

# SEGURANÇA NO USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

## *Safety use of probiotics in immunocompromised patients*

Mayra Vieira Unterkircher, Tatiana Teixeira Gomes, Elizabeth Cardoso, Miyoko Nakasato, Lis Proença Vieira

### RESUMO

Apesar dos inúmeros benefícios promovidos pelos probióticos, há relatos na literatura de infecções relacionadas ao seu uso e o imunocomprometimento pode ser um fator de risco para o seu desenvolvimento. Com o intuito de verificar a segurança da ingestão de probióticos por pacientes imunocomprometidos, realizou-se uma revisão bibliográfica nas bases MEDLINE/PUBMED, SciELO, Scirus e LILACS, seguida de pesquisa por referência cruzada. Foram selecionados 12 artigos, com relato de 21 casos de infecções, especialmente bacteremia e fungemia por probióticos em pacientes com algum tipo de comprometimento imunológico. Os efeitos adversos, quando presentes, ocorrem principalmente em pacientes pós-transplante, após manipulação dentária, em uso de cateter venoso central, com alteração cardíaca pré-existente e em uso de antibióticos de largo espectro. Desse modo, embora não haja comprovação efetiva de prejuízos a imunocomprometidos, o uso de probióticos pode trazer riscos para essa população, de modo que se recomenda observação e cautela na sua indicação e avaliação cuidadosa dos efeitos adversos.

**Descritores:** Probióticos, Segurança, Imunidade, Infecção, Transplante

### INTRODUÇÃO

A palavra probiótico tem sua origem na língua grega (proviotká), que significa “para vida”<sup>1</sup> e pode ser definido como “um suplemento alimentar microbiano vivo que afeta beneficemente o animal hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano”.<sup>2</sup>

Classifica-se o organismo como sendo probiótico quando atende os seguintes critérios: origem humana; não patogênico; resistente ao processamento na produção de alimentos; permanecer viável após contato com suco gástrico e bile; adesão à célula epitelial intestinal; capacidade de persistir no trato gastrointestinal e de influenciar atividade metabólica local.<sup>3</sup>

Os microrganismos usados como probióticos são as bactérias ácido-láticas, bactérias não ácido-láticas e leveduras. Os mais utilizados para produção alimentar são do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.<sup>4,5</sup> São aprovados para consumo humano pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei shirota*, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus casei defensis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecium*.<sup>6</sup>

Apesar dos inúmeros benefícios dos probióticos, muitos micro-organismos dos gêneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* foram isolados em pacientes, havendo relatos na literatura sobre a ocorrência de bacteremia, endocardite, meningite e pneumonia, mostrando a capacidade de translocação desses micro-organismos.<sup>7,8</sup>

---

#### Instituição:

Serviço de Nutrição e Dietética do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil

#### Correspondência:

Lis Proença Vieira  
Av. Doutor Eneas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP 05403-000- São Paulo/SP  
Fax: +55 11 2661-5428  
E-mail: lis.vieira@incor.usp.br

Recebido em: 22.06.2012

Aceito em: 10.07.2012

Algumas bactérias probióticas têm como mecanismo de ação uma forte adesão à mucosa intestinal, o que pode aumentar a translocação bacteriana e a virulência, tornando-as perigosas.<sup>9</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções por esses microrganismos parecem ser predominantemente o imunocomprometimento ou em neutropenia prolongada, como no caso de pacientes transplantados, pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), com câncer, em uso de antibióticos, pós-cirúrgicos e em uso de radioterapia.<sup>10-13</sup>

Como há relatos na literatura científica que um número expressivo de infecções pode estar relacionado aos probióticos, tem-se questionado sobre a segurança na indicação desse tipo de produto para pacientes em estado crítico, principalmente em imunocomprometidos.

## OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi verificar a segurança da ingestão de alimentos contendo probióticos por pacientes imunocomprometidos.

## MÉTODOS

Foi realizada ampla revisão bibliográfica sobre a segurança do uso de probióticos por pacientes imunocomprometidos.

As fontes de informações utilizadas foram os bancos de dados MEDLINE/PUBMED, SciELO, Scirus e LILACS, independente da data de publicação e tipo de estudo. Os descritores usados foram: Probiótico; Segurança; Infecção; Transplante; Imunidade; Terapia Imunossupressora; Lactobacillemia; Bacteremia, limitando-se aos artigos em seres humanos e língua em inglês, espanhol e português.

Os artigos potencialmente elegíveis foram triados após leitura do título e resumo daqueles trazidos na busca eletrônica. Consideraram-se pertinentes todos os artigos com descrição de alguma infecção ou efeito adverso causado por microrganismos probióticos relacionados ou não ao uso de suplementos com probióticos e estudos sobre a relevância dos micro-organismos probióticos como agentes patogênicos.

