

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E ASSUNTOS ESTUDANTIS
CURSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Amanda Karen Amâncio
Ana Laura de Andrade Rodrigues**

**USO DE PROBIÓTICOS DO GÊNERO DOS LACTOBACILLUS E SEUS EVENTOS
ADVERSOS EM PACIENTES CRÍTICOS**

**Sorocaba/SP
2022**

**Amanda Karen Amâncio
Ana Laura de Andrade Rodrigues**

**USO DE PROBIÓTICOS DO GÊNERO DOS LACTOBACILLUS E SEUS EVENTOS
ADVERSOS EM PACIENTES CRÍTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do Diploma de Graduação em
Farmácia, da Universidade de Sorocaba.

Orientador: Dr.^a Yoko Oshima Franco.

**Sorocaba/SP
2022**

Amanda Karen Amâncio
Ana Laura de Andrade Rodrigues

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado
como requisito parcial para obtenção do
Diploma de Graduação em Farmácia, da
Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 11/ 11/ 2022

BANCA EXAMINADORA:

Profª Drª Yoko Oshima Franco
Universidade de Sorocaba

Prof. Dr. Sandro Rostelato Ferreira
Universidade de Sorocaba

Me. Jocimar de Souza
Universidade de Sorocaba

Dedicamos este Trabalho de Conclusão de Curso aos nossos amigos e familiares que sempre estiveram ao nosso lado nos momentos difíceis, mostrando que somos mulheres fortes e capazes de enfrentar todos os desafios da vida.

AGRADECIMENTOS

O final da graduação é um momento muito aguardado na vida de um estudante. Desde os primeiros semestres sonhamos com o momento em que finalizaremos o curso e nos transformaremos em profissionais de verdade.

Contudo, com o decorrer dos anos, vivendo a graduação dia após dia e iniciando a vida profissional, percebemos que a ideia de que ao final de cinco anos nos transformamos em super profissionais cai por terra.

Um bom profissional não é aquele que sabe tudo e faz mil e uma coisas, mas sim aquele que admite que não sabe tudo e que tem a humildade de reconhecer que será um eterno aluno.

Primeiramente gostaríamos de agradecer as nossas famílias que nos deram forças e suporte para que conseguíssemos passar por este momento tão exaustivo da graduação.

E aos professores Sandro Rostelato Ferreira e Yoko Oshima Franco, que nos acompanharam durante o desenvolvimento do TCC, nos guiando, sanando as nossas dúvidas e nos acalmando nos momentos de pânico.

Muito obrigada!

“A imaginação é mais importante que o conhecimento, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro.”

(Albert Einstein)

RESUMO

A microbiota intestinal é constituída por uma variedade de microrganismos vivos que colonizam grande parte de sua extensão e estabelecem uma relação de simbiose com seu hospedeiro, promovendo um papel importante para a saúde humana ao auxiliar na digestão e absorção de nutrientes, produção de vitaminas e redução de agentes patogênicos através da exclusão competitiva. Disbiose é caracterizada como um desequilíbrio destes microrganismos benéficos, levando a um aumento de microrganismos nocivos. Nos últimos anos, o surgimento de produtos funcionais, que além de suas funções nutricionais, podem modular os processos metabólicos. Dentre estes produtos funcionais, podemos destacar os probióticos, que são microrganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro. Um dos gêneros de microrganismos mais proeminente para este fim é o *Lactobacillus*, que possui a capacidade de melhorar a função da barreira gastrointestinal. Sua segurança se baseia no seu histórico de uso em alimentos por séculos e estudos em populações saudáveis, contudo, é sugerido que a segurança dos probióticos não é bem elucidada pela maioria dos estudos publicados. O uso de probióticos em pacientes críticos tem sido associado a um maior risco de infecção e/ou morbidade. Neste estudo foi realizada uma revisão da literatura sobre o uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos para observar a prevalência de efeitos adversos nesta população. Dentre 35 artigos encontrados, 8 foram selecionados para esta revisão. Após análise dos dados, apenas 1 estudo apontou a presença de eventos adversos e eventos adversos graves, enquanto 5 autores não observaram eventos adversos ou não citaram a presença de eventos adversos.

Palavras-chave: Eventos Adversos. *Lactobacillus*. Pacientes Críticos. Probiótico.

ABSTRACT

The intestinal microbiota consists of a variety of live microorganisms that colonize a large part of its extension and establish a symbiotic relationship with its host, promoting an important role for human health by aiding in the digestion and absorption of nutrients, production of vitamins and reduction of pathogens through competitive exclusion. Dysbiosis is characterized as an imbalance of these beneficial microorganisms, leading to an increase in harmful microorganisms. In recent years, the emergence of functional products, which in addition to their nutritional functions, can modulate metabolic processes. Among these functional products, we can highlight probiotics, which are live microorganisms that, when administered in adequate doses, confer benefits to the health of the host. One of the most prominent genera of microorganisms for this purpose is *Lactobacillus*, which can improve the function of the gastrointestinal barrier. Its safety is based on its history of use in food for centuries and studies in healthy populations, however, it is suggested that the safety of probiotics is not well elucidated by most published studies. The use of probiotics in critically ill patients has been associated with an increased risk of infection and/or morbidity. In this study, a literature review was carried out on the use of probiotics of the genus *Lactobacillus* in critically ill patients to observe the prevalence of adverse effects in this population. Out of 35 articles found, 8 were selected for this review. After data analysis, only 1 study pointed out the presence of adverse events and serious adverse events, while 5 authors did not observe adverse events or did not mention the presence of adverse events.

