarreia associada à nutrição enteral em pacientes no pós-operatório com CA gástrico.

Fonte: autores.

Tabela 2. Exemplos de probióticos e prebióticos

PROBIÓTICOS	PREBIÓTICOS
Lactobacillus	Fibras insolúveis
<i>L. acidophilus</i>	Lignina
<i>L. casei</i>	celulose
<i>L. plantarum</i>	hemicelulose
<i>L. reuteri</i> ,	Fibra solúvel
<i>L. rhamnosus</i>	Pectina
<i>L. paracas</i>	β-glicanos;
<i>L. delbrueckii</i>	Glucosil-inositol
<i>L. fermentum</i>	Frutanos
Bacillus	Inulina
<i>B. infantis</i>	Xilobiose
<i>B. animalis</i>	Oligofrutose

<i>B. adolescentes</i>	Lactulose
<i>Bifidobacterium</i>	Galactooligossacarídeos
<i>B. bifidum breve</i>	Frutooligossacarídeos
<i>B. infantis</i>	
<i>B. lactis</i>	
<i>B. longum</i>	
<i>B. adolescentes</i>	

Fonte: autores.

4 PROBIÓTICOS

Os probióticos, que consistem em microorganismos vivos com efeitos benéficos ao hospedeiro, podem ter sua ação relacionada a diversos mecanismos, como eliminação de radicais livres, aceleração do trânsito intestinal e incrementação da resposta imune (OKADA et al, 2015). Exemplos de probióticos comumente usados são Lactobacilos, Bifidobactérias, estreptococos além de outros bacilos (XINIAS I et al, 2018). Sendo assim, os probióticos possuem inúmeras aplicações clínicas, uma vez que podem ser utilizados em doenças gastrointestinais, endócrinas e metabólicas, imunológicas, crônicas. (GIBSON GR et al, 2017; KASSAIAN N et al, 2018; OKADA et al, 2015)

No trato gastrointestinal, os probióticos atuam no controle da microbiota intestinal, promoção da resistência gastrintestinal à colonização por patógenos, promoção da digestão da lactose e produção de ácidos acético e lático para diminuição da população de patógenos (OKADA et al, 2015). Sendo assim, sua aplicação clínica inclui Infecção por *Clostridium difficile*, colite induzida por rotavírus, Intolerância à lactose e prevenção de diarreia associada ao uso de antibiótico, doença inflamatória crônica do intestino, como a doença de Crohn e em outras doenças gastrointestinais (SAAD et al, 2013; OKADA et al, 2015). Dessa forma, o uso, principalmente, do *Saccharomyces boulardii* e do *Lactobacillus casei* tem se mostrado bastante promissor.

Outra aplicação clínica importante dos probióticos é sua utilização na prevenção do câncer colorretal, pois tem efeito inibitório no desenvolvimento de tumores e lesões pré-cancerosas. Esse fato está relacionado a efeitos intraluminais e sistêmicos, bem como diretamente na mucosa intestinal. Além disso, alguns estudos revelaram que os probióticos excluem competitivamente a flora intestinal patogênica, altera a atividade de enzimas da microflora intestinal, reduz os ácidos biliares secundários cancerígenos e aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de diminuir o dano ao DNA

no nível da mucosa intestinal e ajudar a manter uma função de barreira intestinal (HENDLER et al, 2018).

Estudos têm demonstrado que os probióticos diminuem os níveis de glicemia em jejum, o que permite sua utilização em doenças associadas a esse quadro, como na obesidade, na hipertensão, nos perfis lipídicos e na diabetes mellitus. Ademais, o uso de probióticos com o objetivo de interferir no sistema imune tem sido mais presente, fato que permite sua aplicação em doenças atópicas e autoimunes. (IRWIN C et al, 2018; KASSAIAN N et al, 2018; NIKBKHAT et al, 2018).