Em seguida, foi realizada leitura completa dos artigos selecionados e pesquisa manual por referência cruzada dos mesmos, possibilitando a inclusão de novos estudos. O critério de inclusão dos artigos obtidos nos bancos de dados e por referência cruzada foi a presença de eventos adversos causados por microrganismos probióticos em pacientes imunocomprometidos.

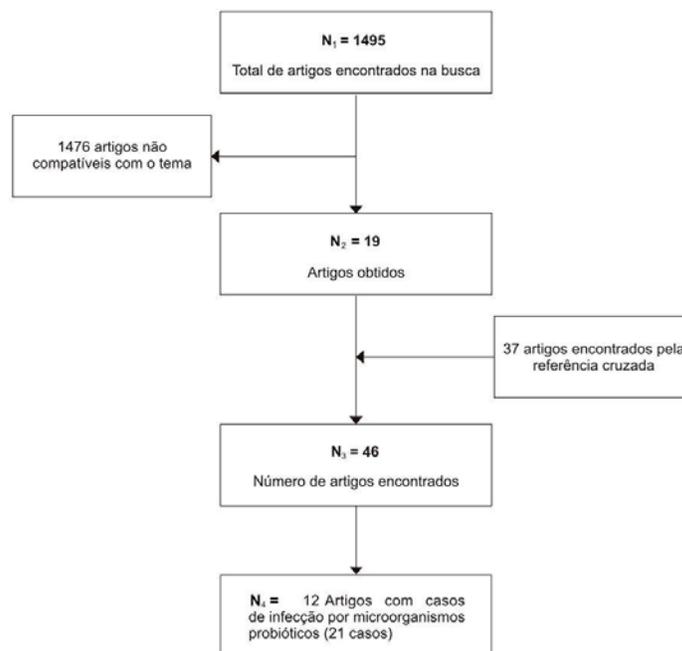
## RESULTADOS

A busca inicial resultou em 1495 artigos nas bases de dados. Desses, 1476 foram descartados por não serem compatíveis com o tema. A partir dos 19 artigos selecionados, adicionaram-se 37 encontrados por referência cruzada, totalizando 56 artigos potencialmente elegíveis, dos quais 12 preencheram os critérios de inclusão (Figura 1).

### Infecções por micro-organismos probióticos em indivíduos imunocomprometidos

Foram identificados 21 casos de infecções por microrganismos probióticos em pacientes com algum tipo de imunocomprometimento (Tabela 1). Desses, as principais

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos artigos identificados para o estudo



condições clínicas foram pós-transplantados<sup>14-18</sup> (sete casos), leucemia mielóide aguda<sup>16,17,19</sup> (cinco casos) e infecção por HIV<sup>14,20,21</sup> (três casos), entre outros.<sup>22-25</sup>

O evento adverso mais comum foi a bacteremia e febre (sete casos cada), seguido de fungemia (seis casos), septicemia e endocardite (ambos com um caso). Os microrganismos isolados mais comuns foram os *Lactobacillus rhamnosus* (seis casos), *Saccharomyces cerevisiae* (cinco casos), *Lactobacillus casei* (três casos), *Lactobacillus paracasei* (um caso) e *Saccharomyces boulardii* (um caso). Em cinco casos,<sup>16,18</sup> não foi especificada a espécie do microrganismo, mas apenas seu gênero (*Lactobacillus*). Em 15 casos houve cura do paciente.<sup>14,16-22,24,25</sup>

Em oito casos constatou-se o uso de suplementos contendo probióticos com quantidades que variaram de 200mg a 1000mg ao dia na forma de sachês, comprimidos e iogurtes contendo probióticos, com a principal finalidade de tratar diarreia. Nos estudos em que houve uso de iogurte enriquecido com probióticos não foram identificadas suas quantidades.<sup>23,24</sup>

Normalmente, são adicionados *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, não sendo informadas todas espécies. O caso de endocardite em que foi isolado *L. casei*, a infecção foi atribuída ao consumo habitual de grande quantidade de iogurte, mas não se tem informação suficiente de sua relação temporal.<sup>24</sup>

Observou-se que as complicações que surgiram durante a intervenção com suplementos contendo probióticos, variaram de quatro a 18 dias do seu início.<sup>14,19,21,22,25</sup> Em apenas um caso, os sintomas apareceram 15 dias após descontinuar o tratamento.<sup>14</sup>

