



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Rafael Lessa da Costa

**Complicações infecciosas após a ingestão de probióticos: revisão sistemática
de relatos e séries de casos.**

Rio de Janeiro
2016

RAFAEL LESSA DA COSTA

**Complicações infecciosas após a ingestão de probióticos: revisão sistemática
de relatos e séries de casos.**

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES DO
INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA PARA A OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE MESTRE EM
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES.

Orientadora

Prof. Dra. Cristiane da Cruz Lamas

Co-orientadora

Prof. Dra. Andrea Rocha de Lorenzo

Rio de Janeiro

2016

C837c Costa, Rafael Lessa da.

Complicações infecciosas após a ingestão de probióticos: revisão sistemática de relatos e séries de casos / Rafael Lessa da Costa. – Rio de Janeiro, 2016.

88 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Probióticos. 2. Infecção. 3. Fungemia 4. Sepses I. Título.

CDU- 663.1

RAFAEL LESSA DA COSTA

**Complicações infecciosas após a ingestão de probióticos: revisão sistemática
de relatos e séries de casos.**

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES DO INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGIA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES.

Aprovada em ____ / ____ / ____

Prof. Dr. Stephan Lachtermacher Pacheco, Instituto Nacional de Cardiologia

Profa. Annie Seixas Bello Moreira, Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. André Volschan, Hospital Pró-Cardíaco

Profa. Grazielle Vilas Bôas Huguenin, Instituto Nacional de Cardiologia (Suplente)

Profa. Ana Carolina Câmara, Instituto Nacional de Cardiologia (Suplente)

Ao meu amado e saudoso pai, amigo de muitas conversas, conselhos e homem da mais pura simplicidade, sempre orgulhoso do caráter, dedicação e conquistas de seus filhos.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, pela saúde e pela trajetória percorrida que me trouxe até aqui.

À minha mãe, professora da vida e de profissão, por nunca negar qualquer apoio em nome da Educação.

Aos meus irmãos, por compreenderem minha ausência neste tempo de muita dedicação.

Ao Gabriel, por todo apoio e paciência nos tempos difíceis.

Às minhas orientadoras, Profas. Dras. Cristiane Lamas e Andrea Lorenzo, que com crença absoluta na capacidade de realização a mim atribuída foram, indubitavelmente, os elementos propulsores desta dissertação.

Ao José Alfredo, que contribuiu de forma tão enriquecedora com sugestões efetivas para a realização deste trabalho.

—A persistência é o menor caminho do êxito.

(Charles Chaplin)

Resumo

Introdução: O consumo de probióticos tem aumentado nas últimas décadas e estudos clínicos sobre seu potencial terapêutico em diversas doenças é cada vez mais comum na literatura. Porém, pouco se estuda ou se conhece sobre as complicações graves comprovadamente ou possivelmente relacionadas ao uso desses produtos.

Objetivo: apresentar uma síntese e avaliação crítica dos relatos ou séries de casos sobre as complicações infecciosas comprovadamente ou possivelmente relacionadas ao uso de probióticos.

Método: Revisão sistemática de relatos e séries de casos pesquisados nas bases PubMed, SciELO e Scopus publicados até julho de 2016. As referências dos artigos foram investigadas manualmente para a busca de referências cruzadas. O pacote estatístico SPSS versão 23.0 foi usada para estatística descritiva e análise univariada.

Resultados: Foram encontrados 54 relatos de caso e 6 séries de casos, compondo um total de 81 pacientes. Fungemia e sepse foram as complicações infecciosas mais comuns com 27 (33,3%) casos cada uma. O gênero *Saccharomyces* foi o mais frequente com 38 (46,9%) casos, seguido de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Pediococcus* e *Escherichia* com 23 (28,4%), 12 (14,6%), 5 (6,5%), 2 (2,4%) e 1 (1,2%) caso, respectivamente. Idade maior que 60 anos, colite por *Clostridium difficile*, uso de antibiótico e infecções por *Saccharomyces* estavam associados à maior mortalidade geral. Infecção por HIV, drogas imunossupressoras, transplante de órgãos sólidos, acesso venoso central, nutrição enteral e parenteral não apresentaram associação com o óbito. **Conclusão:** O uso de probióticos não pode ser considerado isento de riscos e deve ser criteriosamente avaliado para determinados grupos de pacientes.

Palavras-chave: probióticos, infecção, fungemia, sepse, *Saccharomyces*, *Lactobacillus*.

Abstract

Introduction: Probiotics consumption has increased in recent decades and clinical studies on their therapeutic potential in various disease states is increasingly common in the literature. However, little is studied or known about the serious complications definitely or possibly related to the use of these products. **Objective:** To present a synthesis and critical evaluation of the reports or series of cases on the infectious complications, definitely or possibly related to the use of probiotics. **Method:** Systematic review of reports and series of cases researched in the PubMed, SciELO and Scopus databases published until July 2016. The references of the articles were investigated manually for the search of cross references. SPSS version 23.0 was used for descriptive statistics and univariate analysis. **Results:** We found 54 case reports and 6 case series, making up a total of 81 patients. Fungemia and sepsis were the most common infectious complications with 27 (33,3%) cases each. The genus *Saccharomyces* was the most frequent with 38 (46,9%) cases, followed by *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Pediococcus* and *Escherichia* with 23 (28,4%), 12 (14,6%), 5 (6,5%), 2 (2,4%) and 1 (1,2%) case, respectively. Adults over 60 years of age, *Clostridium difficile* colitis, antibiotic use and *Saccharomyces* infections were associated with overall mortality. HIV infections, immunosuppressive drugs, solid organ transplantation, deep intravenous lines, enteral or parenteral nutrition were not associated with death. **Conclusion:** The use of probiotics cannot be considered risk-free and should be carefully evaluated for some patient groups.

Key-words: probiotics, infection, fungemia, sepsis, *Saccharomyces*, *Lactobacillus*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição das complicações infecciosas após uso de probióticos em 81 pacientes, revisão sistemática, 1976-2016..... pág. 36

Tabela 2 - Etiologia das complicações infecciosas após uso de probióticos em 81 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016. pág. 47

Tabela 3 - Material biológico de isolamento dos microrganismos de 81 pacientes, após uso de probióticos identificados por revisão sistemática, 1976.....pág. 49

Tabela 4 - Análise univariada entre os grupos de desfechos óbitos e não óbitos dos 81 casos de complicações infecciosas após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....pág. 51

LISTA DE QUADROS

<i>Quadro 1</i> - Casos de fungemia após uso de probióticos em 27 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 37
<i>Quadro 2</i> - Casos de sepse após uso de probióticos em 27 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 39
<i>Quadro 3</i> - Casos de bacteremia após uso de probióticos em 19 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016	pág. 41
<i>Quadro 4</i> - Casos de endocardite após uso de probióticos em 3 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 42
<i>Quadro 5</i> - Casos de abscesso, empiema, artrite séptica e pneumonia após uso de probióticos em 5 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016..	pág. 43
<i>Quadro 6</i> - Padrão de teste de sensibilidade aos antimicrobianos de isolados de <i>Saccharomyces</i> spp. de pacientes com complicação infecciosa após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 48
<i>Quadro 7</i> - Padrão de teste de sensibilidade aos antimicrobianos de isolados de microrganismos relacionados à probióticos de pacientes com complicações infecciosas após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 48
<i>Quadro 8</i> - Pacientes menores de 1 ano com complicação infecciosa após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.....	pág. 50

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos em cada etapa da revisão sistemática.....pág. 33

Figura 2 - Número de publicações de relatos e séries de casos sobre complicações infecciosas após uso de probióticos ao longo dos anos, identificados por revisão sistemática 1976-2016pág. 34

Figura 3 - Número de publicações de relatos e séries de casos sobre complicações infecciosas após uso de probióticos ao longo dos anos, identificados por revisão sistemática 1976-2016pág. 35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acesso central
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AMGS	Aminoglicosídeos
AR	Artrite reumatóide
ATB	Antibióticos
AVCh	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVC	Acidente vascular cerebral
Betalact/IB	Betalactâmicos e inibidores da beta-lactamase
Carbap.	Carbapenêmicos
CCD	Colite por <i>C. difficile</i>
C. congênita	Cardiopatia congênita
(d)	Dias
DAA	Diarréia associada a antibiótico
Dapto.	Daptomicina
DMH	Doença da membrana hialina
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Displasia pulmonar
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
D crônica	Diarréia crônica
ECN	Enterocolite necrotizante
EUA	Estados unidos da américa
F.	Feminino
Glicopep.	Glicopeptídeos
GTT	Gastrostomia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemorragia digestiva
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>

IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IC	Insuficiência cardíaca
int. curto	Intestino curto
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
ITU	Infecção do trato urinário
Lincos.	Lincosamidas
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mielóide aguda
M.	Masculino
MH	Membrana hialina
NE	Nutrição enteral
NI	Não informado
NP	Nutrição parenteral
OR	Odds Ratio
PNCL/CFL	Penicilinas e cefalosporinas
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTN	Proteínas
PVM	Prolapso de valva mitral
qSOFA	<i>quickSOFA</i>
QT	Quimioterapia
RCP	Reação em cadeia da polimerase
RCU	Retocolite ulcerativa
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
Ressec. Int.	Ressecção intestinal
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SCB	Supercrescimento bacteriano
Sd.	Síndrome.
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida

SMT/TMT	Sulfametoxazol e trimetroprim
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VNN	Variação dos níveis de nucleotídeos

Sumário

1. Introdução	pág. 17
2. Referencial teórico	pág. 18
2.1 A microbiota intestinal e suas funções	pág.18
2.2 Disbiose da microbiota intestinal e algumas doenças associadas	pág. 19
2.3 Probióticos	pág. 20
2.4 Efeito adverso dos probióticos	pág. 21
2.5 As infecções	pág. 23
2.5.1 Abscesso	pág. 23
2.5.2 Endocardite	pág. 23
2.5.3 Bacteremia e fungemia	pág. 24
2.5.4 Sepses	pág. 24
2.6 Revisão sistemática	pág. 25
3. Justificativa	pág. 28
4. Objetivos	pág. 29
4.1 Objetivo geral	pág. 29
4.2 Objetivos específicos	pág. 29
5. Métodos	pág. 30
5.1 Critérios de inclusão	pág. 30
5.2 Critérios de exclusão	pág. 30
5.3 Estratégias para busca de estudos e critérios de elegibilidade	pág. 30
5.4 Extração de dados	pág. 31
5.5 Avaliação da qualidade dos relatos e séries de caso	pág. 31

5.6 Análise estatística	pág. 32
6. Resultados	pág. 33
6.1 Busca nas bases de dados	pág. 33
6.2 Casos relatados	pág. 34
6.3 Ocorrência das complicações infecciosas	pág. 35
6.4 Microrganismos probióticos envolvidos nas complicações infecciosas	pág. 45
6.5 Distribuição de gênero, faixa etária e condições associadas	pág. 49
6.6 Fatores associados à mortalidade	pág. 51
7. Discussão	pág. 52
8. Conclusão	pág. 57
9. Referências	pág. 58
10. Anexos	pág. 70

1. INTRODUÇÃO

Há evidência crescente de que o desequilíbrio da microbiota intestinal ou disbiose está associada com a fisiopatogenia de doenças intestinais e extra-intestinais, colocando-se em destaque a importância da microbiota comensal tanto para a saúde, quanto para a doença do hospedeiro ^(1,2).

Apesar da ideia de que os alimentos poderiam prevenir e até tratar doenças ser antiga, o papel da alimentação saudável na manutenção da saúde tem, recentemente, despertado o interesse de consumidores e da comunidade científica, o que vem estimulando o estudo e ampliando o mercado dos probióticos ⁽³⁾.

Anualmente, os probióticos movimentam mais de 170 milhões de dólares mundialmente e até o final de 2016 espera-se um aumento de 50% em seu mercado. No Brasil, o consumo estimado entre 2000 e 2010 foi de cerca de 120 mil toneladas ao ano, com o predomínio dos produtos lácteos, mas com importante participação dos produtos com a finalidade de tratamento de doenças ^(3,4).

Frente aos números de comercialização e consumo dos probióticos, indicados ou não por profissionais de saúde, somados à imagem de saúde atrelada a esses produtos, tem-se o julgamento de que os mesmos são completamente isentos de qualquer risco, quando na verdade, pouco se estuda ou se conhece sobre as complicações graves comprovadamente ou possivelmente relacionadas ao uso desses produtos.

As complicações infecciosas relacionadas ao uso de probióticos são infreqüentemente avaliadas nos desfechos e acompanhamentos dos ensaios clínicos randomizados. Relatos de casos e séries de casos podem trazer aos leitores informações sobre essas complicações resultantes de uso de probióticos e seu desfecho. Uma revisão sistemática desses trabalhos descritivos que avaliam infecções graves como bacteremia, fungemia, sepse, endocardite, abscesso e outras complicações no contexto da ingestão de probióticos pode trazer novas evidências à prática clínica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A MICROBIOTA INTESTINAL E SUAS FUNÇÕES

Estima-se que a microbiota do corpo humano seja constituída por um número de bactérias dez vezes maior do que a quantidade de células somáticas do próprio hospedeiro ⁽⁵⁾. Cada sistema do organismo, desde a pele, os tratos genital e urinário, a cavidade oral, o sistema respiratório auditivo, e intestinal, é densamente colonizado por diversas espécies de bactérias. De longe, o mais habitado é o sistema gastrointestinal, com cerca de 70% dos microrganismos do corpo humano ⁽⁶⁾.

A microbiota intestinal exerce um importante papel na manutenção da saúde do hospedeiro, tais como:

- Funções estrutural e morfológica: a estrutura e função intestinais são reforçadas pela microbiota nela presente. A camada de muco é um balanço não só da secreção, mas também da degradação de mucina pelas bactérias. Essa camada cria uma barreira aos compostos pró-inflamatórios e à absorção de antígenos ⁽⁷⁾. Além disso, há evidências de que o butirato, um ácido graxo de cadeia curta secretado pela microbiota, regula o crescimento e a diferenciação das células dos intestinos, contribuindo para a reversão de fenótipos celulares neoplásicos para não-neoplásicos ⁽⁸⁾.

- Funções metabólicas: as bactérias intestinais produzem um grande número de vitaminas do grupo B, participam da síntese de aminoácidos e realizam a biotransformação da bile, participando no metabolismo do colesterol ⁽⁹⁾. Elas fornecem também algumas vias bioquímicas necessárias para a degradação e fermentação de substratos não digeríveis, como fibras e muco endógenos ⁽¹⁰⁾.

- Funções de proteção e promoção de imunidade de mucosa: muitas bactérias produzem compostos antimicrobianos e competem por nutrientes e locais de fixação na mucosa intestinal, impedindo dessa forma a colonização por patógenos e diminuindo a produção de lipopolissacarídeos e peptideoglicanos, que podem ser prejudiciais ao hospedeiro ⁽¹¹⁾. Estudos experimentais mostram que animais livres de germes apresentam menos células dendríticas e um desenvolvimento prejudicado das células T ⁽¹¹⁾.

2.2 DISBIOSE DA MICROBIOTA INTESTINAL E ALGUMAS DOENÇAS ASSOCIADAS

A disbiose é definida como uma distribuição anormal entre as espécies de bactérias benéficas e potencialmente prejudiciais ao hospedeiro. Estudos recentes sugerem que esse desequilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas e inflamatórias ⁽¹²⁾.

Alterações na microbiota podem resultar da exposição a vários fatores ambientais, incluindo dieta, toxinas, drogas e patógenos. Destes, os agentes patogénicos entéricos têm maior potencial de causar disbiose microbiana, tal como observado em modelos animais experimentais, nos quais os agentes patogénicos virais alimentares podem provocar inflamação local e sistémica, alterando a composição da microbiota e a função barreira ⁽¹²⁾.

O papel da microbiota intestinal tem sido cada vez mais estudado na obesidade e saúde metabólica. Turnbaugh e colaboradores ⁽¹³⁾ estudaram a microbiota humana em camundongos livres de germes que receberam transplante de micróbios fecais humanos adultos frescos ou congelados. Eles descobriram que esses ratos humanizados alimentados com a dieta ocidental (alto teor de gordura, alto teor de açúcar) tinham adiposidade aumentada, enquanto a sua microbiota tinha uma maior representação de bactérias do filo *Firmicutes* e uma diminuição relativa do filo *Bacteroidetes*. Os membros mais relevantes dos *Firmicutes* relacionados com a obesidade são os lactobacilos, mas diferentes espécies podem estar associadas à obesidade (*Lactobacillus reuteri*) ou à magreza (*Lactobacillus gasseri*).