5 PREBIÓTICOS

Prebióticos se tratam de ingredientes alimentares não digeríveis, sendo a maior parte carboidratos, que auxiliam na proliferação de uma microbiota do cólon saudável a qual surte efeitos benéficos à homeostase sistêmica como um todo. São os principais substratos de crescimento dos microrganismos dos intestinos, não digeridos no intestino delgado que, ao atingir o intestino grosso, são metabolizados seletivamente por algumas bactérias denominadas benéficas, auxiliando-as em seu crescimento e metabolismo gerando microbioma intestinal saudável (Kareb O et al, 2018, Gibson GR et al, 2017).

Para fornecerem benefícios os prebióticos derivados da lactose se convertem em ácidos graxos de cadeia curta, entram no citosol das células epiteliais intestinais através de um mecanismo de transporte passivo (forma não ionizada) ou mecanismo de transporte ativo. Os ácidos graxos de cadeia curta, principalmente o butirato, suprimem a síntese de citocinas pró-inflamatórias e mediadores pró-inflamatórios. Além disso esses reduzem o catabolismo das purinas e subsequentemente diminuem a formação e o acúmulo de ácido úrico e espécies reativas de oxigênio (FLESC AGT et al, 2014; HENDLER R et al 2018; XINIAS I et al, 2018).

Além disso, o uso de prebióticos derivados da lactose (associados aos probióticos) é fortemente relacionado à prevenção do câncer de cólon e outras doenças que envolvem a inflamação gastrointestinal e/ou sistêmica como colites e doenças crônicas. Os mecanismos mais prováveis para esses efeitos são: modulação de enzimas xenobióticas; imunomodulação; supressão de espécies reativas de oxigênio; e modulação genética. (GIBSON GR et al, 2017; HENDLER R et al 2018; KAREB O et al, 2018).

O uso dos prebióticos na prática clínica esta na maioria das vezes relacionado aos probióticos. Quando usados isoladamente e a longo prazo, estes têm se mostrado ótimos na diminuição de risco de incidência de doenças malignas e na manutenção de uma saúde

sistêmica geral. Os principais de ensaios clínicos com prebióticos administrados por via oral abordam: Saúde metabólica: obesidade, diabetes, síndrome metabólica, dislipidemia; Saciedade; Melhora da absorção de cálcio e outros minerais; saúde cutânea, aumento da retenção de líquidos; Alergias; saúde urogenital; hábitos intestinais em crianças; Diarréia do viajante; Constipação e Função imune em idosos. (GIBSON GR et al, 2017)

6 SIMBIÓTICOS

Simbióticos constituem suplementos nutricionais que combinam prebióticos e probióticos de forma sinérgica, o que beneficia a implantação e sobrevivência de uma flora intestinal saudável (HOUEISS P et al, 2018; FLESCH AGT et al, 2014). A magnitude do efeito dos simbióticos depende do tipo de preparação e da concentração do microrganismo no composto. Dessa forma, o Regulamento Técnico de 2005 da ANVISA recomenda a quantidade mínima diária viável da porção probiótica de um simbiótico, a qual deve estar na faixa de 10^8 a 10^9 UFC. Já em relação à porção prebiótica, demonstrou-se que 10 g/dia de FOS constitui dose ideal e bem tolerada, mas que 4 g/dia de FOS ou inulina é o mínimo necessário para promover crescimento de bifidobactérias e, além disso, que o uso de 14 g/dia ou mais de inulina pode causar desconforto intestinal (FLESCH AGT et al, 2014).

A maioria das pesquisas indica que a aplicabilidade clínica dos simbióticos é muito semelhante àquela dos probióticos, sendo que muitas utilizam as duas intervenções em conjunto ou alternadas. Outras pesquisas tentam provar a superioridade dos simbióticos nas mais diversas situações. Nesta revisão foi percebido que essas comparações são ainda inconclusivas e não permitem estabelecer prioridade de escolha entre eles. Os artigos que comparam essas intervenções referem que a superioridade de uma para outra irá depender da doença ou condição a ser tratada, do tempo de tratamento, da disponibilidade e do paciente em si. (HENDLER R et al, 2018; KASSAIAN N et al, 2018; NIKBAKHTE et al, 2018).