### Fatores predisponentes a infecções por micro-organismos probióticos

Artigos encontrados na literatura atentam para os fatores de risco no desenvolvimento de infecção por *Lactobacillus* que

incluem a neutropenia persistente, utilização de antibióticos, imunossupressão, descontaminação seletiva do intestino à qual alguns receptores de transplante de fígado submetem-se, câncer, diabetes mellitus, transplantes, cirurgias recentes, entre outros. Além disso, os procedimentos cirúrgicos abdominais, como a

colocação de alça em Y de Roux, pode alterar a flora intestinal, resultando em infecção.<sup>18,23,26,27</sup>

Autores sugerem que a utilização frequente de antibióticos como a vancomicina por pacientes em unidades de tratamento intensivo e neutropênicos pode ser responsável pelas possíveis

**Tabela 1.** Casos de pacientes imunodeprimidos que apresetaram infecção por microrganismos probióticos.

| Paciente            |                |            |                                          | Intervenção (probiótico) |            |                             | Resultado        |                         |           |
|---------------------|----------------|------------|------------------------------------------|--------------------------|------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|-----------|
| Referência          | Desenho estudo | Idade/Sexo | Doença de base                           | Via adm.                 | Quant.     | Objetivo                    | Evento adverso   | Micro-organismo isolado | Resultado |
| Riquelme et al.14   | EC             | 42a/F      | "Transplante renal e pancreático, DM "   | Comprimido               | 1000mg/dia | T. diarreia                 | Fungemia         | S. cerevisiae           | Curado    |
|                     | EC             | 41a/M      | "Meningoencefalomielite secundária, HIV" | Comprimido               | 750mg/dia  | T. diarreia                 | Fungemia         | S. cerevisiae           | Curado    |
| Kalima et al.15     | EC             | 5a/M       | Transplante medula óssea                 | -                        | -          | -                           | Febre, sepse     | L. rhamnosus            | Morte     |
| Husni et al.16      | RS             | 56a/M      | Sarcoidose                               | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | L. casei                | Curado    |
|                     | RS             | 57a/M      | LMA, DM, IRC                             | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | Lactobacillus           | Morte     |
|                     | RS             | 46a/F      | Transplante pulmonar, FP                 | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | Lactobacillus           | Morte     |
|                     | RS             | 37a/F      | Transplante cardíaco, DM                 | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | L. casei                | Curado    |
|                     | RS             | 35a/M      | Linfoma não-Hodgkin, IRC                 | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | Lactobacillus           | Morte     |
|                     | RS             | 36a/M      | Transplante pulmão                       | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | Lactobacillus           | Morte     |
| Fruchart et al.17   | EC             | 22a/M      | LMA/Neutropenia                          | -                        | -          | -                           | Febre, pneumonia | L. rhamnosus            | Curado    |
|                     | EC             | 63a/M      | LMA/Neutropenia                          | -                        | -          | -                           | Febre            | L. paracasei            | Curado    |
|                     | EC             | 54a/M      | LMA/Neutropenia                          | -                        | -          | -                           | Febre, pneumonia | L. rhamnosus            | Curado    |
|                     | EC             | 49a/M      | Transplante Medula Óssea                 | -                        | -          | -                           | Febre            | L. rhamnosus            | Curado    |
| Antony et al.18     | R              | 57/F       | Transplante cardíaco                     | -                        | -          | -                           | Bacteremia       | Lactobacillus           | Curado    |
| Cesaro et al.19     | EC             | 8 m/M      | LMA                                      | Oral                     | -          | "Prevenção de diarreia"     | Fungemia         | S. cerevisiae           | Curado    |
| Schlegel et al.20   | EC             | 4a/F       | HIV, Linfoma                             | -                        | -          | -                           | Febre, fraqueza  | L. rhamnosus            | Curado    |
| Hennequin et al.21  | EC             | 36a/-      | HIV, Linfoma                             | Sachê                    | 1500mg/dia | T. diarreia                 | Fungemia         | S. boulardii            | Curado    |
| Bassetti et al.22   | EC             | 51/ -      | Imunossupressão                          | Comprimido               | 1g/dia     | "T. diarreia (C.difficile)" | "Fungemia Febre" | S. cerevisiae           | Curado    |
| MacGregor et al.23  | EC             | 42a/F      | Síndrome de Sjögren, IRI,                | Oral, iogurte            | -          | T. diarreia                 | Septicemia       | L. rhamnosus            | Morte     |
| Zé-Zé et al.24      | EC             | 53/M       | "Febre reumática, extração dentária"     | Oral, iogurte            | -          | "Consumo habitual"          | Endocardite      | L. casei                | Curado    |
| Fredenucci et al.25 | EC             | 49/M       | Imunossupressão                          | Sachê                    | 200mg/dia  | T. diarreia                 | Fungemia         | S. cerevisiae           | Curado    |