Foi demonstrada uma maior diversidade de gêneros na microbiota intestinal de indivíduos humanos magros e uma menor diversidade em obesos. A diversidade microbiana é estimulada por dietas ricas em fibras ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Na prática clínica, um estudo prospectivo com 49 crianças recrutadas entre 6 e 12 meses de idade, mostrou que as que estavam acima do peso aos 7 anos de idade apresentaram níveis mais elevados de *Staphylococcus aureus* do que bifidobactérias durante a infância ⁽¹⁸⁾. Em relação à microbiota intestinal na obesidade em que existe um perfil favorável de sensibilidade à insulina e valores normais de pressão arterial e lipídeos séricos - metabolicamente saudável ⁽¹⁹⁾, modelos animais também têm sido utilizados como fontes de informação que podem ser extrapolados para humanos ^(20,21).

Os efeitos da microbiota podem estar relacionados à geração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o acetato, o propionato e o butirato, que são

produtos da fermentação microbiana de carboidratos (fibras) não digeríveis e têm efeitos protetores contra a inflamação sistêmica, síndrome metabólica e diabetes tipo II ⁽²²⁾. O AGCC, quando ligado a receptores em colonócitos, estimula o peptídeo 1 semelhante ao glucagon, que estimula a secreção de insulina e aumenta a sensibilidade à insulina, o que promove a saciedade e inibe a secreção de glucagon ⁽²³⁾.

A aterosclerose é um dos principais precursores das doenças cardiovasculares e recentemente, estudos em modelos animais têm sugerido uma relação entre a sua ocorrência e os níveis de óxido de trimetilamina, que é metabólito derivado da degradação da colina pela microbiota intestinal ^(24,25). O óxido de trimetilamina parece desempenhar um papel na aterogênese através da inibição do transporte reverso de colesterol e indução da formação de células espumosas, aumentando a expressão na superfície celular de macrófagos de receptores pró- aterogênicos ⁽²⁵⁾. Tang e colaboradores demonstraram que os níveis séricos em jejum de óxido de trimetilamina foram capazes de prever o risco da incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores, em indivíduos adultos, independente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais ⁽²⁶⁾. Em adultos com insuficiência cardíaca, níveis elevados de óxido de trimetilamina estavam associados a uma pior classe funcional, etiologia isquêmica e eventos adversos nesses pacientes ⁽²⁷⁾.

2.3 PROBIÓTICOS

O termo ‘probióticos’ foi introduzido na literatura médica ainda na década de 50, ao se estudar substâncias que seriam favoráveis à microbiota intestinal, ao contrário das substâncias antimicrobianas ⁽²⁸⁾. Até hoje, a sua definição sofreu algumas alterações, sendo a mais utilizada e aceita mundialmente a da Organização Mundial da Saúde: —são microrganismos vivos, que administrados em quantidade adequada conferem benefícios à saúde do hospedeiro ⁽²⁹⁾.

Nas últimas décadas, diversos trabalhos têm demonstrado o benefício dos probióticos frente a diversas doenças, e estes trabalhos foram revistos em análises sistemáticas ou metanálises. As condições clínicas estudadas foram diarreia ^(30,31), síndrome do intestino irritável ⁽³²⁻³⁵⁾, doenças atópicas ⁽³⁶⁻³⁸⁾, obesidade ⁽³⁹⁾, dislipidemias ⁽⁴⁰⁾ e hipertensão arterial ⁽⁴¹⁾. Porém, o mecanismo exato através do qual os probióticos exercem esses efeitos não são completamente compreendidos.

A racionalidade da terapia com probióticos advém do fato da microbiota normal saudável participar de uma série de reações químicas e endócrinas do hospedeiro, colaborando para o equilíbrio físico-químico e hormonal do corpo humano ^(42,43). Assim, uma quebra no equilíbrio desse sistema, como a invasão de patógenos, crescimento desregulado de determinada cepa de microrganismo ou o desequilíbrio populacional da microbiota residente, poderia desencadear uma série de eventos imunológicos, endócrinos e bioquímicos, resultando em doenças. A administração de probióticos teria o papel de reestabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal, ao utilizar microrganismos não patogênicos e em quantidade controlada, que podem modular a resposta imune e endócrina local e sistêmica, e ainda exercer importante fator de proteção local em relação a patógenos externos ^(42,44).

As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais comumente usadas como probióticos, uma vez que têm sido isoladas de todas as porções do trato gastrointestinal de hospedeiros saudáveis, sendo, porém o íleo terminal e cólon os locais de preferência para a sua colonização ⁽⁴⁵⁾. As cepas mais comumente utilizadas do gênero *Bifidobacterium* são as seguintes: *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis* e *B. longum*. E as mais comuns do gênero *Lactobacillus* são *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *L. reuteri*. Outros microrganismos também são utilizados, como *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), algumas espécies de *Bacillus*, *Enterococcus* e *Escherichia* ^(3,4). Contudo, é preciso destacar que o efeito de um determinado microrganismo utilizado como probiótico é específico para aquela cepa e não pode ser extrapolado mesmo para outras cepas da mesma espécie ⁽⁴⁵⁾.

No Brasil, os principais produtos alimentícios contendo bactérias probióticas comercializadas são o leite fermentado, leite fermentado aromatizado e iogurtes.

2.4 EFEITOS ADVERSOS DOS PROBIÓTICOS

Os probióticos têm sido utilizados em alimentos e produtos de uso diário, como leite fermentado, iogurte e queijo. Há décadas seu consumo tem crescido no mundo e parte disso deve-se a divulgação de seus benefícios para a saúde. Muitas publicações tomam como segura a ingestão desses produtos, principalmente quando se referem aos lactobacilos e bifidobactérias, que foram mais utilizados em estudos clínicos e apresentaram poucos efeitos colaterais em uso ambulatorial ^(28,43,45,46). O problema é que muitos dos ensaios clínicos, mesmo os que utilizam os

gêneros mais comuns como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* e *Enterococcus*, não apresentam os efeitos adversos ou a segurança dos participantes como desfecho, ou quando apresentam, o fazem de forma inconsistente ⁽⁴⁷⁾. Além disso, os sujeitos desses estudos usualmente tem doenças de base de pouca gravidade e são acompanhados em um contexto ambulatorial.

O *Southern California Evidence-based Practice Center*, em 2011, realizou um relatório para a *Agency for Healthcare Research and Quality* a respeito da segurança dos probióticos para se reduzir riscos, prevenir e tratar doenças. Trata-se de uma extensa revisão de 622 estudos, abrangendo seis gêneros de microrganismos, e que ao final conclui-se que apesar de os ensaios clínicos não apresentarem evidência para o aumento de risco à saúde do indivíduo, a literatura atual não está preparada para responder, com certeza, questões sobre a segurança dos probióticos em estudos de intervenção. Os autores observaram que dos 291 ensaios clínicos encontrados, apenas 55 consideraram a segurança, de algum modo, como parte dos desfechos principais. Os desfechos de efeitos adversos individuais frequentemente encontrados foram diarreia, vômito, constipação, flatulência, dor abdominal e náusea, sendo os três primeiros os mais frequentes, citados em 37, 27 e 22 ensaios clínicos, respectivamente. Sinais de infecção foram raramente monitorados, com o desfecho —sepsell avaliado em apenas 11 estudos e o evento —mortell especificado como evento adverso monitorado em somente nove estudos. Dos 43 relatos de caso encontrados, num total de 62 pacientes, onde os probióticos foram possivelmente os responsáveis pelos eventos adversos observados, a prevalência decrescente foi de fungemia, bacteremia, sepse e endocardite, com 33, 8, 7 e 2 casos, respectivamente, culminando em doze mortes

⁽⁴⁸⁾.

Por outro lado, em alguns países, observa-se um aumento importante no consumo dos probióticos, como na Finlândia, que na década de 90 teve um aumento no consumo de 1 litro por pessoa ao ano de *Lactobacillus GG* para 6 litros por pessoa ao ano, sem, no entanto, observar-se uma alteração na taxa de bacteremia no mesmo período ⁽⁴⁹⁾. Na Suécia, observou-se fenômeno parecido ao longo de 6 anos, em que se aumentou o uso comercial de cepas de *Lactobacillus* sem aumento em sua identificação em hemoculturas ⁽⁵⁰⁾.

2.5 AS INFECÇÕES

2.5.1 ABSCESSO

Entende-se como abscesso um acúmulo de material purulento em tecidos, órgãos ou espaços circunscritos, normalmente associados com sinais de infecção, seja ela de origem bacteriana ou fúngica ^(51,52). Considerando o uso de probióticos, nossa atenção se volta ao trato gastrointestinal, como por exemplo, o abscesso hepático, com uma incidência de 1–45:100.000 pessoas e potencialmente fatal. A sua formação pode se dar a partir da disseminação bacteriana pela artéria hepática ou pela veia porta, por colangite ascendente, por continuidade a partir da cavidade peritoneal ou a partir de tecido necrosado. Em mais da metade dos casos não é possível determinar a causa. O agente etiológico mais frequente em todo o mundo é *Escherichia coli* (*E. coli*), seguida por *Enterococcus* e *Streptococcus*. *Candida* é o agente fúngico mais comum ⁽⁵²⁾.

2.5.2 ENDOCARDITE

A endocardite infecciosa consiste no acometimento do endocárdio e de estruturas de natureza protética intracardíacas por microrganismos. Apesar de todo o avanço em seu diagnóstico, da disponibilidade de novos antibióticos e do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, ainda apresenta uma alta morbimortalidade ⁽⁵³⁾. É considerada uma infecção de incidência crescente, com predominância no sexo masculino. Alguns fatores, como próteses valvares, alterações genéticas ou degenerativas valvares, uso de drogas intravenosas e procedimentos invasivos que cursem com bacteremia, podem predispor à infecção. O seu diagnóstico ainda é um desafio na prática clínica, pois sua apresentação é altamente variável de acordo com o microrganismo causador ⁽⁵⁴⁾. O seu diagnóstico é baseado nos critérios de Duke modificados ^(50,54), que são divididos em quatro critérios maiores (três relacionados à identificação de microrganismos no sangue ou sorologia e um relacionado a exame complementar com imagem ecocardiográfica) e cinco critérios menores (fatores predisponentes à endocardite infecciosa, febre acima de 38°C, fenômeno vascular emboligênico, fenômeno imunológico ou achados microbiológicos que não preenchem os critérios maiores). O diagnóstico definitivo requer dois critérios maiores ou um critério maior e três menores. A endocardite infecciosa provável requer um critério maior e um critério menor ou três critérios menores.

2.5.3 BACTEREMIA E FUNGEMIA

Bacteremia e fungemia são termos que simplesmente definem a presença de bactérias ou fungos, respectivamente, na corrente sanguínea. Estima-se que aproximadamente 200.000 pacientes apresentem bacteremia ou fungemia anualmente nos Estados Unidos, cuja mortalidade pode variar de 20% a 30% dos casos. Embora qualquer infecção no organismo humano seja potencialmente capaz de ultrapassar as barreiras de defesa contra os microrganismos e ter sua disseminação na corrente sanguínea, os focos primários mais comuns são originados da contaminação de dispositivos intravasculares, acompanhado das infecções do sistema respiratório, urinário e de outros órgãos intra-abdominais ⁽⁵⁵⁾.

As condições que podem predispor à bacteremia ou fungemia incluem não apenas a idade e doenças prévias, mas também medicamentos e procedimentos, que contraditoriamente, visam o reestabelecimento da saúde do paciente. Os extremos de idade, especialmente os prematuros, apresentam um risco aumentado de bacteremia e fungemia. Doenças hematológicas, neoplasias, síndromes de imunodeficiência, procedimentos invasivos, medicamentos imunossupressores, como corticoides e quimioterápicos, também são fatores de risco para a presença de bactérias ou fungos na corrente sanguínea ⁽⁵⁵⁾.

2.5.4 SEPSE

A definição mais utilizada de sepse, atualmente, data de 1992, e considera a associação da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica: temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, hiperventilação caracterizada por frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto ou uma PaCO₂ menor que 32mmHg e contagem de leucócitos maior que doze mil leucócitos ou menor que quatro mil leucócitos por microlitros; com um foco infeccioso responsável ⁽⁵⁶⁾.

O mais novo consenso internacional sobre critérios de diagnósticos para sepse e choque séptico, foi desenvolvido por duas importantes sociedades: a *Society of Critical Care Medicine* e a *European Society of Intensive Care Medicine*, e foi denominado Sepsis 3.0. Esse —consenso definiu sepse como uma disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Para operacionalização clínica, a disfunção orgânica pode ser representada por um aumento de 2 ou mais pontos na contagem de SOFA

(*Sequential Organ Failure Assessment*) relacionado à sepse, que está associada à uma mortalidade superior a 10%. Nesta versão 3.0 da sepse, choque séptico deve ser definido como um subconjunto de casos de sepse onde particularmente há maior risco de mortalidade, o que está associado a profundas alterações circulatórias, celulares e metabólicas. Os pacientes com choque séptico podem ser clinicamente identificados pela necessidade de uso de vasopressores para manter uma pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg e um nível de lactato sérico superior a 2 mmol/l na ausência de hipovolemia. Esta combinação é associada com taxas de mortalidade hospitalares superiores a 40%. Em unidades de Emergência, serviços pré-hospitalares e unidades de internação (terapias intensivas e enfermarias), pacientes adultos com suspeita de infecção podem ser rapidamente identificados como sendo mais propensos a ter maus resultados relacionados à sepse se tiverem, pelo menos, dois dos seguintes critérios clínicos que, juntos, constituem um novo escore clínico para ser usado à beira-leito, denominado quickSOFA (qSOFA): frequência respiratória de 22 por minuto ou superior, atividade mental alterada (medida por escala de coma de Glasgow menor que 13), ou pressão arterial sistólica menor ou igual a 100mmHg ⁽⁵⁷⁾.

A sepse é responsável por cerca de um quarto de internações em UTI no Brasil e a principal causa de morte nessas unidades. Em nosso país, a mortalidade chega a 65% dos casos, ao passo que a média mundial está em torno de 30-40%. É a principal geradora de custos em saúde nos setores públicos e privados e não raramente demanda por equipamentos sofisticados, medicamentos de alto custo e equipe de saúde especializada ⁽⁵⁸⁾.

2.6 REVISÃO SISTEMÁTICA

A prática baseada em evidência tem ganhado cada vez mais adeptos dos profissionais de cuidado em saúde devido à busca por qualidade máxima do cuidado e a necessidade do uso racional de recursos tanto públicos quanto privados. As tomadas de decisões clínicas passam a ser baseadas não somente na experiência do profissional de saúde e nos valores e preferências do paciente, mas também na melhor evidência científica para o problema em estudo ⁽⁵⁹⁾.

As revisões sistemáticas e metanálises são os métodos mais adequados, atualmente, para resumir e sintetizar evidências sobre uma determinada questão. A revisão sistemática é uma forma de pesquisa que utiliza como fontes de dados a

própria literatura sobre determinado tema, de forma a disponibilizar um resumo de evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, avaliação crítica e síntese da informação selecionada ⁽⁶⁰⁾.

Elas são úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinado problema, que podem apresentar resultados conflitantes ou coincidentes, permitindo incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ampliando as conclusões a partir de vários artigos, tornando-as mais confiáveis e precisas. Em outras palavras, uma grande quantidade de informação pode ser rapidamente assimilada por profissionais de atenção à saúde, pesquisadores e elaboradores de políticas públicas, e o tempo entre resultados de pesquisa e a sua implementação pode ser reduzido. Além disso, a razão para a uma possível heterogeneidade entre os diferentes trabalhos podem ser identificadas e novas hipóteses poderão ser geradas ⁽⁶⁰⁾.

Por se tratar de uma metodologia que se baseia em estudos primários, a qualidade de uma revisão sistemática depende também da qualidade das fontes primárias. Por isso, é de suma importância a sistematização da metodologia, de maneira a reduzir os possíveis vieses de cada estudo avaliado ^(59,60).

Na hierarquia de evidência científica, os ensaios clínicos randomizados ocupam o topo da pirâmide dos trabalhos primários, tornando-se fundamentais para as tomadas de decisões na prática clínica. No outro extremo, temos os casos clínicos e séries de caso, que apesar de sua singela posição na hierarquia, não perdem totalmente a importância na prática clínica. Casos raros ou problemas novos na prática dos cuidados em saúde podem ser esclarecidos ^(61,62) ou servirem de notificações para eventos importantes ⁽⁶³⁾. Além disso, em alguns contextos, os ensaios clínicos randomizados podem ser considerados inadequados ou antiéticos ou mais difíceis de incluir eventos raros, ou ainda também podem não conseguir refletir o mundo real nas comparações entre as populações incluídas ⁽⁶⁴⁾.

Revisões sistemáticas de estudos observacionais são mais difíceis de se fazer e de se interpretar ao se comparar com os ensaios clínicos randomizados, devido não apenas a diversidade de modelos de estudos, mas também por um certo estranhamento frente esse tipo de desenho metodológico. Apesar disso, têm sido cada vez mais frequentes revisões sistemáticas com estudos observacionais, incluindo relatos e séries de caso ^(59,64-67).