Keywords: Adverse Effects. *Lactobacillus*. Critical Patients. Probiotic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos	15
Figura 2 - Probióticos Utilizados.....	16
Figura 3 - Efeitos Adversos	21

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta)
ECN	Enterocolite Necrosante
GALT	Tecido Linfoide Associado ao Intestino
IL-6	Interleucina-6
ITUs	Infecções do Trato Urinário
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PubMed	<i>US National Library of Medicine</i>
TNF- α	Necrose Tumoral Alfa
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivos Gerais	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	METODOLOGIA.....	14
3.1	Critério de Aceitação	14
3.2	Critério de Exclusão	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1	Resultados	15
4.2	Discussão.....	22
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal é o termo utilizado para definir a população de microrganismos que compõe o trato gastrointestinal (GOMES; MAYNARD 2020). O sistema digestório apresenta uma variedade de microrganismos vivos que colonizam grande parte de sua extensão, estabelecendo uma relação de mutualismo, que pode ser descrita como um tipo de simbiose que beneficia tanto o microrganismo quanto o hospedeiro (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; PAIXÃO; CASTRO, 2016). Estes microrganismos se encontram mais densamente no intestino grosso e na boca, enquanto o estômago e o intestino delgado possuem menos microrganismos devido ao ácido hidrolórico produzido pelo estômago e pelo rápido movimento do alimento através do intestino delgado (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A composição da microbiota intestinal possui um papel de extrema importância para a saúde do hospedeiro, auxiliando na digestão e absorção de nutrientes, produção de vitaminas e redução da diminuição de agentes patogênicos através da exclusão competitiva (FERREIRA, 2014; GOMES; MAYNARD, 2020). Sua composição apresenta uma grande diversidade de vírus, archaea, fungos e principalmente bactérias, que iniciam o processo de colonização a partir do nascimento do hospedeiro (GOMES; MAYNARD, 2020). O processo de formação da microbiota é único para cada pessoa, visto que variáveis como o tipo de parto, amamentação, genética e fatores externos como a alimentação e o estilo de vida influenciam diretamente a sua formação (GOMES; MAYNARD, 2020). As bactérias que constituem a microbiota atuam nos processos de digestão de alimentos, na regulação energética, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), síntese de vitaminas, proteção contra agentes patogênicos e regulação do sistema imune (GOMES; MAYNARD 2020).

Por outro lado, a desordem na microbiota pode ser ocasionada pelo desajuste da colonização microbiana, denominada disbiose intestinal, levando ao predomínio de bactérias nocivas sobre as benéficas (FERREIRA, 2014). Com isso, nos últimos anos tem crescido o interesse por novos produtos com características funcionais, que além das suas funções nutricionais também apresentam em sua composição uma ou mais substâncias que podem modular os processos metabólicos (SARON; SGARBIERI; LERAYER, 2005). Esta nutrição otimizada busca maximizar as funções fisiológicas dos indivíduos, para assegurar seu bem-estar e saúde, além do risco mínimo de

desenvolver doenças ao longo da vida, melhorando as condições de saúde do indivíduo (SARON; SGARBIERI; LERAYER, 2005).

Dentre estes produtos funcionais, podemos destacar os probióticos. Definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro (INDIRA et al., 2019). Dentre os efeitos benéficos para a saúde humana, se destacam o controle da microbiota intestinal, estabilização, promoção da digestão de lactose, estimulação do sistema imune, aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas (SAAD, 2006).

Estudos de espécies de probióticos, que investigou o grupo de bactérias do ácido láctico, apontou que o *Lactobacillus* foi relatado como o probiótico mais proeminente deste grupo, com capacidade de melhorar a função da barreira gastrointestinal (AZAD et al., 2018). Os *Lactobacillus* são bactérias gram-positivas, anaeróbicas facultativas, que se encontram predominantemente no intestino delgado. Dentre as suas espécies, podemos destacar os *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus acidophilus* (DE SOUZA et al., 2021).

Contudo, a segurança dos probióticos se fundamenta no histórico de seu uso em alimentos e em observações constatadas em estudos clínicos que priorizam falar da eficácia ao invés da segurança dos probióticos (SUEZ et al., 2019). Apesar da maioria das estirpes probióticas serem consideradas seguras em adultos saudáveis, probióticos podem teoricamente ser responsáveis por efeitos adversos como infecção sistêmica, atividades metabólicas deletérias, estimulação imune excessiva em indivíduos suscetíveis e transferência de genes (SUEZ et al., 201; FAO/WHO, 2002).

O uso de probióticos tem sido associado a um maior risco de infecção e/ou morbidade em lactentes e neonatos com baixo peso, pacientes adultos e infantis com quadro de saúde crítico em unidades de terapia intensiva e pacientes em pós-operatório e imunocomprometidos (SUEZ et al., 2019). Outro apontamento indicou uma associação entre o uso de probióticos após pacientes terem realizado antibioticoterapia e uma disbiose persistente induzida por probiótico, que atrasou a reconstituição da microbiota da mucosa fecal e gastrointestinal em comparação com nenhuma intervenção após o tratamento com antibióticos (SUEZ et al., 2019).

Tendo em vista o que foi exposto acima, este estudo teve por objetivo compreender por meio de uma revisão da literatura a relação entre o uso de probióticos do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos e seus possíveis efeitos adversos a saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Verificar a ocorrência de efeitos adversos causados pelo uso de probióticos *Lactobacillus* em pacientes críticos, através de busca de dados na literatura científica.

2.2 Objetivos Específicos

Identificar e classificar os efeitos adversos do uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir de uma revisão na literatura disponível acerca de efeitos adversos relacionados ao uso de probióticos do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos.

Este levantamento foi realizado utilizando artigos publicados em revistas, jornais e periódicos entre os anos de 1999 e 2022. A base de dados utilizada foi a *US National Library of Medicine* (PubMed) e os termos utilizados foram: Probióticos, Efeitos Adversos, *Lactobacillus*, Pacientes Criticamente Doentes, Pacientes Críticos, além de suas versões em inglês: *Probiotics*, *Adverse Effects*, *Lactobacillus*, *Critically Ill Patients*, *Critical Patients*.

Para obter os artigos encontrados, foi utilizado Operadores Booleano “AND” e os seguintes conjuntos de palavras: Probiotics AND Critically Ill Patients AND Lactobacillus AND Adverse Effects; Probiotics AND Critically Ill Patients AND Lactobacillus e Probiotics AND Critical Patients AND Lactobacillus.

O filtro *Article Type* foi aplicado, selecionando as opções: *Clinical Study*, *Clinical Trial*, e *Clinical Trial Phase I, II, III e IV*.

