

PROBIÓTICOS EM PREVENÇÃO DE INFECÇÃO: AFINAL VALE A PENA?

Lourdes das Neves Miranda
Hospital Geral de Pirajussara

II Controvérsias em Infecção Hospitalar - APECIH
11 de junho de 2011

Nós e eles

Interação homem e microrganismos

Microrganismos

Pele, Boca, Trato gastrointestinal e vagina

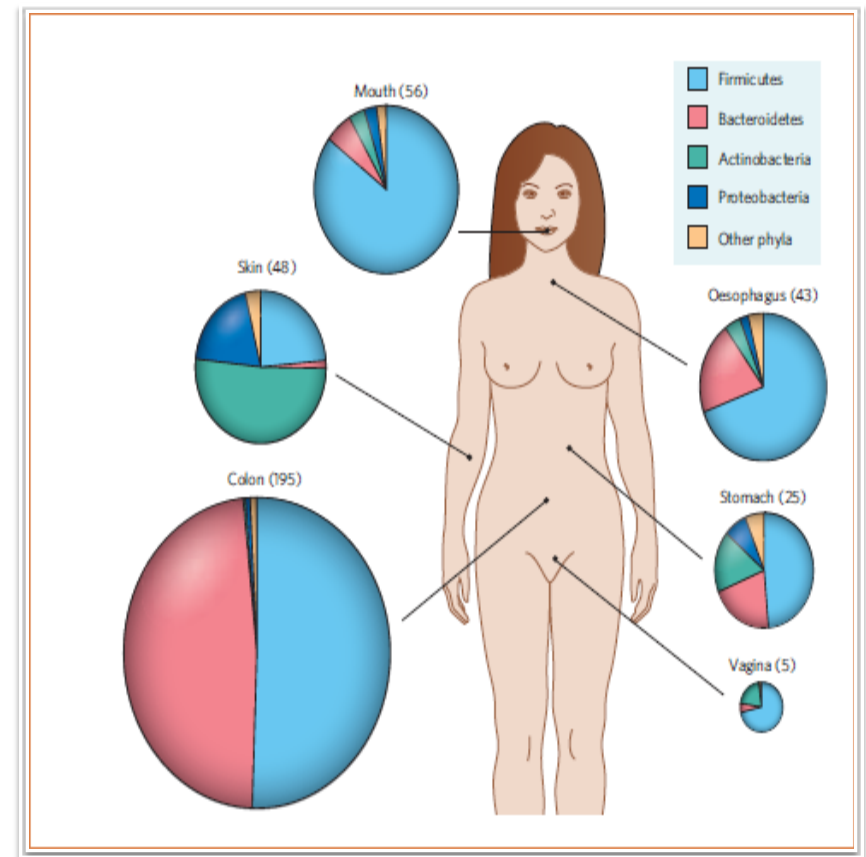
Microrganismos **10**

X

Homem **1**

Só dez por cento!

10^{14} células organismos versus 10^{13} células humanas



Fonte: *Nature*. 2007; 449:811-818

Interação Hospedeiro-Microrganismo

Manutenção da integridade da barreira mucosa

Redução da permeabilidade da mucosa

Aumento da produção de muco

Inibição de translocação bacteriana

Regulação da colonização bacteriana apropriada

Bloqueio da adesão bacteriana às céls. epiteliais

Diminuição do pH do lúmen intestinal

Ativação das defesas imunológicas

Aumento de IgA

Aumento da fagocitose pelos leucócitos

Imunomodulação da inflamação intestinal

Aumento das citocinas antiinflamatórias

Diminuição das citocinas inflamatórias



Probióticos – O que são?

- Microrganismos isolados do homem que quando ingeridos, conferem um efeito benéfico para a saúde do hospedeiro.
- Características
 - ▣ Baixa ou nenhuma patogenicidade
 - ▣ Resistência ao suco gástrico e a bile
 - ▣ Aderência às células epiteliais
 - ▣ Colonização do intestino
 - ▣ Produção de substâncias antimicrobianas
 - ▣ Bom crescimento
 - ▣ E outros efeitos benéficos (geralmente metabólicos ou imunológicos)

FAO/OMS 2001

BMJ. 2006; 333:1006-1008

Pediatrics. 2010;126:1216-1231

Probióticos – O que são?

- Suplemento nutricional ou alimento que contém um nº suficiente de organismos vivo encontrados na flora normal.

| <i>Bifidobacterium</i> | <i>Lactobacillus</i> | <i>Streptococcus</i> | <i>Enterococcus</i> | <i>Saccharomyces</i> |
|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| <i>B. bifidum</i> | <i>L. acidophilus</i> | <i>S. thermophilus</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>S. boulardis</i> |
| <i>B. breve</i> | <i>L. bulgaricus</i> | | <i>E. faecium</i> | |
| <i>B. lactis</i> | <i>L. casei</i> | | | |
| <i>B. longum</i> | <i>L. johnsonii</i> | | | |
| | <i>L. plantarum</i> | | | |
| | <i>L. reuteri</i> | | | |
| | <i>L. rhamnosus GG</i> | | | |
| | <i>L. salivaris</i> | | | |





Diarreia Associada a Antibióticos

Valeu a pena

Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial

BMJ. 2007;335:80

- População: 135 pacientes adultos (idade média = 74 anos) em uso de antibiótico
- Resultados:
 - ▣ Grupo probiótico: 7/57 (12%) evoluíram com diarreia
 - ▣ Grupo controle: 19/56 (34%) evoluíram com diarreia
 - ▣ $P=0.007$
 - ▣ Os resultados sugerem que o probiótico foi benéfico, com redução significativa de diarreia associada a antibióticos.