Chambers e colaboradores ⁽⁶⁸⁾ observaram que as séries de caso contribuíram substancialmente para a base de evidências disponíveis, ao avaliarem a eficácia, mortalidade, sobrevida e complicações da ablação por cateter de radiofrequência da fibrilação atrial através de uma revisão sistemática. Após uma triagem em 4.800 trabalhos, foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados e quarenta e duas séries de casos. O valor da evidência dos ensaios clínicos foi limitado pelo pequeno número de pacientes incluídos e pela falta de coerência das comparações, ao passo que as séries de casos aumentou a base de evidência e fortaleceu a credibilidade da revisão. Este é um exemplo de como o estudo de série de casos pode contribuir para o conhecimento científico.

Considerando os probióticos, como já mencionado, poucos ensaios clínicos randomizados consideram os eventos adversos como desfecho ou fazem o acompanhamento das terapias administradas; além disso, há o risco dos estudos não representarem em suas populações o mundo real, devido às restrições impostas pelos critérios de inclusão, que acaba por muitas vezes não contemplar determinado grupo de pacientes ou morbidade. Deste modo, entendemos que uma revisão sistemática de relatos ou séries de caso sobre as complicações potencialmente relacionadas ao uso de probióticos seria a metodologia adequada para melhor estudar essa questão da prática clínica.

3. JUSTIFICATIVA

A literatura, em sua maioria, defende a inocuidade dos probióticos, ao menos para os indivíduos saudáveis, considerando sua ampla utilização e o pequeno número de efeitos colaterais publicados. Entretanto, uma minoria dos trabalhos considera a segurança ou os efeitos adversos ao paciente como desfechos principais, incluindo os casos mais graves e de repercussão infecciosa sistêmica, tais como isolamento de microrganismos no sangue, sepse, endocardite e abscessos.

Dessa forma, este estudo pode preencher uma lacuna importante na literatura a respeito das repercussões infecciosas graves relacionadas ao uso de probióticos e, também, levantar algumas hipóteses relacionadas às ocorrências dessas complicações a partir da revisão sistemática dos relatos ou séries de caso que consideram tais complicações.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar uma síntese e avaliação crítica dos relatos ou séries de casos sobre as complicações infecciosas relacionadas ao uso de probióticos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as complicações infecciosas mais frequentemente relatadas.

Analisar quais gêneros de microrganismos probióticos foram mais frequentemente associados às complicações infecciosas relatadas.

Analisar quais grupos de pessoas e quais condições específicas foram mais frequentemente reportadas nas complicações infecciosas.

Analisar os fatores associados à mortalidade por todas as causas entre os casos relatados.

5. MÉTODOS

A descrição desta revisão sistemática foi baseada na diretriz Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses — PRISMA ⁽⁶⁹⁾ e com o devido registro no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO- CRD42016042289—<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>).

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram inclusos relatos de caso ou séries de casos de pacientes, independente do estado de saúde, sem restrição de idade, em uso prévio de probióticos, independente do veículo, apresentação ou microrganismo envolvido, com infecção em qualquer sistema do corpo humano, com destaque para os seguintes diagnósticos, de acordo com suas respectivas definições ou critérios:

- Bacteremia e fungemia: quando há a presença de microrganismos (bactéria ou fungo) no sangue ⁽⁷⁰⁾.
- Sepsis: quando há infecção relacionada à resposta inflamatória sistêmica de acordo com a Conferência de Consenso de Sepsis de 1992. ⁽⁵⁶⁾.
- Endocardite: de acordo com os critérios de Duke ⁽⁷¹⁾.
- Abscesso: acúmulo de material purulento em tecidos, órgãos ou espaços circunscritos, normalmente associado com sinais de infecção ⁽⁵¹⁾.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os relatos em que não houve documentação prévia do uso de probiótico em pacientes que apresentaram infecção por um agente relacionado a probiótico.

5.3 ESTRATÉGIAS PARA BUSCA DE ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As buscas e o processo de revisão foram realizados de forma restrita aos relatos ou séries de casos. As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PubMed, Scielo e Scopus. Para cada base foram elaboradas estratégias de busca combinando-se os seguintes descritores: probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, yogurt com sepsis, endocarditis, bacteremia, fungemia, abscess e infection. Não houve restrição de idioma. As estratégias completas de busca encontram-se no anexo A. As buscas foram iniciadas em 01 de Junho de 2016 e foram atualizadas em 30 de Julho do mesmo

ano e não houve restrição temporal dos estudos encontrados. As listas de referências de todos os artigos foram investigadas manualmente à procura de referências cruzadas. Foi criado um banco de dados das buscas eletrônicas, com o auxílio do programa Excel Microsoft 2011®. As citações duplicadas foram eliminadas. Os títulos e resumos potencialmente relevantes foram selecionados e seus artigos avaliados de forma independente pelos revisores RLC e JM. As divergências resolvidas por consenso e, quando necessário, por um terceiro revisor (CL ou AL).

5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração independente dos dados foi baseada no preenchimento de um formulário padronizado com dados dos pacientes avaliados em cada estudo (anexo B) e são os seguintes:

- Dados da publicação: título e autores do artigo, nome e ano do periódico, volume, número e páginas dos trabalhos e contato dos autores.
- Dados dos casos: país, idade e gênero, morbidade (premature, HIV/SIDA, transplante de órgão sólido, imunossuprimido, idoso, uso de nutrição enteral ou parenteral, presença de colite por *Clostridium difficile* (*C. difficile*), acesso central venoso, doenças previamente conhecidas), tempo para início dos sintomas, microrganismo envolvido e seu perfil de sensibilidade, tipo de material biológico onde o microrganismo foi isolado, método de comparação entre o microrganismo isolado em material biológico e o probiótico utilizado, e sua duração, tipo de infecção e ocorrência de óbito. Nesta etapa, as divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, pelo terceiro revisor. Os autores foram contatados para solicitação de dados necessários não contidos na versão publicada dos artigos.

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS RELATOS E SÉRIES DE CASO

Os artigos utilizados incluídos na presente revisão foram submetidos à ferramenta de avaliação de qualidade desenvolvida pelo *National Institutes of Health* (Anexo C) para discriminar o risco de viés presente nesses modelos de estudos observacionais. São nove itens que avaliam o objetivo, a população, a intervenção, o desfecho, o acompanhamento, a análise estatística e os resultados finais apresentados nos casos ou nas séries de caso. A cada resposta ‘sim’, contabiliza-se um ponto e baseado nesses pontos classificamos em ‘bom’ (7 a 9 pontos), ‘razoável’ (4 a 6 pontos) e ‘pobre’ (igual ou menor que 5 pontos).

Em termos gerais, um ‘bom’ estudo tem o menor risco de viés e os resultados são considerados válidos. Um estudo ‘razoável’ é suscetível a algum viés considerado insuficiente para avaliar seus resultados. Uma classificação como ‘pobre’ indica um risco significativo de viés.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

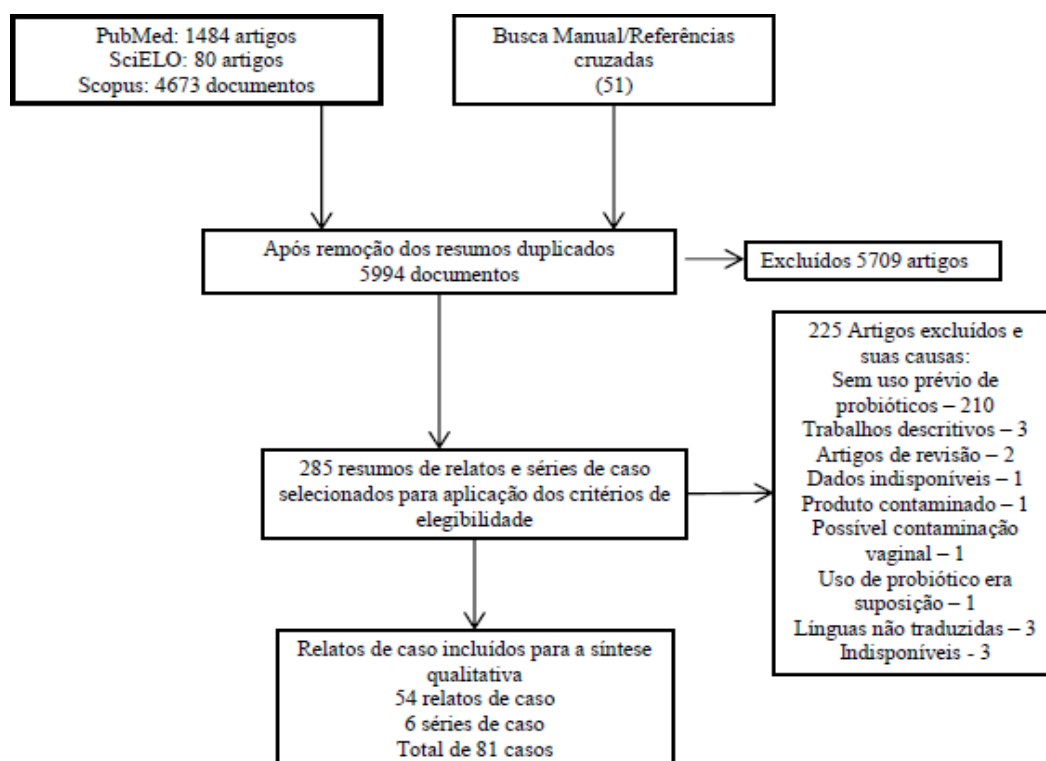
Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com o desfecho dos casos, entre vivos e os que evoluíram com óbito por qualquer causa. Foram utilizadas as variáveis de sexo, idade, nascimento prematuro, diarreia por *C. difficile*, vigência de antimicrobiano, etiologia da complicação infecciosa, tempo de início dos sintomas e duração de tratamento para as comparações entre os grupos. As variáveis categóricas foram expressas como contagens e proporções, enquanto que as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da distribuição. A comparação das variáveis categóricas foi realizada com o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. A variável contínua foi comparada com o teste de Mann-Whitney. Todos os testes usaram um valor p bicaudal e $< 0,05$ foi o ponto de corte para significância. O SPSS versão 23.0 (IBM, 2015) foi utilizado para análise estatística.

6. RESULTADOS

6.1 BUSCA NAS BASES DE DADOS

Como mostrado no diagrama de fluxo do PRISMA ⁽⁶⁹⁾ (Figura 1), as buscas nas três bases de dados forneceram inicialmente 6.273 arquivos. Outros 51 títulos foram inseridos por meio de referências cruzadas, totalizando 6.288 títulos. Após a remoção dos trabalhos duplicados, restaram 5.994 arquivos. Outros 5.709 resumos e arquivos foram excluídos na triagem de modo que 285 resumos foram selecionados para aplicação dos critérios de elegibilidade e desses, 225 foram excluídos: 210 por não haver uso prévio de probióticos, 3 por serem trabalhos descritivos, 2 por serem artigos de revisão, 1 por não ter disponibilizado os dados dos pacientes, 1 por relatar uso de iogurte contaminado, 1 por possível contaminação de flora vaginal e 1 por relatar apenas uma suposição sobre uso prévio de probiótico. Três artigos, cada um escrito em alemão, árabe e em coreano, não puderam ser traduzidos por limitações de recurso. Outros 3 artigos não foram encontrados. Os registros excluídos estão discriminados no Anexo D.

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos em cada etapa da revisão sistemática.

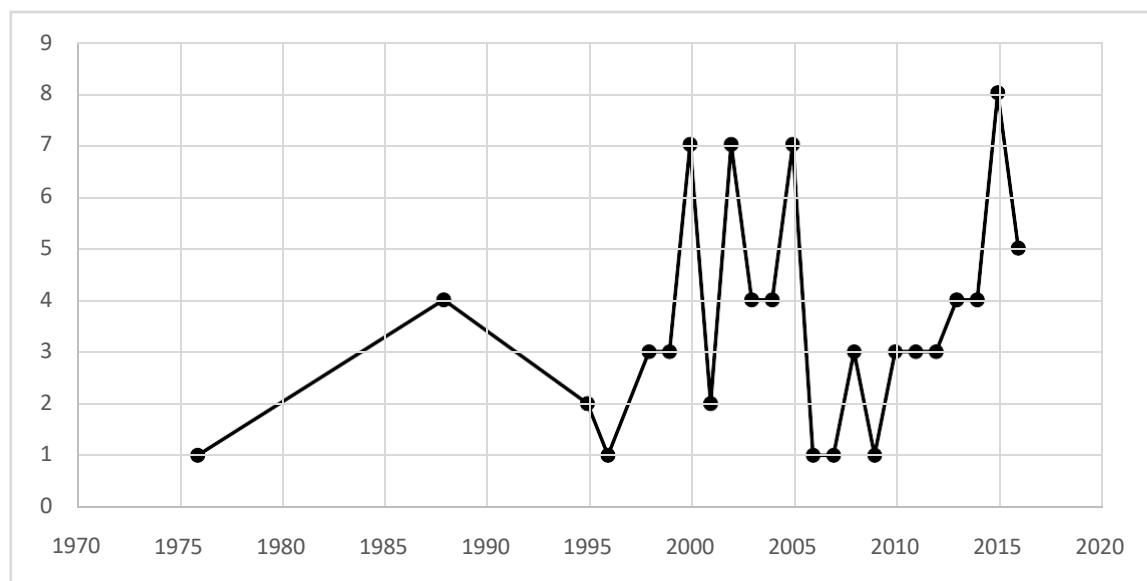


Fonte: elaborada pelo autor.

6.2 CASOS RELATADOS

Dos 54 relatos e 6 séries de casos que totalizaram 81 pacientes , 12 ocorreram nos Estados Unidos ⁽⁷²⁻⁸³⁾, 8 na França ⁽⁸⁴⁻⁹¹⁾, 6 na Itália ⁽⁹²⁻⁹⁷⁾, 5 na Bélgica ⁽⁹⁸⁻¹⁰²⁾, 4 na Alemanha ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾, 4 na Suíça ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾, 3 na Grécia ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾, 2 na Espanha ^(114,115), 2 no Reino Unido ^(116,117), 1 na Austrália ⁽¹¹⁸⁾, 1 na Áustria ⁽¹¹⁹⁾, 1 no Brasil ⁽¹²⁰⁾, 1 no Canadá ⁽¹²¹⁾, 1 no Chile ⁽¹²²⁾, 1 na Dinamarca ⁽¹²³⁾, 1 na Eslovênia ⁽¹²⁴⁾, 1 na Finlândia ⁽¹²⁵⁾, 1 no Japão ⁽¹²⁶⁾, 1 na Líbia ⁽¹²⁷⁾, 1 na Noruega ⁽¹²⁸⁾, 1 na Polônia ⁽¹²⁹⁾, 1 na Tunísia ⁽¹³⁰⁾, 1 na Turquia ⁽¹³¹⁾. O caso mais antigo data de 1976, e observamos um aumento progressivo nas décadas seguintes de 80, 90 e 00, com 4,16 e 33 casos, respectivamente. De 2011 até os dias atuais, já se somam 27 casos (Figura 2).

Figura 2. Número de publicações de relatos e séries de casos sobre complicações infecciosas após uso de probióticos ao longo dos anos, identificados por revisão sistemática 1976-2016.



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 3. Distribuição geográfica dos gêneros dos microrganismos em relatos e séries de casos sobre complicações infecciosas após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática 1976- 2016.

Fonte: o próprio autor. Legenda: Azul = *Bacillus* spp.; laranja = *Bifidobacterium* spp.; vermelho =



Escherichia spp.; verde-água = *Lactobacillus* spp.; verde = *Pediococcus* spp.; amarelo = *Saccharomyces* spp.

6.3 OCORRÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Dos 81 casos de complicações infecciosas relatadas, fungemia e sepse apresentaram o mesmo número de casos, ambos com 27 (33,3%) casos; bacteremia foi responsável por 19 (24,6%) casos, seguidos de endocardite e abscesso, com 3 e 2 casos, respectivamente. Cada uma das outras complicações apresentaram apenas 1 caso (Tabela 1).

Os casos clínicos foram discriminados de acordo com o tipo de complicação infecciosa e estão organizados nos quadros de 1 a 5.

Tabela 1. Distribuição das complicações infecciosas após uso de probióticos em 81 pacientes, revisão sistemática, 1976-2016.

Complicação infecciosa	Número de casos	Percentagem
Fungemia	27	33,3%
Sepse	27	33,3%
Bacteremia	19	23,7%
Endocardite	3	3,7%
Abscesso		
Epidural e retrofaríngeo	1	1,2%
Hepático	1	1,2%
Empiema pleural	1	1,2%
Artrite séptica	1	1,2%
Pneumonia	1	1,2%

Fonte: elaborada pelo autor.