3.1 Critério de Aceitação

Foram considerados elegíveis para a inclusão na revisão da literatura, estudos originais realizados em humanos nos idiomas português e inglês de janeiro de 1999 a outubro de 2022, relacionadas ao uso de probióticos e seus efeitos em pacientes críticos.

3.2 Critério de Exclusão

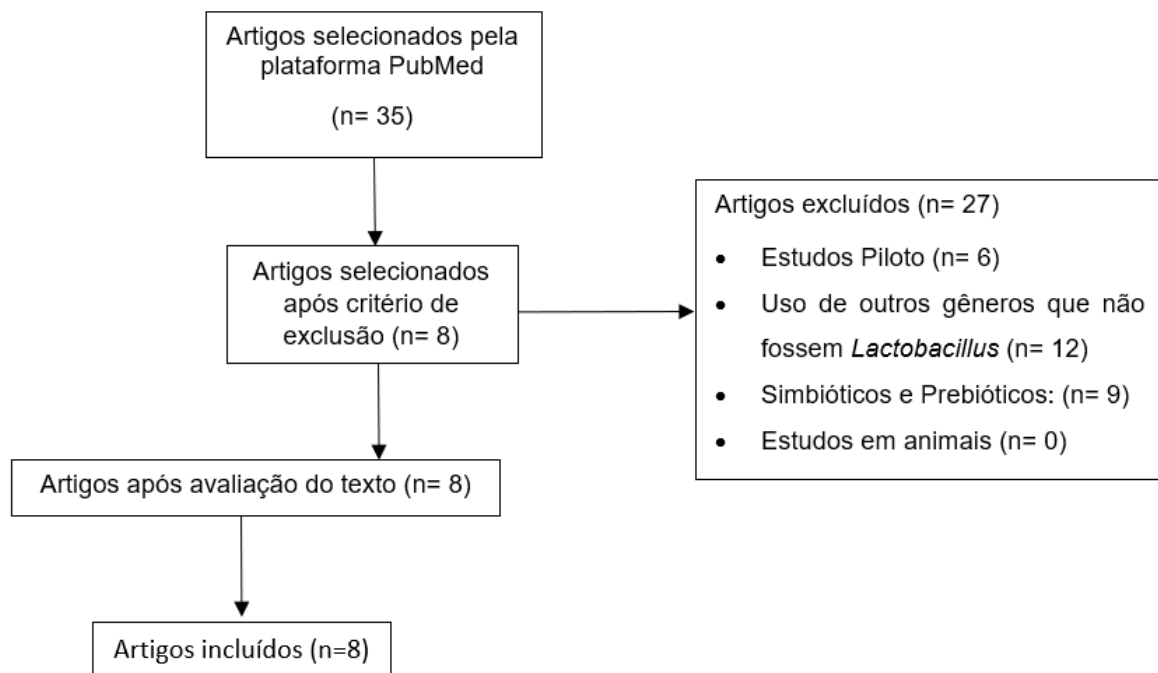
Foram excluídos os artigos que se tratavam de estudos pilotos, estudos com prebióticos e simbióticos, artigos com outros gêneros que não fossem *Lactobacillus* e artigos com estudos em animais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Resultados

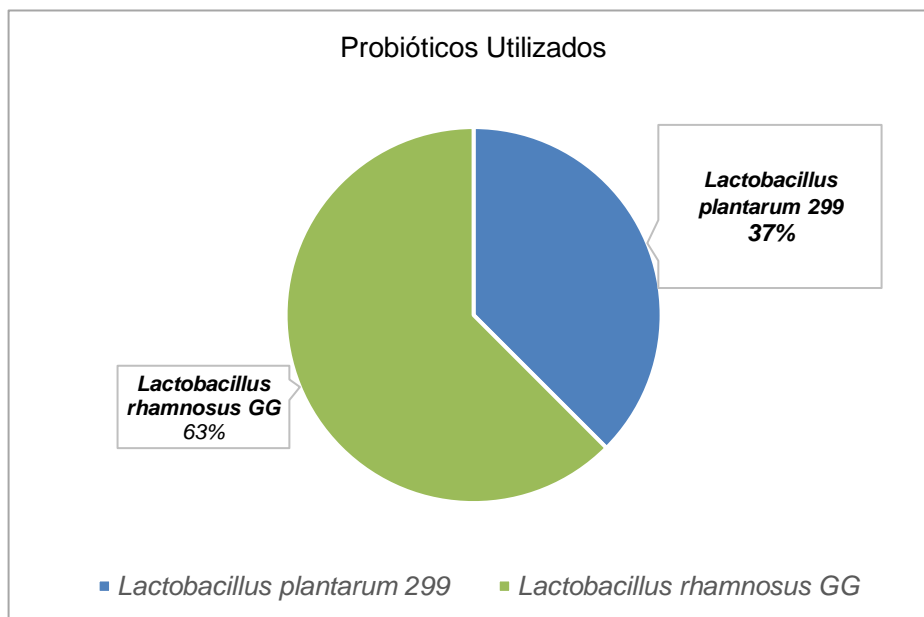
As buscas por artigos na plataforma PubMed resultou num total de 35 artigos levantados. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 8 artigos foram selecionados para inclusão na revisão da literatura. O fluxograma de seleção dos artigos está ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaboração Própria.

Um dos critérios de aceitação dos artigos era o uso de probióticos do gênero dos *Lactobacillus*. Dentre os 8 artigos aceitos, 3 utilizaram *Lactobacillus plantarum* 299 e 5 utilizaram *Lactobacillus rhamnosus* GG. A Figura 2 ilustra esta diferença.