Porém...

1760 pacientes em uso de antibiótico



Saídas:

Exclusão = 1263

Recusa = 148

Sem acompanhamento = 214



135 pacientes (8%) incluídos no estudo

• Critérios de exclusão: diarreia na admissão ou na semana anterior, diarreia recorrente, patologia intestinal, ingestão de atbs de alto risco (clindamicina, cefalosporinas, aminopenicilinas) ou mais que dois cursos de atbs nas últimas 4 semanas, doença grave, imunossupressão, cirurgia intestinal, válvula cardíaca artificial, doença reumática, ou história de endocardite, intolerância a lactose e uso prévio de probiótico.

Não valeu a pena

Effect of Probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea: A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter Study

J Korean Med Sci. 2010; 25:1784-1791

- População: 214 pacientes adultos
- Antibiótico/Infecção respiratória
- Probiótico ou placebo por 14 dias
- Resultados:
 - Grupo probiótico: 4/103 (3,9%) evoluíram com diarreia
 - Grupo placebo: 8/111 (7,2%) evoluíram com diarreia
 - Esta diferença não foi significativa

E para as crianças

- Metanálise – 10 ensaios clínicos randomizados
- População: crianças (0 a 18 anos) em uso de atb
- Probióticos diversos
- RR 0,90; 95% IC 0,50 a 1,63
- Não houve redução na incidência de diarreia no grupo que recebeu probióticos.

Diarreia por *Clostridium difficile*

Transplante fecal

MAJOR ARTICLE

Recurrent *Clostridium difficile* Colitis:
Case Series Involving 18 Patients
Treated with Donor Stool Administered
via a Nasogastric Tube Clin Infect Dis. 2003;36:580–5

- ❑ **Terapia de resgate, situações extremas**
- ❑ **Pacientes com diarreia por *C. difficile* - falha da terapia convencional, múltiplas recaídas**
- ❑ **Infusões fecais – enema, sonda nasoduodenal ou nasogástrica**
- ❑ **Desde 1958, séries de caso com 150 pacientes tratados foram relatados na literatura.**
- ❑ **91% de taxa de sucesso**

Voltando ao iogurte

Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review

CMAJ 2005;173(2):167-70

- Revisão identificou 4 ensaios clínicos para prevenção ou tratamento de diarreia associada a *C. difficile*
- Observado benefício em 2 estudos
 - Restrito a subgrupo com diarreia grave e altas doses de vancomicina
- Os outros 2 estudos falhas metodológicas

Valeu a pena

Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease *Am J Gastroenterol* 2006;101:812–822

Lynne V. McFarland. Ph.D.^{1,2}

- **Seis ensaios clínicos**
- **RR=0,5; intervalo de confiança 95%: 0,41 a 0,85, p=0,005**
- **Cinco estudos – grupos não comparáveis**
 - **para o uso do probiótico combinado com terapia antimicrobiana (metronidazol ou vancomicina)**
 - **porque a droga ou a dose do antibiótico não foram randomizadas**

Conclusão

- Evidência insuficiente do uso de probiótico para o uso clínico de rotina na prevenção ou tratamento da diarreia por *C. difficile*.