Quadro 1. Casos de fungemia após uso de probióticos em 27 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Autor, ano	País	NIH	Idade, sexo	Condições associadas	Indicação do probiótico	Microrganismos probióticos isolados nas amostras biológicas	Método de comparação com os probióticos	Óbito
Jensen, 1976	EUA	Razoável	68 anos, M.	Obesidade, HAS.	Automedicação	<i>Saccharomyces spp.</i>	Não realizado	Não
Viggiano, 1995	França	Razoável	14 anos, M.	Queimadura de 3º grau, AC, NE.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Pletincx, 1995	Bélgica	Razoável	1 ano, F.	Diarréia, desnutrição, AC, NP.	Supercrescimento bacteriano	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Bassetti, 1998	Suíça	Razoável	51 anos, M.	Poliarterite nodosa, imunossuprimido, AC, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Eletroforese de PTN	Não
Fredenucci, 1998	França	Razoável	49 anos, M.	Pneumonia, AC, NE.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Eletroforese de PTN	Não
Niault, 1999	França	Razoável	78 anos, F.	DPOC descompensado, AC, NE.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Hennequin, 2000	França	Razoável	2 anos, M.	Fibrose cística, atresia de íleo, cirurgia intestinal, AC, NP.	Intolerância nutricional	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Não realizado	Não
Hennequin, 2000	França	Razoável	36 anos, M.	HIV, linfoma cerebral, NE, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Não realizado	Não
Hennequin, 2000	França	Razoável	47 anos, M.	Adenocarcinoma de esôfago, NE, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Não realizado	Não
Hennequin, 2000	França	Razoável	72 anos, F.	DPOC, pneumonia, HD.	Suplemento de NE	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Não realizado	Não
Cesaro, 2000	Itália	Razoável	9 meses, NI.	LLA, neutropenia, AC.	Prevenir DAA	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Lherm, 2002	França	Razoável	50 anos, M.	Parada cardiorrespiratória, AC, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Sim

Lherm, 2002	França	Razoável	51 anos, F.	Cirurgia vascular, caquexia, NE, AC.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Sim
Lherm, 2002	França	Razoável	82 anos, F.	Insuficiência respiratória aguda, AC, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Lherm, 2002	França	Razoável	75 anos, M.	IRpA, AC, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Lherm, 2002	França	Razoável	77 anos, M.	Úlcera duodenal, peritonite, AC, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Sim
Lherm, 2002	França	Razoável	71 anos, F.	AVCh, AC, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Riquelme, 2003	Chile	Razoável	42 anos, F.	Transplante de órgão sólido, imunossuprimido, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Riquelme, 2003	Chile	Razoável	41 anos, M.	HIV, meningoencefalite, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Eletroforese de PTN	Não
Cherifi, 2004	Bélgica	Razoável	89 anos, F.	Anorexia, GTT, NE, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Sim
Henry, 2004	Bélgica	Razoável	65 anos, M.	Carcinoma de orofaringe, AC, NP.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Muñoz, 2005	Espanha	Bom	72 anos, F.	Cirurgia cardíaca, NE, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de DNA	Sim
Muñoz, 2005	Espanha	Bom	74 anos, F.	AR, cirurgia cardíaca, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de DNA	Sim
Muñoz, 2005	Espanha	Bom	76 anos, F.	Cirurgia cardíaca, NE, AC, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de DNA	Sim
Lolis, 2008	Grécia	Razoável	56 anos, M.	Choque séptico, NE, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de DNA	Não
da Silva, 2011	Brasil	Razoável	73 anos, M.	DPOC, tumor de bexiga, diarréia.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Sim
Thygesen,	Dinamarca	Razoável	79 anos, F.	AR, NE, AC, colite por <i>C.</i>	Colite por <i>C.</i>	<i>Saccharomyces</i>	Microbiologia	Sim

2012				<i>difficile.</i>	<i>difficile</i>	<i>cerevisiae</i>	Manual	
------	--	--	--	-------------------	------------------	-------------------	--------	--

Fonte: o próprio autor. Legenda: AC = acesso central, AR = artrite reumatóide, AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, EUA = Estados Unidos da América; F. = feminino, GTT = gastrostomia, HAS = hipertensão arterial sistêmica, HD = hemorragia digestiva, IRpA = insuficiência respiratória aguda, LLA = leucemia linfocítica aguda, M. = masculino, NE = nutrição enteral, NI = não informado, NP = nutrição parenteral, PTN = proteínas.

Quadro 2. Casos de sepse após uso de probióticos em 27 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Autor, ano	País	NIH	Idade, sexo	Condições associadas	Indicação do probiótico	Microrganismos probióticos isolados nas amostras biológicas	Método de comparação com os probióticos	Óbito
Boucaud, 1996	França	Razoável	49 anos, F.	Broncoaspiração, NE, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Eletroforese de PTN	Não
Oggioni, 1998	Itália	Razoável	73 anos, M.	LLC	Não informado	<i>Bacillus subtilis</i>	Polimorfismo de DNA	Sim
Rijnders, 2000	Bélgica	Razoável	74 anos, M.	Neurocirurgia, NE, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Sim
Perapoch, 2000	Espanha	Razoável	3 meses, M.	Cirurgia cardíaca, diarréia, NP, AC.	Diarréia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	DNA mitocondrial	Não
MacGregor, 2002	Reino Unido	Razoável	42 anos, F.	Sjögren, DRC, AC, colite por <i>C. difficile.</i>	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Não realizado	Sim
Lestin, 2003	Alemanha	Razoável	48 anos, M.	Pancreatite crônica, diabetes, gangrena úmida, NE, AC, colite por <i>C. difficile.</i>	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Sim
Lungarotti, 2003	Itália	Razoável	27 dias, M.	Prematuro, NP, AC.	Prevenir SCB	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Burkhardt, 2005	Alemanha	Razoável	19 anos, M.	Abscesso cerebral, NE.	Não informado	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Land, 2005	EUA	Razoável	1 mês, M.	Cirurgia cardíaca, NE, AC.	DAA	<i>Lactobacillus spp.</i>	Amplificação de DNA	Não
Land, 2005	EUA	Razoável	6 anos, F.	Microcefalia, GTT, ITU, NP, AC.	DAA	<i>Lactobacillus spp.</i>	Amplificação de DNA	Não
De Groote,	Canadá	Razoável	11 meses,	Diarréia por rotavírus, NE,	Diarréia por	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Amplificação de DNA	Não

2005			M.	AC.	rotavírus			
Piechno, 2007	França	Razoável	61 anos, M.	Hemilaringectomia por tumor, NP, AC, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Zein, 2008	Líbia	Razoável	54 anos, F.	HAS, diabetes, hipotireoidismo.	Automedicação	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Não realizado	Não
Ohishi, 2010	Japão	Razoável	10 dias, F.	Onfalocele, cirurgia intestinal, NE, AC.	Não informado	<i>Bifidobacterium breve</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Guenther, 2010	Alemanha	Razoável	25 dias, NI.	Prematuro, diarreia por rotavírus, AC.	Diarreia por rotavírus	<i>Escherichia coli</i>	Eletroforese de PTN	Não
Kochan, 2011	Polônia	Razoável	24 anos, F.	Cirurgia cardíaca, AC.	Profilaxia de DAA	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Eletroforese de PTN	Não
Stefanatou, 2011	Grécia	Razoável	34 anos, F.	Queimadura 3º grau, NE, AC.	Melhorar tolerância à NE.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de DNA	Sim
Papanikolaou, 2012	Grécia	Razoável	64 anos, M.	Pancreatite biliar, NP, AC.	Diarreia NI.	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	Não realizado	Não
Jenke, 2012	Alemanha	Razoável	18 dias, F.	Prematuro, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium infantis</i>	RCP	Não
Metha, 2013	EUA	Razoável	69 anos, M.	Linfoma, AC.	Automedicação	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Não realizado	Não
Chioukh, 2013	Tunísia	Razoável	17 dias, M.	Prematuro, DMH, NE, NP, AC.	Prevenir ECN	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Eren, 2014	Turquia	Razoável	88 anos, F.	HAS, sepse urinária, AC.	Diarreia NI	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não realizado	Não
Santino, 2014	Itália	Razoável	86 anos, M.	DPOC, AC, colite por <i>C. difficile</i> .	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amplificação de RNA	Não
Avcin, 2015	Eslovênia	Razoável	2 anos, M.	LLA, AC.	Não informado	<i>Bifidobacterium breve</i>	Não realizado	Não
Bertelli, 2015	Suíça	Bom	14 dias, F.	Prematuro, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Bertelli, 2015	Suíça	Bom	10 dias, F.	Prematuro, NE.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Polimorfismo de DNA	Não
Brecht, 2016	Austrália	Razoável	2 meses, M.	Perfuração intestinal, NE, AC.	Não informado	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Amplificação de RNA	Não

Fonte: o próprio autor. Legenda: AC = acesso central, DMH = doença da membrana hialina, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, DRC = doença renal crônica, EUA = Estados Unidos da América, F. = feminino, GTT= gastrostomia, HAS = hipertensão arterial sistêmica, ITU = infecção do trato urinário, LLA = leucemia linfocítica aguda, LLC = leucemia linfocítica crônica, M. = masculino, NE = nutrição enteral, NI = não informado, NP = nutrição parenteral, RCP = reação em cadeia da polimerase.

Quadro 3. Casos de bacteremia após uso de probióticos em 19 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016 .

Autor, ano	País	NIH	Idade, sexo	Condições associadas	Indicação do Probiótico	Microrganismos probióticos isolados nas amostras biológicas	Método de comparação com os probióticos	Óbito
Richard V, 1988	Bélgica	Bom	47 anos, M.	Trauma craniano, NE.	Diarréia NI	<i>Bacillus subtilis</i>	TSA	Sim
Richard V, 1988	Bélgica	Bom	25 anos, M.	Trauma craniano, NE.	Diarréia NI	<i>Bacillus subtilis</i>	TSA	Não
Richard V, 1988	Bélgica	Bom	63 anos, F.	Carcinoma endometrial, NE.	Diarréia NI	<i>Bacillus subtilis</i>	TSA	Não
Richard V, 1988	Bélgica	Bom	79 anos, F.	AVC, NE.	Diarréia NI	<i>Bacillus subtilis</i>	TSA	Sim
Barton, 2001	EUA	Razoável	3 meses, F.	Cirurgia intestinal, NE, prematuro.	Reestabelecer MI	<i>Pediococcus spp.*</i>	Não realizado	Não
Kunz, 2004	EUA	Bom	6 meses, M.	Cirurgia intestinal, NE, NP.	Não informado	<i>Lactobacillus spp.</i>	Amplificação de DNA	Não
Kunz, 2004	EUA	Bom	4 meses, M.	Cirurgia intestinal, NE, NP, AC.	Prevenir SCB	<i>Lactobacillus spp.</i>	Não realizado	Não
LeDoux, 2006	EUA	Razoável	38 anos, M.	HIV, linfoma de Hodgkin, AC.	Não informado	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Não realizado	Não
Tommasi, 2008	Itália	Razoável	66 anos, M.	DPOC, doença diverticular.	Automedicação	<i>Lactobacillus casei</i>	Não realizado	Não
Vahabnezhad,	EUA	Razoável	17 anos,	RCU,	Automedicação	<i>Lactobacillus</i>	Amplificação de	Não

2013			M.	imunossuprimido.		<i>rhamnosus</i>	RNA	
Zbinden, 2015	Suíça	Bom	20 dias, F.	Prematuro, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	Amplificação de RNA	Não
Meini, 2015	Itália	Razoável	64 anos, F.	RCU, imunossuprimido.	Reestabelecer microbiota intestinal	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Eletroforese de PTN	Não
Zbinden, 2015	Suíça	Bom	20 dias, M.	Prematuro, DP, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	Amplificação de RNA	Não
Haghighat, 2015	EUA	Razoável	51 anos, M.	HIV, cirrose hepática.	Automedicação	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Não realizado	Não
Zbinden, 2015	Suíça	Bom	11 dias, F.	Prematuro, NE.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	Amplificação de RNA	Não
Esaiassen, 2016	Noruega	Bom	12 dias, M.	SDRA, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	VNN	Não
Esaiassen, 2016	Noruega	Bom	12 dias, M.	SDRA, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	VNN	Não
Esaiassen, 2016	Noruega	Bom	46 dias, F.	SDRA, NE, AC.	Prevenir ECN	<i>Bifidobacterium longum</i>	VNN	Não
Aroutcheva, 2016	EUA	Razoável	69 anos, M.	IC, colite isquêmica, NE, AC.	Prevenir DAA	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Amplificação de DNA**	Não

Fonte: o próprio autor. Legenda: AC = acesso central, AVC = acidente vascular cerebral, DP = displasia pulmonar, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, EUA = Estados Unidos da América, F. = feminino, IC = insuficiência cardíaca, M. = masculino, NE = nutrição enteral, NP = nutrição parenteral, RCU = retocolite ulcerativa, SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo, TSA = teste de sensibilidade aos antimicrobianos, VNN = variação dos níveis de nucleotídeos. *Gênero difere do probiótico; ** microrganismo foi considerado não relacionado ao probiótico.

Quadro 4. Casos de endocardite após uso de probióticos em 3 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Autor, ano	País	NIH	Idade, sexo	Condições associadas	Indicação do probiótico	Microrganismos probióticos	Método de comparação com os	Óbito
------------	------	-----	-------------	----------------------	-------------------------	----------------------------	-----------------------------	-------

						isolados nas amostras biológicas	probióticos	
Mackay, 1999	Reino Unido	Razoável	67 anos, M.	PVM, extração dentária.	Automedicação	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Espectrometria de massa	Não
Presterl, 2001	Áustria	Razoável	23 anos, M.	Valva aórtica bicúspide.	Automedicação	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Não realizado	Não
Franko, 2013	França	Razoável	77 anos, M.	Tumor de próstata, PVM, colonoscopia.	Automedicação	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Não realizado	Não

Fonte: o próprio autor. Legenda: PVM: prolapso de valva mitral.

Quadro 5. Casos de abscesso, empiema, artrite séptica e pneumonia após uso de probióticos em 5 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Autor, ano	País	NIH	Idade, sexo	Condições associadas	Indicação do probiótico	Microrganismos probióticos isolados nas amostras biológicas	Diagnóstico	Método de comparação com os probióticos	Óbito
Rautio, 1999	Finlândia	Razoável	74 anos, F.	HAS, diabetes.	Automedicação	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Abscesso hepático	RCP	Não
Conen, 2009	Suíça	Razoável	38 anos, F.	RCU, imunossupressão.	DII	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Abscesso Epidural e retrofaríngeo	Sequenciamento gênico	Não
Luong, 2010	EUA	Razoável	56 anos, M.	HIV, transplante de órgão sólido.	Colite por <i>C. difficile</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Empiema pleural	Amplificação de RNA	Não
Bush, 2014	EUA	Razoável	52 anos, F.	Artroplastia de quadril.	Automedicação	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Artrite séptica	Não realizado	Não

Doern, 2014	EUA	Razoável	11 meses, F.	Cirurgia de esôfago, NE.	NI	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Pneumonia	RCP	Não
----------------	-----	----------	--------------------	--------------------------------	----	------------------------------------	-----------	-----	-----

Fonte: o próprio autor. Legenda: EUA = Estados Unidos da América, HAS = hipertensão arterial sistêmica, NE = nutrição enteral, RCP = reação em cadeia da polimerase, RCU = retocolite ulcerativa.

6.4 MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS ENVOLVIDOS NAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Os microrganismos probióticos envolvidos nas complicações infecciosas estão apresentados na tabela 2.

Saccharomyces spp.

Do total de 81 casos, 38 (46,9%) foram relacionados ao gênero *Saccharomyces*, tornando-se o gênero de maior frequência nesta revisão. Em 5 pacientes foram isolados *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) do sangue, em 32 casos foram isolados *S. cerevisiae* nos materiais biológicos coletados e em apenas um caso não foi identificada a espécie. Em 18 casos os microrganismos probióticos foram compatíveis com os isolados nas amostras de sangue dos respectivos pacientes. A sensibilidade aos antimicrobianos foi disponibilizada em apenas 6 dos 38 casos (Quadro 6). Nos restantes, ou não foram realizados ou não foram disponibilizados. A mortalidade por todas as causas foi de 14,8% (12 casos).

Lactobacillus spp.

Foram identificados 23 casos com complicações infecciosas após uso de probiótico contendo *Lactobacillus spp.*, distribuídos da seguinte forma: 13 casos com *L. rhamnosus*, 4 com *L. acidophilus*, um com *L. paracasei*, um com *L. casei* e 4 casos sem a identificação da espécie. O sexo masculino foi mais prevalente. Sete pacientes eram idosos e seis eram menores de 1 ano, dos quais apenas 1 era prematuro. Em 13 casos, métodos adicionais mostraram que os microrganismos isolados de materiais biológicos foram compatíveis com os probióticos respectivos. A sensibilidade aos antimicrobianos não foi realizada em 43,5% dos casos. A maior parte dos microrganismos isolados apresentou sensibilidade às penicilinas e cefalosporinas (Quadro 7). Ocorreu o óbito em apenas 1 caso.

Bifidobacterium spp.