Figura 2 - Probióticos Utilizados

Fonte: Elaboração Própria

Probióticos têm sido usados de forma segura em alimentos e produtos lácteos há centenas de anos, contudo, os resultados de segurança são relatados de forma inconsistente em ensaios clínicos publicados (DORON; SNYDMAN, 2015). Problemas de segurança com o uso de cepas vivas foram observados em alguns grupos de pacientes como neonatos e pacientes vulneráveis, principalmente por causa da translocação destes microrganismos do intestino para a circulação sistêmica (PIQUÉ; BERLANGA; MIÑANA-GALBIS, 2019). Estes pacientes vulneráveis ou críticos podem ser definidos como aqueles que apresentam uma condição clínica frágil e ou que se encontram em risco iminente de perder a vida ou a função de órgãos e/ou dos sistemas do corpo humano, devido a traumas ou outras condições que requerem cuidado imediato clínico, cirúrgico, gineco-obstetrício ou em saúde mental (BRASIL, 2011). Na tabela 1 apresenta-se os artigos aceitos, que estudaram o uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos, apresentando seus resultados e a presença ou não de efeitos adversos.

Tabela 1 – Características dos estudos relativos ao uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos

(continua)

Estudo	Desenho do Estudo	Participantes	Objetivo	Probiótico	Resultados	Efeitos Adversos
ARVOLA, T. et al., 1999	Estudo de acompanhamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	119 crianças de 2 semanas a 12 anos e 8 meses, com infecções respiratórias agudas.	Avaliar a incidência de diarreia após tratamento antimicrobiano em crianças sem histórico de uso de antimicrobianos nos últimos 3 meses.	2×10^{10} UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, administrado durante o tratamento antimicrobiano (7 a 10 dias).	↓ incidência de diarreia associada a antibióticos em crianças com infecções respiratórias para um terço.	Não foram observados eventos adversos.
DANI, C. et al., 2002	Estudo prospectivo multicêntrico duplo-cego.	585 recém-nascidos com 33 semanas ou menos ou pesando menos de 1,5 kg.	Avaliar a eficácia da suplementação de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG na redução da incidência de infecções do trato urinário, sepse bacteriana e enterocolite necrosante em prematuros.	6×10^9 UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, administrado a partir da primeira amamentação até a alta.	Suplementação precoce com <i>Lactobacillus</i> GG não é eficaz na redução da incidência de ITUs, ECN e sepse em prematuros.	Não foi mencionado.
MCNAUGHT, C. E. et al., 2005	Estudo prospectivo randomizado.	103 pacientes graves dentro de 24 horas após a admissão na Unidade de Terapia Intensiva, com idade média de 71 anos de idade.	investigar o efeito do probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v na função da barreira intestinal e na resposta inflamatória sistêmica em pacientes críticos.	5×10^7 UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v, administrado até alta hospitalar ou desejo do paciente de descontinuar.	↓ dos níveis séricos de IL-6 no grupo tratamento no dia 15, sugerindo que o <i>L. plantarum</i> 299v pode atenuar a resposta inflamatória sistêmica em pacientes gravemente doentes.	Não foi mencionado.

Nota: ↓: Significa redução; ↑: Significa aumento; UFC: Unidades Formadoras de Colônias; IL-6: Interleucina-6; ITU: Infecção do Trato Urinário; ECN: Enterocolite Necrosante; PAV: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

Fonte: Elaboração própria com base nos artigos incluídos no estudo.

Tabela 1 – Características dos estudos relativos ao uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos

(continua)

Estudo	Desenho do Estudo	Participantes	Objetivo	Probiótico	Resultados	Efeitos Adversos
HONEYCUTT, T. C. B. et al., 2007	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	61 pacientes pediátricos divididos em recém-nascidos (<1 mês), de 1 a 24 meses e >24 meses.	Avaliar a eficácia dos probióticos na redução das taxas de infecção hospitalar em terapia intensiva pediátrica.	10 x 10 ⁹ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, administrado até alta hospitalar.	<i>L. rhamnosus</i> GG não se mostrou eficaz na redução da incidência de infecções nosocomiais.	Não foram observados eventos adversos.
MORROW, L. E.; KOLLEF, M. H.; CASALE, T. B., 2010	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	146 pacientes com 19 anos ou mais, ventilados mecanicamente com alto risco de desenvolver PAV.	Determinar se a administração orofaríngea e gástrica de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG pode reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).	2 x 10 ⁹ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, administrado até extubação, colocação de traqueostomia ou óbito.	↑ prevalência de traumatismo torácico no grupo <i>L. rhamnosus</i> GG. ↓ incidência de PAV no grupo <i>L. rhamnosus</i> GG. ↓ no tempo para o início da PAV. ↓ nas taxas de diarreia positiva para o ensaio de citotoxina de <i>C. difficile</i> no grupo probiótico. ↓ do número de dias de diarreia associada à UTI no grupo <i>L. rhamnosus</i> GG.	Não foram observados eventos adversos.

Nota: ↓: Significa redução; ↑: Significa aumento; UFC: Unidades Formadoras de Colônias; IL-6: Interleucina-6; ITU: Infecção do Trato Urinário; ECN: Enterocolite Necrosante; PAV: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

Fonte: Elaboração própria com base nos artigos incluídos no estudo.

Tabela 1 – Características dos estudos relativos ao uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos

(continua)

Estudo	Desenho do Estudo	Participantes	Objetivo	Probiótico	Resultados	Efeitos Adversos
KLARIN, B. et al., 2018	Estudo aberto multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado	137 pacientes com 18 anos ou mais, críticos em ventilação mecânica. 69 no grupo probiótico e 68 no grupo placebo	Reduzir patógenos na orofaringe para minimizar a carga microbiana se ocorrer aspiração	10 ¹⁰ UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299, administrado até a extubação traqueal ou quando o paciente recebeu alta da UTI.	↓ nos fungos emergentes para culturas orofaríngeas a favor do tratamento de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299.	Não foram observados eventos adversos.
LITTON, E. et al., 2021	Ensaio clínico multicêntrico, de grupos paralelos, controlado por placebo e randomizado	221 pacientes adultos dentro de 48 h após a admissão na UTI e esperava-se que necessitassem de cuidados intensivos além do dia após o recrutamento.	Determinar se a terapia precoce e sustentada com <i>L. plantarum</i> 299v administrada a pacientes adultos de UTI aumentou os dias de vida e em casa.	20 x 10 ¹⁰ UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v. administrado por 60 dias.	A terapia probiótica com <i>L. plantarum</i> 299v em pacientes adultos internados na UTI não resultou em diferença significativa nos dias de vida e dias em casa até o dia 60.	Não foram observados eventos adversos.