**Figura 2.** Fatores de risco para sepse por probióticos.<sup>9</sup>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Principais fatores de risco</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Imunocomprometidos;</li> <li>2- Prematuridade.</li> </ol> <p><b>Menores fatores de risco</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Cateter Venoso Central;</li> <li>2- Barreira epitelial intestinal prejudicada (diarreia, inflamação intestinal);</li> <li>3- Administração do probiótico por jejunostomia;</li> <li>4- A administração concomitante de antibióticos de largo espectro em que probiótico é resistente;</li> <li>5- Probióticos com propriedades de aderência da mucosa elevada ou conhecida patogenicidade;</li> <li>6- Doença valvular cardíaca (para Lactobacillus apenas).</li> </ol> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

infecções por probióticos, pois altera a flora gastrointestinal, resultando na seleção de espécies resistentes a esses antibióticos, promovendo a translocação bacteriana.<sup>17,18,20</sup>

Boyle et al.<sup>9</sup> relacionaram os fatores de risco para infecção por cepas probióticas (Tabela 2). O autor sugere que na presença de pelo menos um fator de risco principal é necessária cautela na utilização de probióticos.

A infecção das bactérias probióticas não ocorre necessariamente por translocação. Há relatos de infecção por procedimentos dentários mais invasivos, seguidos ou não da ingestão de grande quantidade de alimentos contendo microrganismos probióticos,<sup>8,18,24,28-30</sup> por contaminação pela enfermagem no manuseio de produtos contendo probióticos na presença de cateter venoso central,<sup>9,29,31,32</sup> por pneumonia por *Lactobacillus* via doador de pulmão<sup>33</sup> e por broncoaspiração por dano do nervo vago, associada a doença do refluxo gastroesofágico.<sup>34</sup>

Em pacientes críticos e em cuidados de terapia intensiva, o ambiente hostil cria no intestino alterações no equilíbrio da microflora favorecendo o crescimento de microrganismos patogênicos. Estudos mostram que as cepas probióticas disponíveis usadas atualmente não fornecem benefícios iniciais e precisam de administração por mais de sete dias para apresentar efeitos clinicamente benéficos (redução na taxa de infecção, sepsé grave, dias de internação e mortalidade) em pacientes críticos com trauma, quando há perda de bactérias ácido-lácticas após curto período em unidade de terapia intensiva.<sup>35,36</sup>

### Relevância clínica e prognóstico das infecções por microrganismos probióticos

Alguns estudos encontrados na literatura tentaram descobrir quais doenças de base foram mais comuns para ocorrência de infecção por cepas probióticas. Cannon et al.<sup>37</sup> conduziram um estudo com mais de 200 relatos em literatura sobre infecção por *Lactobacillus*, nos quais foi encontrado maior número de infecções por *L. casei*, *L. rhamnosus* e *L. plantarum*. Dentre os malefícios, foram encontradas bacteremia, endocardite e infecções localizadas. O autor atentou ao fato de que nos pacientes que apresentaram endocardite, 63% tinham doença cardíaca estrutural subjacente e em 47% dos casos ocorreu uma condição dental, a qual foi uma possível causa de predisposição à doença. Em três casos, “o grande consumo de lácteos” foi apontado como possível fator de risco. Os fatores de risco mais comuns foram câncer, uso de antibióticos de amplo espectro, diabetes e transplante (sendo o hepático, renal, pulmonar, cardíaco e de medula óssea os mais comuns, sucessivamente), sendo que a mortalidade foi de aproximadamente 30%. De acordo com esse autor, a elevada taxa de mortalidade pode ser explicada pelas condições imunodeprimidas dos pacientes, uma vez que a presença de *Lactobacillus* foi proposta para ser um “marcador de doença grave e mal prognóstico”. Anthony et al.<sup>18</sup> avaliaram 53 infecções por *Lactobacillus*, nas quais 45% dos pacientes apresentavam condição imunocomprometida e 22% haviam sido submetidos à cirurgia recente, não encontrando pacientes com infecções por cateter venoso central. Os autores constataram que apenas três mortes ocorreram, provavelmente por *Lactobacillus*. Husni et al.<sup>16</sup> basearam-se em 45 pacientes com bacteremia ao longo de 15 anos. Condições como câncer (40%), cirurgia recente (38%) e diabetes mellitus (27%) eram recorrentes. Vinte e dois pacientes estavam na unidade de terapia intensiva, 11 recebendo terapia imunossupressora, 11 recebendo

nutrição parenteral total e 23 tinham recebido antibióticos, sem atividade contra *Lactobacillus*, antes da ocorrência de bacteremia. Trinta e um pacientes morreram, mas apenas uma morte foi atribuída à bacteremia por *Lactobacillus*.