Dos 12 pacientes que apresentaram complicações infecciosas por *Bifidobacterium spp.*, 10 eram recém-natos, 8 eram do sexo feminino e 9 eram prematuros. Alimentação enteral estava presente em 10 casos e o acesso venoso central em 9 deles. *B. longum* estava presente em 6 casos de complicações infecciosas, seguido por *B. infantis* e *B. breve*, com dois casos cada. Em um caso foram isoladas duas espécies em hemocultura: *B. infantis* e *B. longum* e em outro

caso não houve identificação da espécie. Em apenas 5 casos foram apresentados o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados e todos foram sensíveis a penicilinas e cefalosporinas (Quadro 7). Não houve nenhum óbito neste grupo.

Bacillus spp.

A série de casos de Richard e colaboradores ⁽⁹⁸⁾ apresentou 4 casos com bacteremia por *B. subtilis* associados ao uso prévio de probióticos contendo esses microrganismos com intuito de reduzir o número de casos de diarreia relacionada a nutrição enteral. O perfil de sensibilidade antimicrobiana foi idêntico entre os microrganismos isolados no sangue e os encontrados nos probióticos. Oggioni e colaboradores ⁽⁹²⁾, uma década após, relataram uma sepse por *B. subtilis* em um homem de 73 anos, com leucemia linfocítica crônica, que fazia uso prévio de probiótico, até momento de sua hospitalização. O mesmo *B. subtilis*, identificado por técnica de amplificação de DNA, foi encontrado no sangue. O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado em apenas 1 caso e positivo para penicilinas e cefalosporinas, aminoglicosídeos e glicopeptídeos (Quadro 7). A mortalidade por todas as causas foi de 60% (3 casos).

Pediococcus spp.

Papanikolau e colaboradores ⁽¹¹³⁾ relataram um caso de paciente idoso, internado por pancreatite biliar, com múltiplos abscessos abdominais drenados por via percutânea e por debridamento cirúrgico, em uso de probiótico contendo *Pediococcus pentosaceus* (*P. pentosaceus*), *Leuconostoc mesenteroides*, *L. paracasei* e *L. plantarum* devido à diarreia refratária, que evoluiu com sepse. No sangue foi identificado *P. pentosaceus*, mas não foi testada a compatibilidade entre o microrganismo probiótico e o isolado no sangue.

Em 2001, outro caso ⁽⁷³⁾, em paciente do sexo feminino, de 3 meses de idade, com cirurgia abdominal de correção de gastrosquise, com colostomia, apresentou bacteremia após uso de probiótico. O microrganismo foi identificado como *Pediococcus spp.* e o probiótico tinha em sua fórmula *L. acidophilus* e *Enterococcus faecium*.

Escherichia coli

Apenas um caso foi relatado, de um prematuro que apresentou diarreia por rotavírus, e posteriormente recebeu probiótico contendo *E. coli* NISSLE1917 e desenvolveu sepse. A eletroforese em gel mostrou compatibilidade entre o probiótico em o microrganismo isolado no sangue.

Tabela 2. Etiologia das complicações infecciosas após uso de probióticos em 81 pacientes identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Microrganismos probióticos	Valor absoluto (%)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	32 (39,5)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	5 (6,2)
<i>Saccharomyces spp.</i>	1 (1,2)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	13 (16,4)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4 (4,8)
<i>Lactobacillus spp.</i>	4 (4,8)
<i>Lactobacillus casei</i>	1 (1,2)
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 (1,2)
<i>Bifidobacterium longum</i>	6 (7,4)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	3 (3,6)
<i>Bifidobacterium breve</i>	2 (2,4)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1 (1,2)
<i>Bacillus subtilis</i>	5 (6,5)
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	1 (1,2)
<i>Pediococcus spp.</i>	1 (1,2)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,2)
Total	81 (100)

Fonte: elaborada pelo autor.

Quadro 6. Padrão de teste de sensibilidade aos antimicrobianos de isolados de *Saccharomyces spp.* de pacientes com complicação infecciosa após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Fungos	Total	Padrão	Grupo de antifúngicos		
			Azóis	Anfotericina B	Equinocandinas
<i>Saccharomyces spp.</i>	6	S	4	2	2
		R	2	2	

Fonte: o próprio autor.

Quadro 7. Padrão de teste de sensibilidade aos antimicrobianos de isolados de microrganismos relacionados à probióticos de pacientes com complicações infecciosas após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Bactérias isoladas	Total	Padrão	Grupos de antimicrobianos								
			PNCL/CFL	Betalact/IB	Carbap.	Lincos.	AMGS	Glicopep.	Dapto.	SMX/TMT	Rifampicina
<i>Lactobacillus spp.</i>	13	S	11	1	1	7	4	2		1	2
		R	2		1			8		1	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5	S	5	2	1	1					
		R			1		1				
<i>Bacillus spp.</i>	1	S	1				1	1			
		R	1								1
<i>Pediococcus spp.</i>	2	S	1			1			1		
		R	1					1			

Fonte: o próprio autor. AMGS = aminoglicosídeos, Betalact/IB = Betalactâmicos e inibidores da beta-lactamase, Carbap. = carbapenêmicos, Dapto. = daptomicina, Glicopep. = glicopeptídeos, Lincos. = lincosamidas, PNCL/CFL = penicilinas e cefalosporinas, SMT/TMT = sulfametoxazol e trimetoprim.

6.5 DISTRIBUIÇÃO DE GÊNERO, FAIXA ETÁRIA E CONDIÇÕES ASSOCIADAS

O sexo masculino apresentou maior prevalência, com 45 (55,5%) dos casos. Idosos maiores de 60 anos e crianças menores de 1 ano foram relatados em 29 (35,8%) e 22 (27,1%) dos casos, respectivamente. Dos menores de 1 ano, 14 (63,6%) eram prematuros (Quadro 8). Acesso venoso central, nutrição enteral e nutrição parenteral estavam presentes em 51 (63%), 44 (54%) e (12) 14,8%, respectivamente, de todos os casos. Neoplasia estava descrita em 10 (12,3%) e desses, 4 (40%) apresentavam neoplasia hematológica. Pacientes em uso de medicamentos imunossupressores (corticoides, quimioterápicos, imunobiológicos) somaram 14 (17%). Dois pacientes haviam recebido transplante de órgão sólido e 5 (6%) tinham diagnóstico prévio de HIV. Pelo menos 36 (44%) dos casos faziam uso de antimicrobiano no momento da complicação infecciosa e 11 (13,5%) apresentavam colite por *C. difficile*. O sangue foi o local mais frequente de isolamento dos microrganismos probióticos (Tabela 3). A mortalidade geral por todas as causas foi de 19,7% (16 casos) e subiu para 23,9% entre os 46 casos em que havia compatibilidade entre os probióticos e os microrganismos isolados nas amostras biológicas.

Tabela 3. Material biológico de isolamento dos microrganismos de 81 pacientes, após uso de probióticos identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Fonte: elaborada pelo autor.

Material biológico	Valor absoluto (%)
Sangue	76 (94)
Abscesso retrofaríngeo	1 (1,2)
Abscesso hepático	1 (1,2)
Líquido pleural	1 (1,2)
Líquido sinovial	1 (1,2)
Lavado broncoalveolar	1 (1,2)
Total	81 (100)

Quadro 8. Pacientes menores de 1 ano com complicação infecciosa após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

Autor, ano	País	Idade, sexo	Prematuro, Peso	Doença de base	Indicação*	Diagnóstico	Microrganismo
Cesaro, 2000	Itália	8 meses, NI	Não, NI.	LMA, QT, Neutropenia	Prevenir DAA	Fungemia	<i>S. cerevisiae</i>
Perapoch, 2000	Espanha	3 meses, M.	Não, NI.	C. congênita, D Crônica	Diarréia	Sepse	<i>S. cerevisiae</i>
Barton, 2001	USA	3 meses, F.	Sim, 2108g	Gastrosquise, Ressec.Int.	Reestabelecer MI	Bacteremia	<i>Pediococcus sp.</i>
Lungarotti, 2003	Itália	27 dias, M.	Sim, NI.	Intolerância à alimentação	Prevenir SCB	Sepse	<i>S. cerevisiae</i>
Kunz, 2004	USA	4 meses, M.	Não, NI.	Atresia intestinal, Cirurgia, Intestino curto	NI	Bacteremia	<i>Lactobacillus spp</i>
Kunz, 2004	USA	6 meses, M.	Não, NI.	Gastrosquise, Cirurgia intest.	Prevenir SCB	Bacteremia	<i>Lactobacillus spp</i>
Land, 2005	USA	1 mês, M.	Não, 3200g	Pós cirurgia cardíaca, DAA	Tratar DAA	Sepse	<i>Lactobacillus spp</i>
De Groote, 2005	Canadá	8 meses, M.	Não, NI.	ECN, Ressec.Int., int. curto	Diarréia rotavírus	Sepse	<i>L. rhamnosus</i>
Guenther, 2010	Alemanha	25 dias, NI.	Sim, 935g	Diarréia por rotavírus	Reestabelecer FI	Sepse	<i>E. coli</i> NISSLE 1917
Ohishi, 2010	Japão	10 dias, F.	Não, 2060g	Onfalocele, Ressec.Int.	NI	Sepse	<i>B. breve</i> BBG-01
Jenke, 2012	Alemanha	18 dias, F.	Sim, 600g	Sd. de transfusão feto-fetal	Prevenir ECN	Sepse	<i>B. infantis</i>
Chioukh, 2013	Tunísia	17 dias, M.	Sim, 950g	Síndrome MH	Prevenir ECN	Sepse	<i>S. cerevisiae</i>
Doern, 2014	USA	11 meses, F.	Não, NI.	Atresia de esôfago com correção cirúrgica, disfagia	NI	Pneumonia	<i>L. rhamnosus</i>
Zbinden, 2015	Suíça	20 dias, F.	Sim, 1200g	IRpA leve	Prevenir ECN	Bacteremia	<i>B. longum</i>
Zbinden, 2015	Suíça	20 dias, M.	Sim, 850g	Displasia broncopulmonar	Prevenir ECN	Bacteremia	<i>B. longum</i>
Zbinden, 2015	Suíça	11 dias, F.	Sim, 1230g	IRpA leve	Prevenir ECN**	Bacteremia	<i>B. longum</i>
Bertelli, 2015	USA	14 dias, F.	Sim, 867g	IRpA leve	Prevenir ECN	Sepse	<i>B. infantis</i>

Bertelli, 2015	USA	10 dias, F.	Sim, 1090g	IRpA leve	Prevenir ECN**	Sepse	<i>B. infantis</i>
Brecht, 2016	Austrália	2 meses, M.	Sim, 970g	Perfuração intestinal	Não informado	Sepse	<i>L. rhamnosus</i>
Esaiassen, 2016	Noruega	12 dias, M.	Sim, 730g	IRpA grave	Prevenir ECN**	Bacteremia	<i>B. longum</i>
Esaiassen, 2016	Noruega	12 dias, M.	Sim, 500g	IRpA grave	Prevenir ECN	Bacteremia	<i>B. longum</i>
Esaiassen, 2016	Noruega	46 dias, F.	Sim, 697g	IRpA grave	Prevenir ECN**	Bacteremia	<i>B. longum</i>

Fonte: o próprio autor. C. congênita = cardiopatia congênita, DAA = diarreia associada a antibiótico, D crônica = diarreia crônica, ECN = enterocolite necrotizante, F. = feminino, int. curto = intestino curto, IRpA = insuficiência respiratória aguda, LMA = leucemia mieloide aguda, M. = masculino, MH = membrana hialina, NI = não informado, QT = quimioterapia, Ressec. Int. = ressecção intestinal, Sd. = Síndrome. * = indicação de uso do probiótico; ** = desenvolveram ECN.

6.6 FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE

A média de idade foi maior no grupo dos que faleceram, assim como foram maiores as prevalências de colite por *C. difficile* e vigência de antibióticos durante a complicação infecciosa. O grupo de pacientes com complicações infecciosas por *Saccharomyces spp.* teve maior proporção de óbito (Tabela 4).

Tabela 4. Análise univariada entre os grupos de desfechos óbitos e não óbitos dos 81 casos de complicações infecciosas após uso de probióticos, identificados por revisão sistemática, 1976-2016.

	Vivos (n = 65)	Óbitos (n = 16)	p-Valor	OR (IC 95%)
Sexo masculino, n (%)	38 (58,5)	7 (43,7)	0,41	-----
Idade (anos)	32,7 ± 31**	64,8 ± 16**	<0,001§	-----
Prematuros, n (%)	14 (21,9)	0	0,03§	0,10 (0,01 – 1,90)
> 60 anos, n (%)	17 (26,6)	11 (64,7)	0,003§	6,21 (1,88 – 20,4)
CCD, n (%)	4 (6,3)	7 (41,2)	<0,001§	11,86 (2,88 – 48,78)
Infecção por HIV	5 (7,8)	0	0,23	-----
Transplante de órgão sólido	2 (3,1)	0	0,46	-----
Drogas imunossupressoras	12 (18,5)	2 (12,5)	0,88	-----
Nutrição enteral	32 (50)	12 (70,6)	0,13	----
Nutrição parenteral	11 (17)	1 (6,2)	0,37	----
Cateter venoso central	41 (66,1)	10 (66,7)	0,96	----
Uso de ATB, n (%)	24 (38,7)	12 (85,7)	0,001§	5,12 (1,48 – 17,69)
Etiologia				
<i>Saccharomyces spp.</i>	26 (40)	12 (75)	0,03§	4,5 (1,30 – 15,48)
<i>Lactobacillus spp.</i>	22 (33,8)	1 (6,2)	0,03§	0,13 (0,01 – 1,05)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	12 (18,5)	0 (0)	0,11	0,12 (0,01 – 2,31)
Início dos probióticos até os sintomas	13 (7-28)*	9 (7-13,5)*	0,30	----
Duração tratamento (d)	43 ± 20**	7 ± 11**	0,16	----

Fonte: elaborada pelo autor. ATB = antibióticos, CCD = colite por *C. difficile*, (d) = dias, IC = intervalo de confiança de 95%, OD = odds ratio. § p-valor estatisticamente significativo; * mediana e interquartis, ** média e desvio padrão.

7. Discussão

Esta revisão sistemática de artigos originais publicados entre os anos de 1976 e 2016 reuniu 81 casos de pacientes que desenvolveram complicações infecciosas relacionadas à ingestão de probióticos. Esta população compõe o total de pacientes estudados em 56 relatos de casos e 6 séries de casos sobre essas complicações infecciosas, identificados após detalhada pesquisa em 3 bases de dados, sem restrição de idiomas e com pesquisa de referências cruzadas. Um diferencial dessa revisão consiste na sua originalidade. Desconhecemos que tenham sido publicadas outras revisões sistemáticas que abordem estudos observacionais com relatos e séries de casos sobre probióticos considerando seu potencial dano infeccioso.

A distribuição geográfica dos casos identificados por esta revisão abrange os 5 continentes, e inclui países desenvolvidos e, também, países em desenvolvimento. Acreditamos que esses casos representem apenas uma pequena proporção de casos existentes, uma vez que relatos de casos são cada vez mais difíceis de publicar e na prática clínica, a assistência prevalece sobre a publicação científica. Chama a atenção não apenas a dispersão geográfica de casos como o número crescente dos mesmos ao longo do tempo. Isto possivelmente se dá por uso mais intensivo de probióticos em todo o mundo.

As complicações infecciosas mais frequentes foram sepse e fungemia, com 33% dos casos, cada uma. Os fungos do gênero *Saccharomyces* foram os microrganismos probióticos mais frequentemente relatados, em 47% dos casos. Considerando apenas as sepses, 41% eram por fungos e todos os casos de fungemia foram por *Saccharomyces*. A incidência de fungemia por *S. cerevisiae* é desconhecida, embora estudos populacionais apontem para cerca de 0,1% a 3,6% de todos os episódios de fungemia ⁽¹¹⁵⁾. Atualmente, *S. boulardii*, que é comercializado em muitos países como medicamento para tratar gastroenterites, é considerado idêntico a uma cepa *S. cerevisiae*; fato esse que corrobora com o achado de alguns autores sobre compatibilidade entre *S. cerevisiae* identificado no material biológico dos pacientes e *S. boulardii* isolado dos probióticos dos respectivos casos ^(85,86,89,96,107,111,112,114,115,122,123). Uma revisão sobre fungemia ⁽¹¹⁵⁾ por *S. cerevisiae* mostrou que dos 60 casos encontrados na literatura, 26 (43%) usaram probióticos previamente. O tratamento das infecções por *Saccharomyces* não é baseado em orientações de sociedades médicas. Na prática clínica, os resultados satisfatórios com o uso do fluconazol parecem contraditórios com os

testes de sensibilidade *in vitro*, que denota uma sensibilidade muito baixa desse fungo ao agente azólico ⁽¹⁰⁴⁾. Em nossa revisão, apenas 6 amostras de *Saccharomyces* spp. foram submetidas ao teste de sensibilidade antimicrobiano e 4 deles eram sensíveis aos azóis.