Nota: ↓: Significa redução; ↑: Significa aumento; UFC: Unidades Formadoras de Colônias; IL-6: Interleucina-6; ITU: Infecção do Trato Urinário; ECN: Enterocolite Necrosante; PAV: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

Fonte: Elaboração própria com base nos artigos incluídos no estudo.

Tabela 1 – Características dos estudos relativos ao uso de probiótico do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos

						(conclusão)
Estudo	Desenho do Estudo	Participantes	Objetivo	Probiótico	Resultados	Efeitos Adversos
JOHNSTONE, J. et al., 2021	Ensaio randomizado controlado por placebo.	2653 pacientes com 18 anos ou mais, com expectativa de necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 72 horas.	Avaliar o efeito do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG na prevenção de PAV, infecções adicionais e outros desfechos clinicamente importantes na unidade de terapia intensiva.	10 ¹⁰ UFC de <i>L. rhamnosus</i> GG,	Sem diferença significativa no desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica, não suportando o uso de <i>L. rhamnosus</i> GG em pacientes críticos	Foram observados eventos adversos e eventos adversos graves em 15 pacientes no grupo probiótico e 1 no grupo placebo com evolução para o óbito em ambos os casos graves.
				administrado por até 60 dias ou até a alta da UTI ou até que o <i>Lactobacillus</i> fosse isolado de um local estéril ou cultivado como organismo único ou predominante em um local não estéril.		

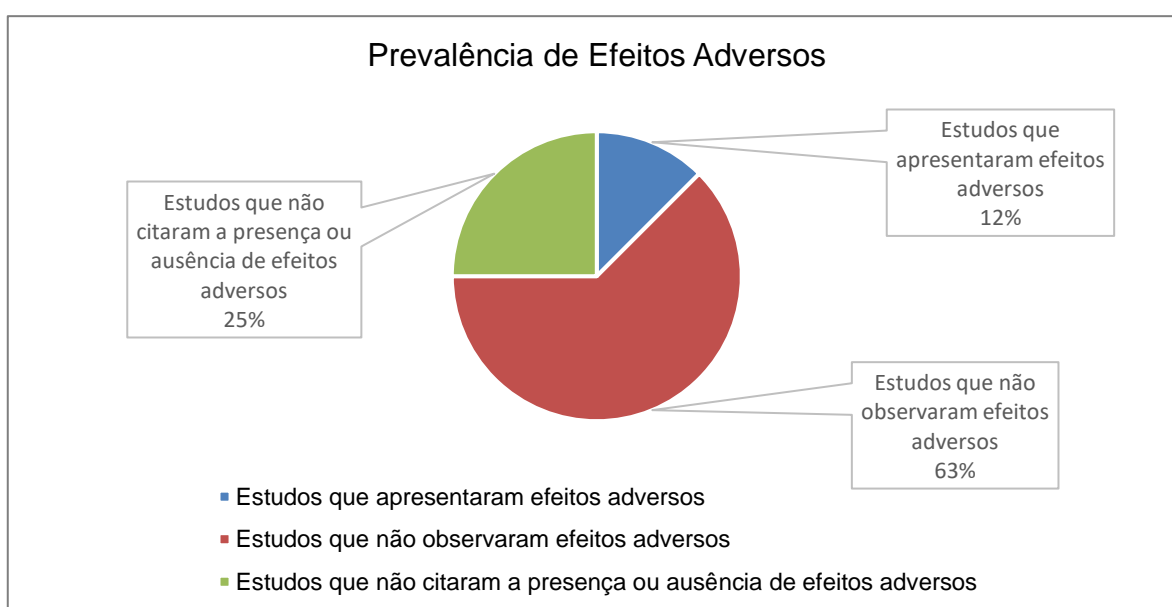
Nota: ↓: Significa redução; ↑: Significa aumento; UFC: Unidades Formadoras de Colônias; IL-6: Interleucina-6; ITU: Infecção do Trato Urinário; ECN: Enterocolite Necrosante; PAV: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

Fonte: Elaboração própria com base nos artigos incluídos no estudo.

Eventos adversos podem ser definidos como como complicações indesejadas decorrente do cuidado prestado ao paciente, não atribuídos à evolução natural da doença ou qualquer efeito não desejado decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária (BRASIL, 2009; VENTURA; ALVES; MENESES, 2012). Efeitos adversos graves são aqueles que levam a óbito, causam deficiência ou dano permanente em uma estrutura do organismo, exige hospitalização ou prolongação da hospitalização do paciente, leva a perturbação ou risco fetal ou anomalia congênita, enquanto efeitos adversos não-graves são qualquer outro evento que não se inclua nos critérios de eventos adversos graves (BRASIL, 2009).

Após análise dos resultados apresentados na Tabela 1, foi observado que apenas 1 estudo reportou a ocorrência de eventos adversos e eventos adversos graves, enquanto nos outros estudos, 5 autores não observaram eventos adversos e 2 não fizeram menção ao descrever os resultados obtidos. A Figura 3 ilustra a porcentagem dos artigos que apresentaram eventos adversos, que não apresentaram eventos adversos e que não citaram esta informação no estudo.

Figura 3 - Efeitos Adversos



Fonte: Elaboração Própria.

4.2 Discussão

Através da metodologia adotada neste estudo foi possível observar uma disparidade entre os resultados encontrados, visto que alguns estudos mostraram que o uso do probiótico não teve relevância para o tratamento dos pacientes, enquanto outros mostraram que o probiótico tem potencial para promover uma melhora do quadro clínico do paciente.