7 CONCLUSÃO

Os probióticos, prebióticos e simbióticos beneficiam a saúde geral dos usuários e podem ser alternativa de tratamento de diversas situações da prática clínica como doenças inflamatórias e sintomas gastrointestinais como diarréia, em sua maioria relacionadas a disfunções da microbiota intestinal. Tais intervenções se mostraram seguras nas aplicações abordadas e sugeriram poucas contraindicações vários estudos que

comprovaram ou deram forte indício à terapêutica do uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na prática clínica. Entretanto, é necessário pesquisas mais aprofundadas para definição de diretrizes concretas e elaboração de recomendações de uso baseadas em evidências para melhor aplicabilidade destes tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Flesch AGT, Poziomyck AK, Damin DDC. O Uso Terapêuticos Dos Simbióticos. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(3):206–9.
2. Gibson GR, Hutkins R, Ellen Sanders M, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. 2017 [cited 2018 Nov 2]; Available from: www.nature.com/nrgastro
3. Hendler R, Zhang Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines* [Internet]. 2018 Sep 7 [cited 2018 Nov 2];5(3):101. Available from: www.mdpi.com/journal/medicines
4. Houeiss P, Farah A, Noun P, Alojaimi M, Abifares G, Amm M, et al. Comparative Study for Probiotics and Symbiotics Versus Placebo in Pediatrics Acute Diarrhea: Randomized Controlled Trial. *Orig Artic Int J Clin Pediatr* [Internet]. 2018;7(3):21–8. Available from: <https://doi.org/10.14740/ijcp288e>
5. Huang LS, Kong C, Gao RY, Yan X, Yu HJ, Wen B, et al. Analysis of fecal microbiota in patients with functional constipation undergoing treatment with synbiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany: European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases; 2018 Mar;37(3):555–63.
6. Irwin C, Khalesi S, Cox AJ, Grant G, Davey AK, Bulmer AC, et al. Effect of 8-weeks prebiotics/probiotics supplementation on alcohol metabolism and blood biomarkers of healthy adults: a pilot study. *Eur J Nutr.* Springer Berlin Heidelberg; 2018;57(4):1523–34.
7. Kareb O, Aïder M. Whey and Its Derivatives for Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Functional Foods: a Critical Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* Probiotics and Antimicrobial Proteins; 2018;1–22.
8. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, Amini M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetol* [Internet]. Springer Milan; 2018;55(10):1019–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1175-2>
9. Nath A, Haktanirlar G, Varga Á, Molnár MA, Albert K, Galambos I, et al. Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system. *Med.* 2018;54(2).
10. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr.* Springer Berlin Heidelberg; 2018;57(1):95–106.
11. Okada BTT, Silva JF de SG. Efeitos terapêuticos dos probióticos para o controle de doenças do trato gastrointestinal. 2015 [cited 2018 Nov 2];1–23. Available from:

<http://www.bibliotecadigital.funvicpinda.org.br:8080/jspui/bitstream/123456789/413/1/OkadaSilva.pdf>

12. Pei M, Wei L, Hu S, Yang B, Si J, Yang H, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics for chronic kidney disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(7):1–5.
13. SAAD, Naïma et al. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food Science and Technology*, v. 50, n. 1, p. 1-16, 2013.
14. Xinias I, Analitis A, Mavroudi A, Roilides I, Lykogeorgou M, Delivoria V, et al. PGHN A Synbiotic Infant Formula with High Magnesium Content Improves Constipation and Quality of Life. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* January. 2018;211(211):2234–864628.
15. Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Rao Z, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Nov 2];96(43):e8418. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069041>