Os casos de bacteremia totalizaram 23,5% das complicações infecciosas e o gênero *Lactobacillus* apresentou a frequência de 42%. A bacteremia por *Lactobacillus* apresenta incidência anual de aproximadamente 0,1 a 0,3%, ^(49,132,133) na Finlândia. A mortalidade de 26% em 30 dias, descrita numa recente revisão ⁽¹²⁴⁾ foi creditada à doença de base dos pacientes, ao invés da bacteremia por si só. Os fatores de risco descritos para a ocorrência de lactobacilemia são o uso de antimicrobianos de amplo espectro, procedimentos invasivos no trato gastrointestinal ou respiratório, condições de imunossupressão e descontaminação seletiva intestinal ^(76,135). Observamos que dos 8 pacientes com bacteremia por *Lactobacillus*,

4 eram imunossuprimidos — 2 com HIV, 3 foram submetidos a procedimentos invasivos intestinais e 1 apresentava doença diverticular. Uma revisão de casos de infecção invasiva por *Lactobacillus* entre pacientes com HIV identificou 10 casos, e 3 deles haviam feito uso prévio de probióticos. Bacteremia foi descrita em 2 desses casos e o outro paciente apresentou abscesso pulmonar ⁽⁸²⁾. No entanto, existem alguns estudos clínicos com o uso de probióticos em pacientes com HIV onde não foram relatados quaisquer efeitos adversos infecciosos ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾. O risco de infecção por probióticos em pacientes com HIV parece ser pequeno, porém, atenção deve ser dada em pacientes com baixa contagem de CD4 e doença ou manipulação do trato intestinal. Três pacientes em nossa revisão também tinham diagnóstico prévio de HIV: 1 com abscesso pulmonar por *Lactobacillus rhamnosus* e outros 2 com fungemia por *Saccharomyces*.

Os casos de endocardite corresponderam a 3,7% dos relatos encontrados. *L. rhamnosus* foi isolado em 2 pacientes e *L. paracasei* em 1 paciente. Todos apresentavam alteração valvar prévia e 2 deles eram maiores de 60 anos. Em 1 caso, a colonoscopia antecedeu os sintomas e em outro, uma extração dentária com profilaxia adequada também antecedeu os sintomas por semanas. É possível que ambos os procedimentos tenham alterado a barreira do trato gastrointestinal e favorecido a entrada dos microrganismos probióticos na corrente sanguínea. A endocardite infecciosa é raramente atribuída a *Lactobacillus* ⁽¹³⁹⁾ e até o início dos anos 2000 havia 58 relatos de caso de endocardite infecciosa por *Lactobacillus*

spp.^(116,119). Housni e colaboradores revisaram 45 casos de bacteremia por *Lactobacillus* e encontraram endocardite em apenas 4% dos pacientes, e em nenhum deles houve nenhum relato de uso prévio de probiótico⁽¹⁴⁰⁾.

Em um caso de bacteremia por *Lactobacillus* relatado por Zein e colaboradores⁽¹²⁷⁾, a paciente não pertencia a nenhum dos extremos de idade e apresentava apenas diabetes mal controlado, como possível fator de imunossupressão. As outras doenças prévias eram hipertensão, hipotireoidismo e dislipidemia. Em sua história não havia relato de manipulação do trato gastrointestinal. Ela apresentou sepse por *L. rhamnosus*.

Os *Lactobacillus* são bacilos Gram-positivos anaeróbios ou anaeróbios facultativos e são tipicamente susceptíveis a piperacilina e tazobactam, imipenem, clindamicina e gentamicina e as penicilinas e ampicilina são, geralmente, as drogas de escolha para o tratamento^(82,127). A maioria das espécies é naturalmente resistente à vancomicina. Em nossa revisão, observamos o predomínio da sensibilidade às penicilinas e cefalosporinas e da resistência natural aos glicopeptídeos.

Boyle e colaboradores⁽¹⁴¹⁾ propuseram alguns fatores de risco para sepse por probióticos e o comprometimento do sistema imune e nascimentos prematuros foram considerados os fatores de risco mais importantes. Em nossa revisão, 27% dos casos eram menores de 1 ano de idade e praticamente dois terços deles prematuros. Oito prematuros apresentaram extremo baixo peso ao nascimento e metade deles apresentaram sepse — 3 casos por *B. infantis* e 1 por *S. cerevisiae*; e outra metade bacteremia — 4 casos por *B. longum*. Em 10 pacientes a indicação para o uso de probiótico foi prevenir enterocolite necrotizante (ECN) e pelo menos 4 deles acabaram desenvolvendo essa complicação, apesar da profilaxia probiótica. A ECN é um quadro grave, caracterizado pela quebra da barreira intestinal, disbiose e persistente inflamação do cólon; cirurgia pode ser necessária em 20 a 40% dos casos e sua mortalidade pode chegar a 30%⁽¹⁴²⁾. A revisão sistemática e metanálise de Sawh e colaboradores⁽¹⁴³⁾, que avaliou a eficácia e segurança de probióticos em mais de 5 mil recém-nascidos com idade menor que 37 semanas de gestação ou peso menor que 2500g, observou uma redução na incidência de ECN grave e mortalidade geral, comparada ao grupo placebo. Porém, no grupo de extremo baixo peso, nenhuma diferença significativa foi demonstrada para esses desfechos e

também para os eventos adversos de sepse de qualquer origem bacteriana ou fúngica.

Dentre os outros fatores de risco discutidos por Boyle ⁽¹⁴¹⁾ destaca-se a quebra de barreira do epitélio intestinal. Porém, sabemos que a microbiota intestinal também participa direta e indiretamente na defesa e manutenção da integridade da mucosa intestinal ⁽⁷⁻¹¹⁾, de forma que seu comprometimento ou disbiose pode causar efeitos locais e sistêmicos que podem comprometer a saúde do hospedeiro. Observamos que 39,5% do total dos casos apresentaram pelo menos um fator que poderia contribuir para a quebra da barreira do trato gastrointestinal, tais como: diarreia por *C. difficile*, rotavírus ou não infecciosa, doença inflamatória intestinal, colite isquêmica, extração dentária, doença diverticular, choque séptico, hemorragia digestiva, adenocarcinoma de esôfago e orofaringe, úlcera duodenal e intervenções cirúrgicas intestinais. Com a quebra da barreira intestinal, o hospedeiro perde sua proteção natural contra os trilhões de microrganismos que colonizam a luz do trato gastrointestinal e também contra os microrganismos externos, sejam eles patógenos ou probióticos ⁽¹⁴⁴⁾. Outro fator que poderia contribuir para diminuição da barreira intestinal seria o efeito local da disbiose causada pelo uso de antimicrobianos, principalmente em pacientes graves na terapia intensiva onde até 70% dos pacientes utilizam antibióticos ⁽¹⁴⁵⁾.

Em apenas 1 dos 81 casos relatados, foi identificado no sangue de um recém-nascido ⁽⁷³⁾ um microrganismo com gênero completamente diferente do probiótico utilizado durante sua hospitalização. O paciente em questão foi submetido à cirurgia intestinal prévia com confecção de ileostomia e nasceu prematuro. Os autores não conseguiram definir a fonte de *Pediococcus spp.* isolado no sangue, ou se o uso do probiótico ou a quebra de barreira colaboraram para a translocação do mesmo para a corrente sanguínea.

A análise da mortalidade por todas as causas apresentou associação com a idade maior de 60 anos, colite por *C. difficile* e uso de antibiótico no momento da complicação infecciosa relacionada ao uso de probiótico. O gênero *Saccharomyces* também apresentou associação positiva com a mortalidade, pois 75% dos pacientes que evoluíram para óbito tinham probióticos pertencentes a esse gênero como agente etiológico das complicações infecciosas encontradas. Não houve óbito nos grupos com complicações por *Bifidobacterium spp.* e *Escherichia coli* e o grupo de *Lactobacillus spp.* apresentou apenas 1 óbito. Apesar de a análise sugerir que o

gênero *Saccharomyces* está associado a maior mortalidade geral, sabemos que outros fatores não foram considerados, como o número e tipo de comorbidade.

Esta revisão sistemática não tem por objetivo desestimular o uso dos probióticos, que já apresentam sua eficácia comprovada em muitas situações na prática clínica ^(146,147). Entretanto, assumir que sua ingestão é completamente isenta de riscos também não seria verdadeiro. De fato, a proporção dos casos de complicações infecciosas encontrados é pequena perto do número de pessoas que fazem uso, com recomendação técnica ou não, de probióticos. Contudo, os casos aqui descritos são de infecções com altas taxas de mortalidade e complicações, como endocardite ⁽⁵⁴⁾ e sepse ⁽⁵⁷⁾. Naturalmente há a possibilidade de viés de publicação, com casos mais graves publicados, enquanto outros menos graves ou que ocorreram em instituições sem práticas de publicação científica não chegaram ao conhecimento do público.

As publicações recentes sobre a microbiota humana demonstram uma variação intra-individual, de acordo com a faixa etária, mas também interindividual, de acordo com o ambiente e hábitos alimentares ⁽⁵⁾. Ela pode se comportar como um órgão endócrino e participar de uma complexa rede de sinais com substâncias derivadas de seu metabolismo e contribuir tanto para a proteção, quanto para o desenvolvimento de doenças crônicas do hospedeiro ⁽⁴²⁾. O avanço no conhecimento sobre a microbiota e sua interação com o hospedeiro tem se dado de modo acelerado ⁽¹⁴⁸⁾, e no futuro, possivelmente, poderemos conhecer o perfil do microbioma de cada indivíduo e, talvez, poder indicar de modo personalizado o melhor probiótico para determinada doença e com um menor risco de complicações infecciosas.

8. CONCLUSÃO

Foram identificados nesta revisão sistemática 81 casos de pacientes com as complicações infecciosas após uso de probióticos. As complicações infecciosas mais frequentes foram fungemia e sepse, seguidas de bacteremia, endocardite e abscesso.

Os microrganismos probióticos mais frequentes foram do gênero *Saccharomyces*, seguido dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacillus*.

Idosos e crianças, incluindo os nascidos prematuros, assim como neoplasias, drogas imunossupressoras, uso de antimicrobiano, colite infecciosa ou inflamatória, nutrição enteral ou parenteral foram as condições mais prevalentes em nossa população.

Houve maior prevalência de idosos, colite por *C. difficile*, uso vigente de antimicrobianos e do gênero *Saccharomyces* no grupo que evoluiu para óbito.

Infecção por HIV, drogas imunossupressoras, transplante de órgãos sólidos, acesso venoso central, nutrição enteral e parenteral não apresentaram associação com o óbito.

O uso de probióticos não pode ser considerado isento de riscos e deve ser criteriosamente avaliado para determinados grupos de pacientes.

9. REFERÊNCIAS

1. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;(26):1-9.
2. Bhardwaj SB. Gut flora and its modification as a therapy. *Rev Med Microbiol.* 2013;(24):52-4.
3. Fernandes GR. Aplicações tecnológicas atuais e potenciais no mercado para alimentos probióticos [trabalho de conclusão de curso]. Sete Lagoas: Universidade Federal de São João del-Rei. Curso de Biosistemas, 2013.
4. de Oliveira MN, Sivieri K, Alegro JHA, Saad SMI. Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2002;28(1):1-20.
5. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;(489):220-30.
6. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):65-80.
7. Kleessen B, Blaut M. Modulation of gut mucosal biofilms. *Br J Nutr.* 2005;(93):S35–S40.
8. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80(1):S147–71.
9. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:332–8.
10. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, and Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235–43.
11. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4197-203.
12. Comito D, Cascio A, Romano R. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Ital J Pediatr.* 2014;40(32):1-6.
13. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci. Transl. Med.* 2009;1:6-14.
14. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* 2012;27:201–214.
15. Rosenbaum M, Knight R, Leibel R L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2015;26(9):493-501.

16. Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, Raoult D, Fournier PE . The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol*. 2015;38(4):276-86.
17. Yasir M, Angelakis E, Bibi F, Azhar EI, Bachar D, Lagier JC, Gaborit B, Hassan AM, Jiman-Fatani AA, Alshali KZ, Robert C, Dutour A, Raoult D. Comparison of the gut microbiota of people in France and Saudi Arabia. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e153.
18. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal /microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534–8.
19. Martínez-Larrad MT, Corbató'n Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Rueda JM, Gabriel R, et al. Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. *PLoS ONE* 9(9): e106641. doi:10.1371/journal.pone.0106641
20. Arinell K, Sahdo B, Evans AL, Arnemo JM, Baandrup U, Frobert O. Brown bears (*Ursus arctos*) seem resistant to atherosclerosis despite highly elevated plasma lipids during hibernation and active state. *Clin. Transl. Sci*. 2012;5: 269–272.
21. Sommer F, Stahlman M, Ilkayeva O, Arnemo JM, Kindberg J, Josefsson J, Newgard CB, Frobert O, Backhed F. The gut microbiota modulates energy metabolism in the hibernating brown bear *Ursus arctos*. *Cell Rep*. 2016;14:1655–1661.
22. den Besten G, van Eunen K, Grien AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–2340.
23. Kimura I, Inoue D, Hirano K, Tsujimoto G. The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:85-7.
24. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut florametabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;(472):57-65.
25. Vinje´ S, Stoes E, Nieuwdorp M, Hazen SL. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! *Eur Heart J*. 2014;(35), 883–7.
26. Tang WW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013;368(17):1575-84.
27. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015;277:717–26.
28. Toma MM, Pokrotnieks J. Probiotics as functional food: microbiological and medical aspects. *Acta Universitatis Latviensis*. 2006;(710):117–29.

29. Food and agriculture organization of the United Nations, World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, 2001. 34p. [Acesso em: 29 maio 2016]. Disponível em: ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probioreport_en.pdf.
30. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst. 2004;(2):1-9.
31. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. Acta Paediatr Taiwan. 2001;(42):301-5.
32. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. Aliment Pharmacol Ther. 2007;(25):177-84.
33. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. Neurogastroenterol Motil. 2005;(17):687-96.
34. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. Aliment Pharmacol Ther. 2005;(22):387-94.
35. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2007;(26):475-86.
36. Aki MK, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, and Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;(357)9262:1076-9.
37. Majamaa H and Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 1997;(9)2:179-85.
38. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(2):389-95.
39. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Food Sci Nutr. 2015;67(5):571-80.
40. Pereira DI, Gibson GR. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2002;37(4):259-81.
41. Khaledi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension 2014;64(4):897-903.

42. Brown JM, Hazen SL. The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially-Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annu Rev Med.* 2015;(66):343-59.
43. Vias U, Ranganathan N. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; (2012):1-16
44. Vandeplains Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):6-21.
45. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2006;42(1):1-16.
46. Gibson GR. Prebiotics as Gut Microflora Management Tools. *J ClinGastroenterol.* 2008;42 Suppl:75–9
47. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *CID.* 2015; 60 Suppl 2:129-34.
48. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, Johnsen B, Shanman R, Slusser W, Fu N, Smith A, Roth E, Polak J, Motala A, Perry T, Shekelle PG. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. Evidence Report. Rockville (MD): Southern California Evidence-based Practice Center; Abril 2011. Report No.: 11-E007. Contrato No.: 290-2007-10062-I. Patrocinado pela Agency for Healthcare Research and Quality.
49. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;(35):1155-60.
50. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis.* 2006;(38):327-31.
51. Biblioteca virtual em saúde. Descritores em Ciências da Saúde; 2016. [atualizada em Março/2016; acesso em 28/06/2016]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
52. Pinto E, Sousa M, Costa A. Abscessos hepáticos piogênicos: a perspectiva do radiologista de intervenção. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca* 2013; 1(1): 27-33.
53. Salgado AA, Lamas CC, Bóia MN. Endocardite infecciosa: o que mudou na última década?. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2013;12 (Supl. 1):100-109.
54. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on

Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.

55. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on Detection of Bacteremia and Fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):444-65.

56. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.

57. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

58. Instituto Latino Americano da Sepsis. O que é a sepsis. [acesso em 19/10/2016]. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=o-que-e-sepsis>.

59. Editorial. Case report, case series and Systematic reviews. *Q J Med* 2002;95:197-198.

60. Greenhalgh T. Artigos que resumem outros artigos (revisões sistemáticas e metanálises). In: Greenhalgh T. Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências. Quarta edição. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 138-58.

61. Gottlieb MS, Schroff R, Shanker HM, Weisman HD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-31.

62. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Grennspan JR, Hill AP, Tyler CW Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma: the role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-8.

63. Selvaraj et al.: Use of case reports and the Adverse Event Reporting System in systematic reviews: overcoming barriers to assess the link between Crohn's disease medications and hepatosplenic T-cell lymphoma. *Systematic Reviews* 2013 2:53.

64. O'Neil et al.: Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Systematic Reviews* 2014 3:35.

65. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2012;66(12): 1178–88.