O estudo de Arvola e colaboradores (1999) investigou a incidência de diarreia após realização de antibioticoterapia em 119 crianças de 2 semanas a 12.8 anos de idade com infecções respiratórias. Em relatos anteriores, o autor sugere que a maior incidência de diarreia associada a antibióticos se deve ao seu efeito de perturbar a microbiota intestinal e a expor a complicações. Arvola e colaboradores (1999) também observaram que apesar do uso de diferentes probióticos, incluindo os *Lactobacillus*, ser eficiente para prevenir e tratar gastroenterites virais, sua utilidade para o tratamento de crianças em terapia antimicrobiana ainda não foi elucidada. Os autores observaram que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG em crianças recebendo antibioticoterapia para infecção respiratória reduziu a incidência de diarreia associada a antibióticos para um terço. Os autores dizem que a melhor maneira de prevenir a diarreia associada a antibióticos ainda é o seu uso crítico, contudo, *Lactobacillus rhamnosus* GG é uma terapia adjuvante segura e útil para prevenir a diarreia decorrente do tratamento antimicrobiano.

No trabalho de Dani e colaboradores (2002) foi avaliada a eficácia da suplementação de *Lactobacillus rhamnosus* GG para a redução da incidência de ITUs, sepse bacteriana e ECN em 585 recém-nascidos com 33 semanas ou menos ou pesando menos de 1,5 Kg. Os autores comentam que já se sabe que os *Lactobacillus* podem reduzir o número de patógenos intestinais que competem por seus sítios de adesão e que os probióticos podem promover um mecanismo de defesa imune não específico, ou seja, a fagocitose por monócitos/macrófagos e células polimorfonucleares, que quando ativadas, podem ingerir e destruir corpos estranhos, como bactérias patogênicas. Os autores discutem que os *Lactobacillus* demonstraram aumentar as respostas imunes humorais, onde um estudo observou que um aumento no número de células secretoras de Interleucina-6 (IgA) acompanhou a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG em crianças durante uma fase aguda de diarreia. Também foi discutido, que várias estirpes de *Lactobacillus* vivos demonstram induzir

a liberação de citocinas pró-inflamatórias, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), refletindo na estimulação da imunidade não específica. Estes efeitos imunoestimulantes e imunomoduladores podem favorecer o desenvolvimento da flora intestinal com baixo potencial patogênico.

O estudo de Dani e colaboradores (2002) sugere uma tendência de diminuição da incidência de ITUs e ECN nos pacientes, contudo, este efeito não foi estatisticamente significativo. Embora o resultado não seja significativo, os bebês que receberam *Lactobacillus rhamnosus* GG foram menos afetados pela ECN após 1 semana de tratamento, colaborando com os resultados encontrados em um estudo que diz que probióticos podem prevenir a ECN em ratos recém-nascidos modulando a cascata inflamatória.

Dani e colaboradores (2002) também descobriram que probióticos não afetam a incidência de sepse bacteriana, devido ao pequeno tamanho da população empregada ou à complexidade da patogênese da sepse.

O estudo de McNaught e colaboradores (2005) investigou o uso de *Lactobacillus plantarum* 299v em 103 pacientes graves dentro de 24 horas após a admissão na Unidade de Terapia Intensiva, com idade média de 71 anos de idade.

Os autores discutem, que o *Lactobacillus plantarum* 299 adere fortemente à mucosa intestinal por meio de uma única molécula de adesina específica de manose, podendo competir com organismos patogênicos por locais de aderência na mucosa intestinal, que é o primeiro passo na translocação bacteriana. Além disso, vários *Lactobacillus* demonstraram produzir várias substâncias antimicrobianas, incluindo bacteriocinas, que inibem diretamente o crescimento de patógenos potenciais.

McNaught e colaboradores (2005) observaram em seu estudo, que o probiótico empregado não teve efeito significativo na colonização em termos do número de espécies isoladas, entrando em contradição com as evidências de estudos em animais, que sugerem que os probióticos são capazes de influenciar a taxa de colonização gástrica por organismos entéricos. Os pacientes selecionados para este estudo apresentavam níveis séricos elevados de IL-6, refletindo uma resposta pró-inflamatória profunda. Os autores observaram uma redução nos níveis de IL-6 no grupo probiótico em comparação com os controles no dia 15. Este resultado apresenta pouca relevância clínica, contudo, fornece algumas evidências para a modificação da resposta inflamatória sistêmica por *Lactobacillus plantarum* 299v. O estudo não elucidou os mecanismos relacionados a esta redução, mas foi sugerido que os

probióticos reduzam a aderência e a translocação de patógenos entéricos ou, alternativamente, tenham exercido um efeito direto sobre o tecido linfoide associado ao intestino (GALT).

Apesar dos resultados encontrados sugerirem que o *Lactobacillus plantarum* 299v pode atenuar a resposta inflamatória sistêmica em pacientes críticos, o uso rotineiro de probióticos nestes pacientes não pode ser recomendado com base neste estudo, necessitando de uma investigação mais aprofundada.

No trabalho de Honeycutt e colaboradores (2007) foi avaliado a eficácia do uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG na redução das taxas de infecção hospitalar em terapia intensiva pediátrica, em 61 pacientes pediátricos divididos em recém-nascidos (<1 mês), de 1 a 24 meses e >24 meses.

Os autores discutem que vários estudos demonstram uma redução na incidência de infecções respiratórias superiores em creches com o uso profilático de preparações probióticas, e existem dados limitados para a prevenção de infecção respiratória inferior com probióticos. Estudos em animais e em humanos demonstram evidências para o uso de probióticos na redução de infecções recorrentes do trato urinário, e pequenos ensaios clínicos em ambientes de terapia intensiva começam a analisar a incidência de infecções nosocomiais com o uso de probióticos e demonstraram resultados promissores.

No estudo de Honeycutt e colaboradores (2007), o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG não se mostrou eficaz na redução da incidência de infecções hospitalares, apresentando uma tendência não significativa para o aumento de infecções no grupo tratamento. Os autores admitem que um ponto fraco deste estudo é que nenhuma avaliação da gravidade da doença na admissão foi feita para comparar os dois grupos randomizados, exceto pelo risco de bacteremia pelo próprio probiótico, não há explicação plausível conhecida para um aumento da taxa de infecção hospitalar no grupo de tratamento. Houve uma preocupação dos autores no final do estudo devido ao primeiro relato publicado de sepse comprovada devido à cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus* em dois pacientes pediátricos debilitados com doença crônica subjacente. Contudo, os autores argumentam que dados os enormes benefícios potenciais do uso de probióticos, o estudo deveria ter continuado.