Em uma revisão de fatores de risco em 89 pacientes com bacteremia foram encontrados 22 casos infectados com o gênero *Lactobacillus* e 25 casos com a espécie de *L. Rhamnosus*. Em 82% dos casos, os pacientes tinham comorbidades graves ou fatais. Fatores predisponentes para bacteremia foram imunossupressão, pré-hospitalização prolongada, e pré-intervenções cirúrgicas. A mortalidade foi de 26% em um mês e de 48% em um ano.<sup>26</sup>

Por outro lado, em um dos estudos mais conhecidos na literatura, a fim de avaliar o potencial de lactobacilos para causar infecções graves, Saxelin et al.<sup>38</sup> estudaram a prevalência de bacteremia, não necessariamente em imunocomprometidos durante quatro anos (1989-1992), no Sul da Finlândia, e compararam as características dos isolados de sangue e de cultura de espécies de *Lactobacillus* nos laticínios. O estudo incluiu 3.317 culturas de sangue isoladas e nenhum deles correspondeu a uma espécie encontrada nos laticínios. Assim, foi possível concluir que o risco de infecção era extremamente baixo.

Rayes et al.<sup>39</sup> conduziram um estudo prospectivo duplo-cego randomizado com 66 pacientes submetidos a transplante hepático em uso de nutrição enteral, na qual um grupo recebeu uma composição de quatro microrganismos probióticos e quatro prebióticos e um outro grupo recebeu somente quatro tipos de prebióticos. Infecções pós-operatórias ocorreram em apenas um paciente do primeiro grupo contra 16 do outro, sendo a maioria por infecção urinária. O autor sugeriu que a prevenção da translocação bacteriana por pré e probióticos foi o principal mecanismo de ação, e que fibras isoladas reduziram a translocação por meio da estimulação do crescimento da microflora comensal e, conseqüentemente, do aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, que são conhecidos por estabilizar a barreira intestinal e o sistema imune local.

Em pacientes infectados com HIV há poucos relatos de infecção causada por probióticos. Irvine et al.<sup>40</sup> em um estudo retrospectivo observacional avaliou o uso de iogurtes contendo probióticos em longo prazo em pacientes infectados por HIV para avaliar a função imunitária (contagem de células CD4). Após início do consumo, houve aumento das células CD4 nos pacientes que ingeriram probióticos em comparação aos que não ingeriram, concluindo que os probióticos podiam proporcionar uma intervenção eficaz para retardar a deterioração do sistema imunológico em pacientes com HIV.

### Efetividade e segurança em ensaios clínicos

Salminen et al.<sup>41</sup> avaliaram a eficácia e segurança do *Lactobacillus rhamnosus* GG na melhora dos sintomas gastrointestinais em pacientes infectados pelo HIV sob terapia anti-retroviral. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à frequência ou consistência da diarreia, não foram relatados eventos adversos e o número de células CD4 manteve-se estável. Em outro estudo, 24 adultos com HIV com sinais clínicos de diarreia moderada, contagem de CD4 até 200 células/mm<sup>3</sup> e sem uso de antirretrovirais ou suplementos alimentares receberam 100 ml de iogurte suplementado ou não durante 15 dias. Os perfis hematológicos, as contagens de células CD4 e a qualidade de vida foram avaliados no início do estudo e em 15 e

30 dias de alimentação com iogurte. Não foi observada alteração significativa nos parâmetros hematológicos de ambos os grupos antes e depois da alimentação com iogurte probiótico.<sup>42</sup> Para avaliar a segurança e tolerância da ingestão probiótica por indivíduos infectados com HIV, 39 indivíduos consumiram *L. reuteri* ou um placebo durante 21 dias em estudo duplo-cego. Foram coletados dados hematológicos, perfil imunológico, exames de urina e físico, tolerância gastrointestinal e dados microbiota fecais. Não foram observadas alterações significativas em quaisquer dos parâmetros analisados. O autor concluiu que o *L. reuteri* pode ser usado em indivíduos HIV-positivos sem qualquer problema de segurança e tolerância.<sup>43</sup>

Já em pacientes que recebem suporte nutricional, o uso de probióticos pode apresentar problemas específicos de segurança. Whelan & Myers<sup>31</sup> investigaram a segurança dos probióticos nessa população em uma revisão sistemática. Como resultado, foram encontrados 20 relatos de eventos adversos em 32 pacientes, os quais se referiam a infecções devidas a *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Saccharomyces boulardii*, sendo os fatores de risco a presença de cateter venoso central e distúrbios associados ao aumento da translocação bacteriana. O efeito dos probióticos foi positivo ou nulo sobre os resultados relacionados com a segurança desses micro-organismos como mortalidade e infecções. Observou-se aumento de complicações, que eram em grande parte não infecciosas e em grupos específicos de doentes (pós-transplante e pancreatite).