66. Xu S, Wang L, Cooper E, Zhang M, Manheimer E, Berman B, Shen X, Lao X. Adverse Events of Acupuncture: A Systematic Review of Case Reports. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013. ID 581203. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/581203>.
67. Cook S, Burton M, Glasziou P. Efficacy and safety of the —mother's kiss technique: a systematic review of case reports and case series. *CMAJ* 2012;184(17):E904-12.
68. Chambers D, Rodgers M, Woolacott N. Not only randomized controlled trials, but also case series should be considered in systematic reviews of rapidly developing Technologies. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1253-60.
69. Liberati A, Altman DG, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1-34.
70. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. Sexta edição. New York: Elsevier Churchill Livingstone publishers; 2005. p. 906-26.
71. Durack DT, Lukes AS, Bright DJ, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;(96):200-9.
72. Jensen DP, Smith DL. Fever of unknown origin secondary to Brewer's yeast ingestion. *Arch Intern Med*. 1976;136(3):332-3.
73. Barton LL, Rider ED. Bacteremic infection with *Pedococcus*: vancomycin-resistant opportunist. *Pediatrics*. 2001;107(4):775-6.
74. Kunz AN, Noel JN, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457-8.
75. 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.
76. LeDoux D, LaBombardi VJ, Karter D. *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS*. 2006;17(4):280-2.
77. Luong ML, Sareyyupoglu B, Nguyen MH et al. *Lactobacillus* probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive *Lactobacillus* infection? *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 561-4.
78. Mehta A, Rangarajan S, Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients— *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(3):461–2.

79. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* Bacteremia Associated With Probiotic Use in a Pediatric Patient With Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:437-9.
80. Bush LM, De Almeida KNF, Martin G, Perez MT. Probiotic-Associated *Bifidobacterium* Septic Prosthetic Joint Arthritis. *Infect Dis Clin Pract*. 2014;22:e39-41.
81. Doern CD, Nguyen ST, Afolabi F, Burnhamd CD. Probiotic-Associated Aspiration Pneumonia Due to *Lactobacillus rhamnosus*. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):3124-6.
82. Haghighat L, Crum-Cianflone NF. The potential risks of probiotics Among HIV-infected persons: Bacteraemia due to *Lactobacillus acidophilus* and review of the literature. *Int J STD AIDS*. 2015. doi:10.1177/0956462415590725.
83. Aroutcheva A, Auclair J, Frappier M et al. Importance of Molecular Methods to Determine Whether a Probiotic is the Source of *Lactobacillus* Bacteremia. *Probiotics & Antimicro. Prot*. 2016;8:31–40.
84. Viggiano M, Badetti C, Bernini V, Garabedian M, Janelli JC. *Saccharomyces boulardii* fungaemia in a severe burn patient. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1995;14:356-8.
85. Boucaud C, Berrada K, Bouletraeau P. Septicémie à *Saccharomyces boulardii* après administration orale d'ultra-levure. *Réanimation* 1996;5(5):665.
86. Fredenucci I, Chomarar M, Boucaud C, Flandrois JP. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. *CID*. 1998;27(1):222-3.
87. Niault M, Thomas F, Prost J, Ansari FH, Kalfon P. Fungemia Due to *Saccharomyces* Species in a Patient Treated with Enteral *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):930.
88. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A et al. Possible Role of Catheters in *Saccharomyces boulardii* Fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(1):16-20.
89. Lherm T, Monet C, Nougère B et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(6):797-801.
90. Piechno S, Seguin P, Gangneux JP. Fongémie à *Saccharomyces boulardii*: méfiez-vous de la levure [Saccharomyces boulardii fungal sepsis: beware of the yeast]. *Can J Anaesth*. 2007;54(3):245-6.
91. Franko B, Vaillant M, Recule C, Vautrin E, Brion JP, Pavese P. *Lactobacillus paracasei* endocarditis in a consumer of probiotics. *Med Mal Infect*. 2013;43(4):171-3.

92. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent Septicemia in an Immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of *Bacillus subtilis*. *J. Clin. Microbiol.* 1998;38(1):325-6.
93. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer.* 2000;8(6):504–5.
94. Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M. Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of *Saccharomyces* and *Candida*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2003;88(5):446.
95. Tommasi C, Equitani F, Masala M et al. Diagnostic difficulties of *Lactobacillus casei* bacteraemia in immunocompetent patients: A case report. *J Med Case Rep.* 2008;2(315):1-4.
96. Santino I, Alari A, Bono S et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probioticum. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):143-6.
97. Meini S, Laureano R, Fani L et al. Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Infection.* 2015;43(6):777-81.
98. Richard V, Auwera PV, Snoeck R, Daneau D, Meunier F. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988;7(6):783-85.
99. Pletincx M, Legein J, Vandenplas Y. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21(1):113-5.
100. Rijnders BJA, Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a nonimmunocompromised host. *Intensive Care Med.* 2000;26(6):825.
101. Cherifi S, Robberecht J, Miendje Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clin Belg.* 2004;59(3):223-4.
102. Henry S, D'Hondt L, André M, Holemans X, Canon JL. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2004;59(4):220-2.
103. Lestin F, Pertschy A, Rimek D. Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128(48):2531-3.
104. Burkhardt O, Köhnlein T, Pletz MW, Welte T. *Saccharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(1):69-72.

105. Guenther K, Straube E, Pfister W, Guenther A, Huebler A. Sever sepsis after probiotic treatment with *Escherichia coli* NISSLE 1917. 2010;29(2):188-9.
106. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. *Bifidobacterium* septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2012;97(3):217-8.
107. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. Am J Med. 1998;105(1):71-2.
108. Conen A, Zimmerer S, Frei R, Battegay M, Elzi L. A pain in the neck: probiotics for ulcerative colitis. Ann Intern Med. 2009;151(12):895-7.
109. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A et al. *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60(6):924-7.
110. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy. Neonatology. 2015;107(1):56-9.
111. Lolis N, Veldekis D, Moraitou H et al. *Saccharomyces boulardii* fungaemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin. Crit Care. 2008;12(2):414.
112. Stefanatou E, Kompoti M, Paridou A et al. Probiotic sepsis due to *Saccharomyces fungaemia* in a critically ill burn patient. Mycoses. 2001;54(5):643-6.
113. Papanikolaou MN, Balla M, Papavasiliopoulou T, Kofi G, Karatzas S. Probiotics: an obedient ally or an insidious enemy? Crit Care. 2012;16(6):456.
114. Perapoch J, Planes AM, Querol A et al. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura. Clin Microbiol Infect. 2000;19(6):468-70.
115. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis. 2005;40(1):1625-34.
116. Mackay A, Taylor M, Kibbler CC, Hamill JMT. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect. 1999;5(5):290-2.
117. MacGregor G, Smith AJ, Thakker B, Kinsella J. Yoghurt biotherapy: contraindicated in immunosuppressed patients? Postgrad Med J. 2002;78:366-7.
118. Brecht M, Garg A, Longstaff K, Cooper C, Andersen C. *Lactobacillus* sepsis following a laparotomy in a preterm infant: A note of caution. Neonatology. 2016;109(3):186-9.

119. Presterl E, Kneifel W, Mayer H, Zehetgruber M, Makristathis A. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? Scand J Infect Dis. 2001;33(9):710-4.
120. da Silva FHA, Paço FR, Reis E, Amaral V. Infecção por *Saccharomyces cerevisiae* – uma infecção atípica em UTI. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(1):108-111.
121. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2005;23(1):278:80.
122. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol. 2006;36(1):41-3.
123. Thygesen JB, GlerupH, Tarp B. *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum. BMJ case reports. 2012;27:1-3.
124. Avcin SL, Pokorn MP, Kitanovski L, Premru MM, Jazbec J. *Bifidobacterium breve* Sepsis in Child with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. Emerg Infect Dis. 2015;21(9):1674-5.
125. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. Clin Infect Dis. 1999;28(5):1159-60.
126. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y et al. *Bifidobacterium* septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. J. Pediatr. 2010;156(4):679-81.
127. Zein EF, Karaa S, Chemaly A et al. *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic patient associated with probiotic use: a case report. Ann Biol Clin (Paris). 2008;66(2):195-8.
128. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. Emerg Infect Dis. 2016;22(9):1664-6.
129. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L et al. *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient--is the time right to revise probiotic safety guidelines? Clin Microbiol Infect. 2011;17(10):1589-92.
130. Chioukh FZ, Hmida HB, Ameer KB, Toumi A. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a premature neonate treated receiving probiotics. Med Mal Infect. 2013;43(8):359-60.
131. Eren Z, Gurol Y, Sonmezoglu M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient following probiotic treatment. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):351-5.

132. Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. *Lactobacilli* and bacteremia in southern Finland, 1989–1992. Clin Infect Dis 1996;22:564–6.
133. Borriello S, Hammes W, Holzapfel W, Marteau P, et al. Safety of probiotics that contain *Lactobacilli* or *Bifidobacteria*. Clin Infect Dis 2003;36:775–80.
134. Salminen M, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. Rhamnosus* GG. Clin Infect Dis 2004;38:62–9.
135. Antony S. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host. J Natl Med Assoc. 2000;92:83-86.
136. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, 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: 183–91.
137. Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, et al. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus. Food Chem Toxicol 1998; 36: 1085–94.
138. Irvine SL, Hummelen R, Hekmat S. Probiotic yogurt consumption may improve gastrointestinal symptoms, productivity, and nutritional intake of people living with human immunodeficiency virus in Mwanza, Tanzania. Nutr Res 2011; 31: 875–81.
139. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Brianc, on S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002;288(1):75–81.
140. Housni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. *Lactobacillus* Bacteremia and Endocarditis: Review of 45 Cases. Clin Infect Dis. 1997;25:1048–55.
141. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks?. Am J Clin Nutr 2006;83:1256–64.
142. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. 2006. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatric and Perinatal Epidemiology 20(6):498-506.
143. Sawh et al. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. PeerJ 2016;4:e2429; DOI 10.7717/peerj.2429
144. Bischoff SC, Barbara GB, Buurman W et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterology . 2014;14:189 doi:http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/189.
145. Morrow LE, Wischmeyer P, Blurred Lines: Dysbiosis and Probiotics in the Intensive Care Unit, CHEST (2016), doi: 10.1016/j.chest.2016.10.006.

146. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol* 2014;20(43): 16095-16100 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i43/16095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16095>
147. Floch MH. Recommendations for Probiotic Use in Humans—A 2014 Update. *Pharmaceuticals*. 2014;7: 999-1007.
148. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4162–5.

10. Anexos

Anexo A – Características das buscas nas bases de dados bibliográficos

Base de dados: PubMed

Endereço: www.pubmed.org

Data da pesquisa: 29/07/2016

Período coberto pela busca: 1946-2016

Não houve restrição de idiomas

Busca	Estratégia	Resultado
#3	#1 AND #2	1.484
#2	"sepsis" [mesh] OR "bacteremia" [mesh] OR "fungemia" [mesh] OR "endocarditis" [mesh] OR "abscess" [mesh] OR "infection" [mesh]	700.902
#1	"probiotics" [mesh] OR "lactobacillus" [mesh] OR "bifidobacterium" [mesh] OR "saccharomyces" [mesh] OR "Yogurt" [mesh]	129.850

Base de dados: SciELO

Endereço: www.scielo.org

Data da pesquisa: 23/07/2016

Período coberto pela busca: 1998-2016

Não houve restrição de idiomas

Busca	Estratégia	Resultado
1	Probiotics [All index] AND sepsis [All index]	4
2	Probiotics [All index] AND bacteremia [All index]	1
3	Probiotics [All index] AND fungemia [All index]	0
4	Probiotics [All index] AND endocarditis [All index]	0
5	Probiotics [All index] AND abscess [All index]	0
6	Probiotics [All index] AND infection [All index]	19
7	Lactobacillus [All index] AND sepsis [All index]	0
8	Lactobacillus [All index] AND bacteremia [All index]	0
9	Lactobacillus [All index] AND fungemia [All index]	0
10	Lactobacillus [All index] AND endocarditis [All index]	0
11	Lactobacillus [All index] AND abscess [All index]	0
12	Lactobacillus [All index] AND infection [All index]	36

13	Bifidobacterium [All index] AND sepsis [All index]	1
14	Bifidobacterium [All index] AND bacteremia [All index]	0
15	Bifidobacterium [All index] AND fungemia [All index]	0
16	Bifidobacterium [All index] AND endocarditis [All index]	0
17	Bifidobacterium [All index] AND abscess [All index]	0
18	Bifidobacterium [All index] AND infection [All index]	6
19	Saccharomyces [All index] AND sepsis [All index]	1
20	Saccharomyces [All index] AND bacteremia [All index]	0
21	Saccharomyces [All index] AND fungemia [All index]	1
22	Saccharomyces [All index] AND endocarditis [All index]	1
23	Saccharomyces [All index] AND abscess [All index]	0
24	Saccharomyces [All index] AND infection [All index]	6
25	Yogurt [All index] AND sepsis [All index]	0
26	Yogurt [All index] AND bacteremia [All index]	0
27	Yogurt [All index] AND fungemia [All index]	0
28	Yogurt [All index] AND endocarditis [All index]	0
29	Yogurt [All index] AND abscess [All index]	0
30	Yogurt [All index] AND infection [All index]	4

Base de dados: Scopus

Endereço: www.scopus.com

Data da pesquisa: 26/07/2016

Período coberto pela busca: 1986-2016

Não houve restrição de idiomas

Busca	Estratégia	Resultados
1	Probiotics AND infection	4673

Anexo B – Formulário para a extração dos dados dos relatos de casos

Complicações infecciosas e mortalidade após a ingestão de probióticos: Uma revisão sistemática.

Revisor: _____ Parecer: ☐ Aprovado ☐ Reprovado	Código do artigo: _____ Data: ____ / ____ / ____
---	--

1. Dados da publicação:

1.1 Título do artigo:

1.2 Autores:

1.3 Referência

1.3.1 Nome do

periódico: _____

1.3.2 Ano do periódico: _____

1.3.3 Volume e número do periódico: _____ / _____

1.3.4 Página inicial e final do artigo: _____ / _____

1.3.5 Contato com autor (es): _____

2. País da publicação: ____ 3. Idade do paciente: ____ 4. Gênero: ☐ M ☐ F

5. Morbidade: ☐ Prematuro ☐ HIV/SIDA ☐ Idoso ☐ Transplante de órgão sólido

☐ Imunossuprimido ☐ Outros

6. Microrganismo envolvido: _____

7. Perfil de sensibilidade antimicrobiana: Sensibilidade _____

Resistência: _____

8. Material biológico de identificação do microrganismo: _____

9. Tipo de infecção: _____

10. Duração do tratamento: _____

11. Óbito: ☐ Sim ☐ Não

12. Observações: _____

Anexo C – Ferramenta de avaliação de qualidade para estudos de séries de casos/Quality Assessment Tool for Case Series Studies

Criteria	Yes	No	NA, NR
Was the study question or objective clearly stated?			
Was the study population clearly and fully described, including a case definition?			
Were the cases consecutive?			
Were the subjects comparable?			
Was the intervention clearly described?			
Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
Was the length of follow-up adequate?			
Were the statistical methods well-described?			
Were the results well-described?			

NA, not applicable; NR, not reported

NIH/National Institutes of Health. Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/case_series Acesso em: 21/10/2016

Anexo D – Artigos excluídos na avaliação dos artigos para a elegibilidade.