O trabalho realizado por Morrow e colaboradores (2010) em 146 pacientes com 19 anos ou mais, ventilados mecanicamente com alto risco de desenvolver PAV, investigou se a administração orofaríngea e gástrica de *Lactobacillus rhamnosus* GG poderia reduzir o desenvolvimento de PAV.

Os autores escolheram o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG, visto que possuía dados de segurança mais robustos e dados superficiais sugerindo que pode ter atividade preferencial nas vias aéreas superiores.

No estudo de Morrow e colaboradores (2010), a administração de probióticos foi associada a uma redução estatisticamente significativa na incidência de PAV com base em critérios diagnósticos rigorosos que exigem confirmação microbiológica em amostras invasivas do trato respiratório inferior. Além da redução da PAV, a terapia com *Lactobacillus* levou a reduções estatisticamente significativas na diarreia associada a *Clostridium difficile* e menor uso de antibióticos para o tratamento da diarreia por *Clostridium difficile*. Estes dados sugerem que o *Lactobacillus* pode representar uma abordagem nova, barata e não antibiótica para prevenir infecções nosocomiais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adequadamente selecionados.

Devido as limitações do estudo, critérios de exclusão e o pequeno número de pacientes incluídos, os autores julgam que estes dados devem ser vistos como preliminares e não podem ser generalizados para a população de UTI, sugerindo que as tendências descritas devem ser interpretadas apenas como observações que merecem investigação adicional.

Os autores discutem que os danos potenciais da terapia probiótica também requerem atenção. Historicamente, o consenso tem sido de que a terapia probiótica era de valor questionável, mas segura. Contudo, foi apontado que um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que administrou uma nova combinação probiótica para avaliar sua eficácia na prevenção de infecções na pancreatite aguda grave prevista levou a um aumento da mortalidade quando comparado ao placebo.

Com isso, os autores apontam que tais estudos deveriam incluir a colaboração com cientistas de base para estudar mais rigorosamente os potenciais mecanismos dos efeitos dos probióticos.

O trabalho de Klarin e colaboradores (2018) investigou o uso de *Lactobacillus plantarum* 299 em 137 pacientes com 18 anos ou mais, críticos em ventilação mecânica para reduzir patógenos na orofaringe e minimizar a carga microbiana se ocorrer aspiração.

Os autores discutem que a clorexidina é comumente utilizada em pacientes na UTI e possui ação contra a microbiota bacteriana oral normal, mas apresenta efeitos limitados sobre bactérias Gram negativas. Os autores apontam que um estudo mostrou que seu uso na higiene bucal é eficiente para a redução de patógenos, contudo, outros estudos concluem que seu uso reduz a incidência de PAV, mas não influencia a taxa de sobrevida.

Devido ao fato da cepa de *Lactobacillus plantarum* 299 conseguir reduzir o crescimento excessivo de bactérias patogênicas no intestino em pacientes críticos e se aderir à mucosa intestinal na mesma extensão que em voluntários saudáveis, Klarin e colaboradores (2018) criaram a hipótese de que o *Lactobacillus plantarum* 299 seria capaz de competir com patógenos orais em pacientes ventilados mecanicamente.

Ao comparar os grupos probiótico e clorexidina, os autores não encontraram diferença na incidência de novos patógenos na orofaringe ou em amostras traqueais, indicando que o *Lactobacillus plantarum* 299 pode ter um efeito comparável ao da clorexidina para neutralizar a colonização patogênica orofaríngea, e ao contrário da clorexidina, não apresentou nenhum efeito colateral importante.

Klarin e colaboradores (2018) concluem que o *Lactobacillus plantarum* 299 pode ser considerado uma alternativa para cuidados de higiene bucal em pacientes ventilados mecanicamente, contudo, devido às limitações do estudo, não podem concluir se esta cepa probiótica é a escolha ideal para limitar a colonização de patógenos. Investigações mais abrangentes são necessárias para fornecer evidências suficientes para indicar quais cepas probióticas ou suas combinações podem ser as mais adequadas e para esta finalidade.

O trabalho conduzido por Litton e colaboradores (2021) investigou o uso de *Lactobacillus plantarum* 299v com o intuito de determinar se a terapia precoce e sustentada administrada a 221 pacientes adultos de UTI aumentaria os dias de vida e em casa dos pacientes.

Em seu estudo, Litton e colaboradores (2021) observaram que a administração precoce e sustentada de terapia probiótica com *L. plantarum* 299v a pacientes adultos internados na UTI não resultou em diferença significativa nos dias vivos e fora do hospital até o dia 60. A infecção hospitalar e todos os outros desfechos secundários pré especificados também foram semelhantes entre os grupos. Neste estudo, os autores não observaram eventos adversos graves entre os participantes, incluindo nenhuma infecção por *Lactobacillus* associada, e poucos eventos adversos relatados, apontando que a administração generalizada e não direcionada de *L. plantarum* 299v a pacientes internados na UTI é segura, porém ineficaz.

Os autores discutem que em um grande ensaio clínico realizado em crianças na Índia rural, a administração de *L. plantarum* diminuiu o risco de um desfecho composto, incluindo infecção e morte. Foi discutido que a microbiota dos adultos é complexa e estabelecida, enquanto nos bebês a microbiota ainda está se desenvolvendo, podendo explicar o porquê de uma abordagem não direcionada ser bem-sucedida em bebês, mas não em adultos.

O trabalho conduzido por Johnstone e colaboradores (2021) investigou o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG em 2653 pacientes com 18 anos ou mais, com expectativa de necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 72 horas com o intuito de prevenir PAV, infecções adicionais e outros desfechos clinicamente importantes na UTI.

Em seu estudo, os autores observaram que o *Lactobacillus rhamnosus* GG não reduziu significativamente o risco de PAV, *Clostridium difficile* ou outras infecções, além de não ter sido identificados efeitos sobre a diarreia, uso de antimicrobianos, tempo de internação ou mortalidade. Neste estudo, com ampla população de pacientes de UTI com alta gravidade da doença, dependência de suporte de vida, exposição a antimicrobianos e propensão para infecção adquirida na UTI, os autores observaram que *Lactobacillus rhamnosus* GG não conferiu outros benefícios.