## DISCUSSÃO

Os probióticos são considerados pela Food and Drug Administration (F.D.A.) como “Geralmente Considerados como Seguros” (*Generally Regarded As Safe* – G.R.A.S.). A designação G.R.A.S. é usada para adjuntos de alimentos que não podem satisfazer a exigência normal de avaliação de segurança, mas têm sido amplamente utilizados sem qualquer prejuízo para os consumidores. Essa nomeação para a maioria dos probióticos tem ofuscado a questão da translocação bacteriana. Isso é importante especialmente nos casos envolvendo cepas específicas, quando a capacidade de translocação pode afetar a saúde de pacientes imunocomprometidos.<sup>7,44</sup> Salminen et al<sup>26</sup> afirmam que possíveis efeitos adversos deveriam ser constantemente apurados e ilustrados na literatura.

Guidelines internacionais como a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (A.S.P.E.N.) recomendam o uso de probióticos, porém, baseados apenas em dois artigos científicos envolvendo pacientes com transplante hepático.<sup>45</sup> A *Food and Agriculture Organization* (FAO/OMS) recomenda que os probióticos devem ser avaliados por uma série de parâmetros, incluindo padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos, produção de toxinas, atividades metabólicas e hemolítica, infecciosidade em modelos animais imunocomprometidos, efeitos colaterais e incidentes adversos em seres humanos. A *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatitis and Nutrition* (ESPGHAN) resumiu sua abordagem aos probióticos da seguinte forma: “Probióticos até então utilizados em ensaios clínicos podem ser geralmente considerados como seguros. No entanto, a vigilância de possíveis efeitos colaterais, tais como infecções no grupo de alto risco (grupo criticamente doente), está faltando e é necessária”. Embora existam orientações sobre a escolha de espécies de probióticos e na avaliação de sua eficácia e segurança, ainda não há um consenso internacional de

regulamentação de produtos alimentares probióticos.<sup>36,46,47</sup>

Os micro-organismos probióticos mais relacionados à infecção foram o *Lactobacillus rhamnosus* e o *Saccharomyces boulardii*, porém, a espécie *S. boulardii* não é aprovada pela ANVISA. Sendo assim, o *Lactobacillus rhamnosus* é o microrganismo que necessita maior cautela em sua utilização, principalmente quando seu uso for para o tratamento de diarreia.

De acordo com esta revisão bibliográfica, os desfechos com mortalidade não podem ser relacionados ao uso de suplementos com probióticos, pois embora o micro-organismo isolado tenha sido uma cepa probiótica, os pacientes não receberam suplementação, o que reforça o potencial patogênico desses micro-organismos mesmo endógenos. No entanto, os estudos apontam que pacientes imunocomprometidos apresentam riscos de infecção e recomendam cautela em sua utilização, embora não haja consenso na comprovação dos prejuízos. Os efeitos adversos foram numericamente poucos, porém quando presentes, ocorreram em pacientes submetidos a transplantes, após manipulação dentária, em uso de cateter venoso central, com alteração cardíaca pré-existente e em uso de antibióticos de largo espectro.

Alguns autores questionam se as cepas são endógenas ou ingeridas e avaliaram que essa pergunta não pode ser respondida com facilidade, pois as espécies exatas e subespécies dos isolados não foram determinadas de forma confiável, e muitas vezes não foram aplicados métodos de identificação para discriminar os tipos de micro-organismos.<sup>48</sup>

A abordagem sobre o tema do uso de probióticos em pacientes imunocomprometidos é escassa e poucos estudos foram realizados a fim de avaliar a eficácia e segurança desse produto nessa população.

Uma das limitações encontradas neste estudo foi a escassez de ensaios randomizados sobre a segurança do uso de probiótico, especificamente em imunocomprometidos, sendo registrados apenas em alguns estudos de casos ou em parte de estudos com diversas patologias. Nos casos encontrados, nem todas as mortes foram comprovadamente decorrentes de infecção de microrganismos ingeridos, dificultando a avaliação dos probióticos. Outra limitação foi a falta de informação sobre a quantidade de probióticos ingerida ou sua espécie.