Título do artigo	Motivo da exclusão
65-year-old woman with confusion.	Sem uso prévio de probiótico
A case of an atypical femoral fracture associated with bacterial biofilm--pathogen or bystander?	Sem uso prévio de probiótico
A case of <i>Lactobacillus acidophilus</i> endocarditis successfully treated with cefazolin and gentamicina.	Sem uso prévio de probiótico
A case of <i>Lactobacillus casei</i> bacteraemia associated with aortic dissection: is there a link?	Sem uso prévio de probiótico
A curious case of <i>Lactobacillus casei</i> in a prosthetic joint: was it the yogurt?	Possível contaminação por flora vaginal
A rare case of <i>Lactobacillus acidophilus</i> presenting as mitral valve bacterial endocarditis	Sem uso prévio de probiótico
A yeast-like infection of the esophagus caused by <i>Lactobacillus acidophilus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Abscess caused by vancomycin resistant <i>Lactobacillus confusus</i>	Sem uso prévio de probiótico
Acute acalculous cholecystitis complicated with peritonitis caused by <i>Lactobacillus plantarum</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Acute infectious pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta and review of infectious aortitis.	Sem uso prévio de probiótico
An unusual case of splenic abscess and sepsis in an immunocompromised host.	Sem uso prévio de probiótico
Aortic graft infection by <i>Lactobacillus casei</i> : a case report.	Sem uso prévio de probiótico
Apropos of a case of endocarditis due to a <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Are live <i>Saccharomyces</i> yeasts harmful to patients?	Não disponibiliza dados do caso
Association of <i>Lactobacillus plantarum</i> with endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
Bacteremia and pyelonephritis caused by <i>Lactobacillus jensenii</i> in a patient with urolithiasis.	Sem uso prévio de probiótico

Bacteremia caused by <i>Lactobacillus plantarum</i> in endocarditis lenta.	Sem uso prévio de probiótico
Bacteremia due to <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> or <i>Lactobacillus</i> ; twenty-one cases and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
Bacterial associated porcine heterograft heart valve calcification.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Bifidobacterium</i> (<i>Actinomyces</i>) <i>eriksonii</i> Infection.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Bifidobacterium</i> species bacteremia: risk factors in adults and infants.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Bifidobacterium</i> --friend or foe? A case of urinary tract infection with <i>Bifidobacterium</i> species.	Sem uso prévio de probiótico
Bilateral ureteral obstruction due to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungus balls.	Sem uso prévio de probiótico
CAPD peritonitis caused by vancomycin-resistant <i>lactobacilli</i> .	Sem uso prévio de probiótico
CAPD peritonitis caused by <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Case of aortic endocarditis caused by <i>Lactobacillus casei</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Case of sepsis caused by <i>Bifidobacterium longum</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Case report: fatal anaerobic pulmonary infection due to <i>Bifidobacterium eriksonii</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Catheter-related bacteremia due to <i>Lactobacillus rhamnosus</i> in a single-lung transplant recipient.	Sem uso prévio de probiótico
Catheter-related fungemia caused by <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in a newborn.	Sem uso prévio de probiótico
Cervical epidural abscess and vertebral osteomyelitis following non-traumatic oesophageal rupture: a case report and discussion.	Sem uso prévio de probiótico
Chest infection caused by <i>Lactobacillus casei</i> ss <i>rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Chondritis attributable to <i>Lactobacillus</i> after ear piercing.	Sem uso prévio de probiótico
Chorioamnionitis and possible neonatal infection associated	Sem uso prévio de

with <i>Lactobacillus species</i> .	probiótico
Clinical manifestations and therapy of <i>Lactobacillus endocarditis</i> : report of a case and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
Clones of <i>Lactobacillus casei</i> and <i>Torulopsis glabrata</i> associated with recurrent abdominal wall abscess.	Sem uso prévio de probiótico
Deep seated infection due to <i>Lactobacillus caseii</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Descending necrotizing mediastinitis associated with <i>Lactobacillus plantarum</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Disseminated bread yeast fungaemia in a baker's wife with acute myeloid leukaemia.	Sem uso prévio de probiótico
Disseminated infection with <i>Saccharomyces kluyveri</i> in a patient with AIDS.	Sem uso prévio de probiótico
Disseminated <i>Saccharomyces cerevisiae</i> infection following polymicrobial hepatobiliary sepsis.	Sem uso prévio de probiótico
Does there exist a chronic bacillary septicemia? A clinical case report.	Sem uso prévio de probiótico
Does yoghurt gnaw at cardiac valves?	Artigo em Alemão
Emerging opportunistic yeast infection.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus casei</i> subspecies <i>rhannosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis due to rare and fastidious bacteria.	Artigo de revisão
Endocarditis verrucosa secundaria a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : Caso clínico.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>diphtheroids</i> and <i>lactobacilli</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus casei</i> subspecies <i>rhannosus</i> . A case report.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus casei</i> . Apropos of a case.	Indisponível
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus jensenii</i> in an immunocompetent patient.	Sem uso prévio de probiótico

Endocarditis caused by <i>Lactobacillus plantarum</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis caused by <i>Saccharomyces cerevisiae</i> on the prosthetic valve.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis due to <i>Lactobacillus acidophilus</i> in a patient with structural heart disease.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis due to <i>Lactobacillus casei/paracasei</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis due to <i>Lactobacillus plantarum</i> . Description of a case and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis in older people.	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis lenta caused by <i>Lactobacillus salivarius subsp. Salicinius</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Endocarditis of the native aortic valve caused by <i>Lactobacillus jensenii</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Epidural abscess due to <i>Streptococcus milleri</i> and <i>Bifidobacterium species</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Fatal lung abscess due to <i>Lactobacillus casei ss rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Food and probiotics trainsfrom the <i>Saccharomyces cerevisiae</i> species as a possible origin of human systemic infection.	Suposição de uso de probiótico
Four hours for a record, or a severe fuminating cellulitis: can <i>Saccharomyces cerevisiae</i> be the causal agent?	Sem uso prévio de probiótico
Fungal endocarditis in critically ill children	Sem uso prévio de probiótico
Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature	Sem uso prévio de probiótico
Fungal peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis.	Sem uso prévio de probiótico
Hepatic abscess and bacteremia due to <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
How safe is safe?--a case of <i>Lactobacillus paracasei ssp. paracasei</i> endocarditis and discussion of the safety of lactic	Sem uso prévio de probiótico

acid bactéria.	
Identification by 16S rRNA gene sequencing of <i>Lactobacillus salivarius</i> bacteremic cholecystitis	Sem uso prévio de probiótico
Identification of lactic acid bacteria isolated from human blood cultures.	Sem uso prévio de probiótico
Identification of <i>Lactobacillus</i> strains from patients with infective endocarditis and comparison of their surface associated properties with those of other strains of the same species.	Estudo descritivo
Infectious keratitis caused by <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> and yeast simultaneously.	Sem uso prévio de probiótico
Infectious endocarditis caused by <i>Lactobacillus acidophilus</i> in a patient with mistreated dental caries.	Sem uso prévio de probiótico
Infective endocarditis in adults.	Artigo de revisão
Infective fungal endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
Infective endocarditis caused by <i>lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Infective endocarditis due to <i>Lactobacillus acidophilus</i> group. Report of a case and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
Intravascular infection with <i>Lactobacillus paracasei</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Invasive infection with <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : report of three cases and review.	Sem uso prévio de probiótico
Invasive <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in a liver transplant patient: case report and review of infection in transplant recipients.	Sem uso prévio de probiótico
Invasive <i>Saccharomyces cerevisiae</i> infection: a friend turning foe?	Sem uso prévio de probiótico
Isolated <i>Lactobacillus</i> chronic prosthetic knee infection.	Sem uso prévio de probiótico
Isolation of vancomycin-resistant lactobacilli from three neutropenic patients with pneumonia.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillemia</i> in pregnancy.	Sem uso prévio de probiótico
Lactobacillemia in three patients with AIDS	Sem uso prévio de

	probiótico
Lactobacillemia of renal origin: a case report.	Sem uso prévio de probiótico
Lactobacillemia--report of nine cases. Important clinical and therapeutic considerations.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacilli</i> and pleuropulmonary infection.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacilli</i> and urinary tract infection.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei</i> endocarditis in tricuspid atresia.	Artigo em Árabe
<i>Lactobacillus</i> endocarditis: case report and literature review.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction.	Indisponível
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> infection in a child following bone marrow transplant.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> species as a cause of ventilator-associated pneumonia in a critically ill trauma patient	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> as a cause of liver abscess in a NOD2/CARD15-positive patient with Crohn's disease.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> peritonitis in CAPD.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> endocarditis after appendectomy.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> sepsis in a neonate.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> allograft pyelonephritis and bacteremia.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> and tuberculous empyema.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> bacteremia and endocarditis: review of 45 cases.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus bacteremia</i> : description of the clinical course in adult patients without endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico

<i>Lactobacillus casei</i> pneumonia and sepsis in a patient with AIDS. Case report and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei subsp. rhamnosus</i> sepsis in a patient with ulcerative colitis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei subspecies casei</i> endocarditis--a case report.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei</i> endocarditis after aortic valve prosthesis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei</i> endocarditis in an intravenous heroin drug addict: a case report.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus casei</i> infection in an AIDS patient.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> as the cause of urinary tract infection.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> : probable agent of urinary tract infections in very old women.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> endocarditis: a case report of outpatient management.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> endocarditis: case report and review of cases reported since 1992.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus fermentum</i> endocarditis involving a native mitral valve.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus gasseri</i> as the cause of septic urinary infection.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> infective endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> isolated pulmonic valve endocarditis with ventricular septal defect detected by transesophageal	Sem uso prévio de probiótico

echocardiography.	
<i>Lactobacillus jensenii</i> prosthetic valve endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus jensenii</i> bacteremia and endocarditis after dilatation and curettage: case report and literature review.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus paracasei</i> continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus paracasei</i> endocarditis in an 18-year-old patient with trisomy 21, atrioventricular septal defect and Eisenmenger complex: therapeutic problems.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus peritonitis</i> : a rare cause of peritonitis in peritoneal dialysis patients.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus plantarum</i> endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus plantarum</i> endocarditis in a patient with benign monoclonal gammopathy.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> hepatic abscess associated with Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> septicaemia in a patient with a graft in the inferior vena cava.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> septicemia in patients with prolonged aplasia receiving ceftazidime-vancomycin.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> bacteremia in a kidney transplant recipient.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> endocarditis complicating colonoscopy.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> sepsis with pelvic abscess.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> septic arthritis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> septicemia, an unusual complication during the treatment of metastatic choriocarcinoma.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus</i> species as emerging pathogens in neutropenic	Sem uso prévio de

patients.	probiótico
<i>Lactobacillus</i> species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Lactobacillus spp.</i> bacteremia in a patient with neutropenia secondary to the treatment of acute leukemia.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Leukocytoclastic angitis</i> in subacute bacterial endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
Liver abscess caused by <i>Lactobacillus acidophilus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Liver abscess complicating intratumoral ethanol injection therapy for HCC.	Sem uso prévio de probiótico
Lung abscess and pleuritis caused by <i>Lactobacillus rhamnosus</i> in an immunocompetent patient.	Sem uso prévio de probiótico
Managing embolic myocardial infarction in infective endocarditis: current options.	Sem uso prévio de probiótico
Molecular diagnosis of endocarditis due to <i>Lactobacillus casei subsp. Rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Native-valve endocarditis produced by <i>Lactobacillus casei sub. rhamnosus</i> refractory to antimicrobial therapy.	Sem uso prévio de probiótico
Neonatal meningitis due to <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
New spectrum of fungal infections in patients with câncer.	Sem uso prévio de probiótico
Nosocomial transmission of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in bone marrow transplant patients.	Sem uso prévio de probiótico
Observation of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in blood of patient undergoing root canal treatment.	Sem uso prévio de probiótico
Opportunistic osteomyelitis in the jaws of children on immunosuppressive chemotherapy.	Sem uso prévio de probiótico
Outbreak of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> subtype boulardi fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism.	Sem uso prévio de probiótico
Peritonitis associated with vancomycin-resistant <i>Lactobacillus rhamnosus</i> in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: organism identification, antibiotic therapy, and case report.	Sem uso prévio de probiótico
Peritonitis caused by <i>Bifidobacterium longum</i> : case report	Sem uso prévio de

and literature review.	probiótico
Peritonitis caused by <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in an ambulatory peritoneal dialysis patient.	Sem uso prévio de probiótico
Peritonitis due to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in a patient on CAPD.	Sem uso prévio de probiótico
Persistent <i>Lactobacillus casei</i> subspecies <i>rhamnosus</i> bacteremia in a 14 year old girl with acute myeloid leukemia. A case report.	Sem uso prévio de probiótico
Post-ERCP bacteriemia due to <i>Lactobacillus casei</i> : a case history.	Sem uso prévio de probiótico
Postoperative peritonitis caused by <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Postoperative peritonitis due to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> -- treated with ketoconazole.	Sem uso prévio de probiótico
Postpartum <i>Lactobacillus jensenii</i> endocarditis in patient with bicuspid aortic valve.	Sem uso prévio de probiótico
Posttraumatic endophthalmitis caused by <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Primary peritonitis due to <i>Lactobacillus fermentum</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Profound mycoses in AIDS in Abidjan (Côte d'Ivoire).	Sem uso prévio de probiótico
Pseudo-outbreak of toxigenic <i>Bacillus cereus</i> isolated from stools of three patients with diarrhoea after oral administration of a probiotic medication.	Sem uso prévio de probiótico
Purpura fulminans associated with <i>Lactobacillus paracasei</i> liver abscess.	Sem uso prévio de probiótico
Pyelonephritis and septicemia due to grampositive rods similar to <i>Corynebacterium</i> group E (aerotolerant <i>Bifidobacterium adolescentis</i>).	Sem uso prévio de probiótico
Recurrent infective endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.	Sem uso prévio de probiótico
Recurrent urinary infection with <i>Bifidobacterium scardovii</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Recurrent <i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungemia in an otherwise healthy patient.	Sem uso prévio de probiótico
Rhinocerebral <i>Mucor circinelloides</i> infection in	logurte

immunocompromised patient following yogurt ingestion.	contaminado
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungemia in a multiply traumatized patient.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungemia in an immunocompromised patient not treated with <i>Saccharomyces boulardii</i> preparation.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> oesophagitis in a patient with oesophageal carcinoma.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> pneumonia in a patient with acquired immune deficiency syndrome.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces boulardii</i> fungemia. Apropos of a case.	Indisponível
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> as a cause of oral thrush & diarrhoea in an HIV/ AIDS patient.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> emboli in an immunocompromised patient with relapsed acute myeloid leukaemia.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> empyema in a patient with esophago-pleural fistula complicating variceal sclerotherapy.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> infections in man.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> oesophagitis in an HIV-infected patient.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> peritonitis complicating CAPD.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> septicemia.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> septicemia in a patient with myelodysplastic syndrome.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungemia with granulomas in the bone marrow in a patient undergoing BMT.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> fungemia: case report and review of the literature.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> sepsis in a 35-week-old premature infant. A case report.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> -associated diarrhea in an immunocompetent patient with ulcerative colitis.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces</i> fungemia.	Sem uso prévio de

	probiótico
<i>Saccharomyces fungemia</i> in a patient with AIDS.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Saccharomyces</i> keratitis and endophthalmitis.	Sem uso prévio de probiótico
Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infection.	Estudo descritivo
Self-inflicted bacteraemia and fungaemia in Vietnamese migrants.	Sem uso prévio de probiótico
Septic arthritis due to <i>Saccharomyces</i> species in a patient with chronic rheumatoid arthritis.	Sem uso prévio de probiótico
Septic coronary embolism.	Sem uso prévio de probiótico
Septicaemia due to <i>Lactobacillus jensenii</i> : bacteriological diagnostic orientation.	Sem uso prévio de probiótico
Site and clinical significance of <i>Alloscardovia omnicoles</i> and <i>Bifidobacterium</i> species isolated in the clinical laboratory.	Sem uso prévio de probiótico
Six cases of <i>Lactobacillus</i> bacteraemia: identification of organisms and antibiotic susceptibility and therapy.	Sem uso prévio de probiótico
Soft tissue abscess caused by <i>Torulopsis glabrata</i> and <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Splenic abscess and empyema due to <i>Lactobacillus</i> species in an immunocompetent host.	Sem uso prévio de probiótico
Splenic abscess caused by <i>Lactobacillus paracasei</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Subacute and acute endocarditis due to <i>Pseudomonas cepacia</i> in heroin addicts.	Sem uso prévio de probiótico
Subacute bacterial endocarditis caused by <i>lactobacilli</i> in child.	Sem uso prévio de probiótico
Subacute bacterial endocarditis due to <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Submental abscess by <i>Lactobacillus acidophilus/jensenii</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Successful tigecycline lock therapy in a <i>Lactobacillus rhamnosus</i> bloodstream infection.	Sem uso prévio de probiótico

Successful treatment of early infective endocarditis and mediastinitis in a heart transplant recipient.	Sem uso prévio de probiótico
Successful two-stage revision of <i>Lactobacillus</i> infection of a total knee arthroplasty and literature review.	Sem uso prévio de probiótico
Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis.	Sem uso prévio de probiótico
Surgical site abscess caused by <i>Lactobacillus fermentum</i> identified by 16S ribosomal RNA gene sequencing.	Sem uso prévio de probiótico
—Swiss cheese-like" brain due to <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
The spectrum of non- <i>Candida</i> fungal infections following bone marrow transplantation.	Sem uso prévio de probiótico
The trouble in tracing opportunistic pathogens: cholangitis due to <i>Bacillus</i> in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic?	Estudo descritivo
Transmission of <i>Lactobacillus</i> pneumonia by a transplanted lung.	Sem uso prévio de probiótico
Two cases of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> infection and pancreatitis.	Sem uso prévio de probiótico
Two Cases of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Fungemia in Patients with Hematologic Malignancies.	Língua coreana
Two cases of endocarditis due to <i>Lactobacillus</i> species: antimicrobial susceptibility, review, and discussion of therapy.	Sem uso prévio de probiótico
Urinary tract infections caused by <i>Lactobacillus</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Use of 16S rRNA gene sequencing to identify <i>Lactobacillus casei</i> in septicaemia secondary to a paraprosthetic enteric fistula.	Sem uso prévio de probiótico
Vancomycin resistance of clinical isolates of <i>lactobacilli</i> .	Sem uso prévio de probiótico
Verrucous endocarditis secondary to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . A case report.	Sem uso prévio de probiótico
<i>Weissella confusa</i> (basonym: <i>Lactobacillus confusus</i>) bacteremia: a case report.	Sem uso prévio de probiótico