Os autores discutem que os resultados obtidos diferem de meta-análises de pequenos estudos anteriores, sugerindo uma diminuição das taxas de PAV associadas aos probióticos durante doenças críticas, incluindo esta estirpe. Contudo, os resultados do estudo de Johnstone e colaboradores (2021) estão de acordo com um ensaio que não mostra qualquer efeito de uma preparação de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* na infecção por *Clostridium difficile* em doentes mais velhos hospitalizados que recebem antibióticos.

Os autores também apontam que durante o estudo, 15 pacientes do grupo tratamentos e 1 paciente do grupo placebo desenvolveram eventos adversos ou eventos adversos graves, onde foram observadas a presença de *Lactobacillus rhamnosus* GG no sangue, em abscesso hepático, abscesso intra-abdominal, fluido peritoneal, fluido pleural, e urina. Estes achados se alinham com um relatório de bacteremia por *L. rhamnosus* GG em crianças gravemente doentes, onde este probiótico foi prescrito. Estes resultados indicam que, embora os doentes críticos apresentem perda de microbiota comensal, crescimento excessivo de potenciais agentes patogênicos e, portanto, comunidades microbianas altamente perturbadas, os probióticos podem não melhorar os resultados clinicamente importantes associados à disbiose neste contexto.

Os autores concluem que o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG não apresentou nenhuma diferença significativa no desenvolvimento da PAV. Estas descobertas não apoiam a utilização do *L. rhamnosus* GG para a prevenção da PAV ou outros resultados clinicamente importantes em doentes críticos, e comentam que ensaios rigorosos de probióticos com resultados neutros aprimoram a tomada de decisões clínicas e garantem revisões e diretrizes sistemáticas equilibradas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos artigos selecionados e na discussão realizada, pode-se concluir que o uso de probióticos do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos não é completamente seguro. Apenas um estudo apresentou ocorrência de eventos adversos ou eventos adversos graves em pacientes que fizeram uso do probiótico *L. rhamnosus* GG, contudo, outros autores apontaram em suas discussões que o uso de probióticos deve ser realizado com cautela, visto que outros achados na literatura apontam o desenvolvimento de bacteremia causada por *Lactobacillus*.

O tamanho da amostra empregada nos estudos pode ser um fator que colabore para a divergência de resultados, visto que durante a discussão, alguns autores apontam que estudos maiores devem ser realizados para comprovar a eficácia e segurança do uso de probióticos em pacientes críticos.

Ao final deste trabalho, é pertinente destacar a necessidade de realizar estudos que investiguem com mais profundidade a segurança do uso de probióticos do gênero dos *Lactobacillus* em pacientes críticos, visto que muitos estudos se limitam a superficialidade de demonstrar a eficácia ou ineficácia do seu uso.

REFERÊNCIAS

ARVOLA, T. *et al.* Prophylactic Lactobacillus GG Reduces Antibiotic-Associated Diarrhea in Children With Respiratory Infections: A Randomized Study. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 1-4, 1999.

AZAD, M. D. *et al.* Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. **BioMed research international**, v. 2018, p. 1-8, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.338, de 3 de outubro de 2011**. Estabelece Diretrizes e Cria Mecanismos para a Implantação do Componente Sala de Estabilização (SE) da Rede de Atenção às Urgências. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 67, de 21 de dezembro de 2009**. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

DANI, C. *et al.* Probiotics Feeding in Prevention of Urinary Tract Infection, Bacterial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. **Biology of the Neonate**, v. 82, n.2, p. 103-108, 2002.

DE SOUZA, C. S. C. *et al.* A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-10, 2021.

DORON, S.; SNYDMAN, D. R. Risk and Safety of Probiotics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. suppl 2, p. S129-S134, 2015.

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. **Guidelines for the evaluation of probiotics in food**. London, Ontario, Canada, 2002. Disponível em: https://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/04/probiotic_guidelines.pdf. Acessos em: 25 out. 2022.

FERREIRA, G. S. **Disbiose Intestinal: Aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal**. 2014. 33f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2014.

GOMES, P. C.; MAYNARD, D. C. Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v.9, n.8, p. 1-17, 2020.

HONEYCUTT, T. C. B. *et al.* Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 8, n. 5, 2007.

INDIRA, M. *et al.* Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. **3 Biotech**, v. 9, p. 1-11, 2019.

JOHNSTONE, J. *et al.* Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Estados Unidos, v. 326, n. 11, p. 1024-1023, 2021.

KLARIN, B. *et al.* Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomized controlled open trial. **Critical Care**, v. 22, n.1, p. 1-10, 2018.

LITTON, E. *et al.* Early and sustained *Lactobacillus plantarum* probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). **Intensive care medicine**, v. 47, n.3, p. 307-315, 2021.

MCNAUGHT, C. E. *et al.* A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 2, p. 211-219, 2005.

MORROW, L. E.; KOLLEF, M. H.; CASALE, T. B. Probiotic Prophylaxis of Ventilator-associated Pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 182, n. 8, p. 1058-1064, 2010.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v.14, n.1, p. 85-96, 2016.

PIQUÉ, N; BERLANGA, M.; MIÑANA-GALBIS, D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n.10, p. 1-30, 2019.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SANDERS, M. E. S. *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Londres, v.16, p. 605-616, 2019.

SARON, M. L.G.; SGARBIERI, V. C.; LERAYER, A. L. S. Prebióticos: efeitos benéficos à saúde humana. **Brazilian Journal of Food and Nutrition**. Campinas, v.30, p. 117-130, 2005.

SUEZ, J. *et al.* The pros, cons, and many unknowns of probiotics. **Nature Medicine**. Nova York, v. 25, p. 716-729, 2019.

TORTORA, G.; FUNKE, B.; CASE, C. **Microbiologia**. 10. Ed. Porto Alegre: Artmed Editora AS, 2012. 964p.

VENTURA, C. M. U.; ALVES, J. G. B.; MENESES, J. A. Eventos adversos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, V. 65, n.1, p. 49-55, 2012.