Apesar dos benefícios promovidos pelos probióticos, deve ser realizada uma análise de risco-benefício individual e vigilância de rotina para eventos adversos quando utilizados em pacientes com comprometimento imunológico

## CONCLUSÃO

Diante dos relatos encontrados na literatura sobre o risco de infecções por micro-organismos probióticos em pacientes imunocomprometidos é prudente evitar o uso desse tipo de suplemento nessa população. Embora não haja comprovação efetiva de prejuízos a imunocomprometidos, o uso de probióticos pode trazer riscos para essa população, de modo que se recomenda observação e cautela na sua indicação e avaliação cuidadosa dos efeitos adversos.

Pesquisas futuras devem investigar os mecanismos pelos quais a flora intestinal interage com o epitélio intestinal na saúde e na doença. Também deve ser considerado o acompanhamento de pacientes em uso de probióticos e ensaios clínicos nessa população, observando eventos adversos relacionados a algum micro-organismo específico, cuja utilização deva ser claramente contraindicada.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos familiares por todo apoio para a conclusão deste trabalho, ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela colaboração e a todos aqueles que, de uma forma direta ou indiretamente, colaboraram com este estudo.

## ABSTRACT

Despite numerous benefits sponsored by probiotics, there are reports in the literature of infections associated to its use and the immunocompromise can be a risk factor for its developing. Aiming to verify the safety of ingestion of probiotics by immunocompromised patients, literature review was performed using sources from MEDLINE / PubMed, SciELO, LILACS and Scirus, followed by cross-reference search. It was selected 12 articles with 21 case reports of infections, particularly bacteremia and fungemia by probiotics in patients with some type of immunocompromise. The adverse events, whenever they were present mainly occur in post-transplant patients, after dental manipulation, use of central venous catheter, pre-existing cardiac abnormality and use of broad spectrum antibiotics. Thereby, although there is no effective proof of damages to immunocompromised patients, using probiotics may pose risks to such population, so that it is recommended observation and caution in its indications, and careful evaluation of adverse effects.

**Keywords:** Probiotics, Safety, Immunity, Infection, Transplantation

## REFERÊNCIAS:

- Nogueira JCR, Gonçalves MCR. Probióticos - Revisão da Literatura. Rev. Bras. de Ciências da Saúde. 2011;15(4):487-92.
- Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut; 1991;32:439-42.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(5):454-75.
- Damião AOMC. Prebióticos, Probióticos e Simbióticos da diarreia aguda. [Acesso em: 7 Abril 2012]. Disponível em: [http://www.medcenter.com/Medscape/infosites/Nestle/pdf/FiberMais\\_Flora.pdf](http://www.medcenter.com/Medscape/infosites/Nestle/pdf/FiberMais_Flora.pdf)
- Coppola MM, Turnes CG. Probióticos e resposta imune. Ciência Rural. 2004;34(4):297-1303.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde, Novos Alimentos/ Ingredientes, Substâncias Bioativas e Probióticos . IX - Lista de alegações de propriedade funcional aprovadas, Julho, 2008. [Acesso em: 29 de Março de 2012]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno\\_lista\\_alega.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm).
- Min-Tze L. Safety of probiotics: translocation and infection. Nut Rev. 2008; 66(4):192-202.
- Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JMT. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. Clin. Microbiol. Infect. 1999;5:290-2.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr. 2006;83:1256-64.
- Antony SJ. Lactobacillemia: An emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host. J. Natl Med Assoc. 2000;92:83-86.
- Fradiani PA, Petrucca A, Ascenzioni F, Di Nucci G, Teggi A, Bilancini S et al. Endocarditis caused by Lactobacillus jensenii in an immunocompetent patient. J Med Microbiol. 2010;59:607-9.
- Snydman DR. The Safety of Probiotics. Clin Infect Dis. 2008;46:S104-111.
- Williams NT. Probiotics - Clinical Review. Am J Health-Syst Pharm. 2010;67:449-58.
- Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, García P, Pérez C et al. Saccharomyces cerevisiae Fungemia After Saccharomyces boulardii Treatment in Immunocompromised Patients. J Clin Gastroenterol. 2003;36(1):41-3.
- Kalima P, Masterton RG, Roddie PH, Thomas AE. Lactobacillus rhamnosus Infection in a Child Following Bone Marrow Transplant. J Infect. 1996;32:165-7.
- Husni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. Lactobacillus bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. Clin Infect Dis. 1997;25:1048-55.
- Fruchart C, Salah A, Gray C, Martin E, Stamatoullas A, Bonmarchand G, et al. Lactobacillus Species as Emerging Pathogens in Neutropenic Patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997;16:681-4.
- Antony SJ, Charles W, Stratton J, Dummer S. Lactobacillus Bacteremia: Description of the clinical course in adult patients without endocarditis. Clin Infect Dis. 1996;23:773-8.
- Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. Saccharomyces cerevisiae fungemia in a neutropenic patient treated with Saccharomyces boulardii. Support Care Cancer 2000;8:504-5.
- Schlegel L, Lemerle S, Geslin P. Lactobacillus species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:887-8.
- Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL et al. Possible role of catheters in Saccharomyces boulardii fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:16-20.
- Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with Saccharomyces cerevisiae after treatment with Saccharomyces boulardii. Am J Med. 1998;105:71-2.
- MacGregor G, Smith AJ, Thakker B, Kinsella J. Yoghurt biotherapy: contraindicated in immunosuppressed patients? Postgrad Med J 2002;78:366-7.
- Zê-Zê L, Tenreiro R, Duarte A, Salgado MJ, Melo-Cristino M, Lito L et al. Case of aortic endocarditis caused by Lactobacillus casei. J Med Microbiol. 2004;53:451-3.

25. Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, Flandrois JP. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:222–3.
26. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V et al. *Lactobacillus* Bacteremia, Clinical Significance, and Patient Outcome, with Special Focus on Probiotic *L. Rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis*. 2004;38:62–9.
27. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115(1):178–81.
28. Makaryus AN, Yang R, Hahn RT, Kort S. A Rare Case of *Lactobacillus acidophilus* Presenting as Mitral Valve Bacterial Endocarditis. *Echocardiography*. 2005;22(5):421–5.
29. Marteau PR. Probiotics in Clinical Conditions. *Clin Rev Allergy and Immunol*. 2002;22:255–73.
30. Presterl E, Kneifel W, Mayer HK, Zehetgruber M, Makristathis A, Graninger W. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to Yogurt Ingestion? *Scand J Infect Dis*. 2001;33:710–4.
31. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:687–703.
32. Carretto E, Barbarini D, Marzani FC, Fumagalli P, Monzillo V, Marone P et al. Catheter-related Bacteremia due to *Lactobacillus rhamnosus* in a Single-lung Transplant Recipient. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:780–2.
33. Jones SD, Fullerton DA, Zamora MR, Badesch DB, Campbell DN, Grover FL. Transmission of *Lactobacillus* Pneumonia by a Transplanted Lung. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:887–9.
34. Luong ML, Sareyyupoglu B, Nguyen MJ, Silveira FP, Shields RK, Potoski BA, et al. *Lactobacillus* probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive *Lactobacillus* infection? *Transpl Infect Dis*. 2010;12:561–4.
35. Knight DJW, Ala' Aldeen D, Bengmark S, Girling KJ. The effect of synbiotics on gastrointestinal flora in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2004;92:307–8.
36. Singhi SC, Baranwal A. Probiotic Use in the Critically ILL. *Indian J Pediatr*. 2008;75:621–7.
37. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:31–40.
38. Saxelin M, Chuang N, Chassy B, Rautelin H, Makeui PH, Salminen S, et al. *Lactobacilli* and Bacteremia in Southern Finland, 1989–1992. *Clin Infect Dis*. 1996;22:564–6.
39. Rayes NA, Seehofer D, Theruvatha T, Schillerb RA, Langrehra JM, Jonasa S, et al. Supply of Pre- and Probiotics Reduces Bacterial Infection Rates After Liver Transplantation— A Randomized, Double-Blind Trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125–30.
40. Irvine SL, Hummelen R, Hekmat S, Looman CWN, Habbema JDF, Reid G. Probiotic Yogurt Consumption is Associated With an Increase of CD4 Count Among People Living With HIV/AIDS. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e201–5.
41. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*. 2004;5(4):183–91.
42. Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB, Bruce AW, Reid G. Yogurt containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 helps resolve moderate diarrhea and increases CD4 count in HIV/AIDS patients. *J Clin Gastroenterol*. 2008;3(42):239–43.
43. Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, Garleb KA. Safety and Tolerance of *Lactobacillus reuteri* Supplementation to a Population Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Food Chem Toxicol*. 1998;36:1085–94.
44. Food and Agriculture Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food 2002. [Acesso em 23 outubro 2012]. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>
45. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(3).
46. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatitis and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:365–74.
47. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(12):958–66.
48. Sipsas SV, Zonios DI, Kordossis T. Safety of *Lactobacillus* strains used as probiotic agents. *Clin Infect Dis* 2002;34:1283–4.