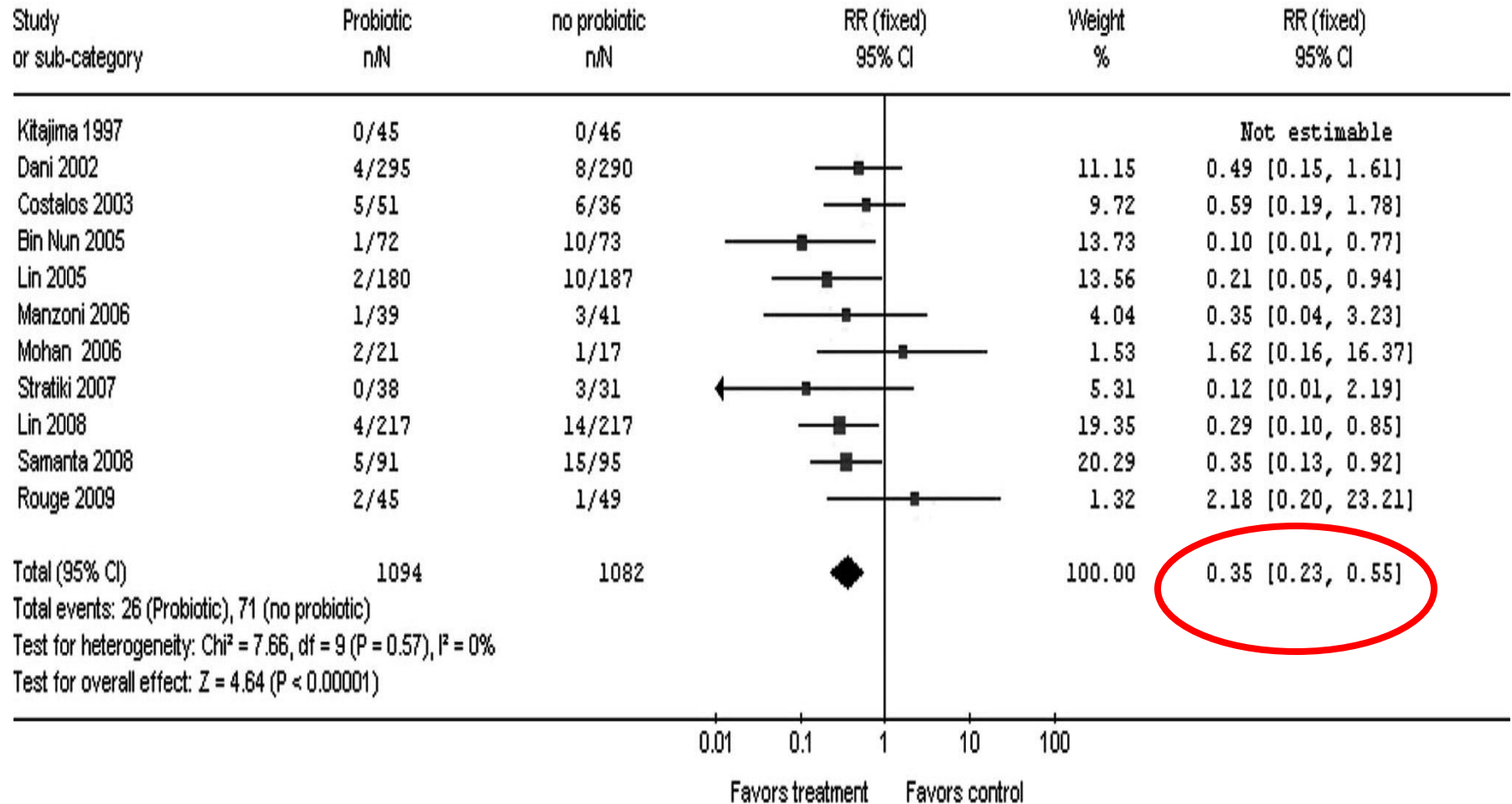
Enterocolite Necrotizante

Vale a pena

- 11 ensaios clínicos randomizados (2.176 RNs)
- População-alvo: RNs <34 semanas de gestação ou de MBP (<1500g)
- Intervenção: Administração enteral de 10 diferentes suplementos com probiótico - bactérias ou fungos (*Lactobacillus* sp, *Bifidubacterium* sp, *Streptococcus* sp, *Saccharomyces* sp) dentro dos dez 1^{os} dias de vida, por pelo menos 7 dias.

Pediatrics. 2010; 125:921-930

Resultados positivos



Porém...

- Pelo menos 10 diferentes probióticos foram utilizados nestes 11 estudos, alguns com agentes únicos, outros com misturas de múltiplos agentes.
 - ▣ O uso de probióticos não é uma intervenção homogênea.
 - ▣ Cada intervenção com probiótico deve ser individualizada e analisada separadamente. O efeito é cepa-específico.
- Não estratificados por tipo de alimento: leite materno ou fórmula láctea.

Assim...

- Há alguma evidência de que os probióticos diminuam o risco de enterocolite necrotizante em RNs de Muito Baixo Peso (peso ao nascimento entre 1.000 e 1.500g), porém mais estudos são necessários.



Riscos potenciais

Riscos potenciais teóricos

Expor humanos a microrganismos vivos implica em riscos teóricos:

- ❑ Reações metabólicas no intestino
- ❑ Reações imunológicas inconvenientes sistêmicas e no TGI
- ❑ Transferência de plasmídeos de resistência do agente probióta para a flora intestinal

Risco real

- Revisão de casos de infecção da corrente sanguínea pelo fungo *Saccharomyces boulardii*
- Em 86% dos episódios desta fungemia
 - ▣ Adultos ou crianças haviam ingerido *S. boulardii* como probiótico

Clin Infec Dis. 2005; 40:1625–34

J Clin Microbiol. 2003; 41:5340–43

Risco real

- Ensaio clínico randomizado duplo cego
- Eficiência de um preparado probiótico (6 diferentes cepas de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*) na redução das complicações infecciosas de pancreatite aguda.
- Aumento estatisticamente significativo de mortalidade no grupo com probiótico:
 - 16% entre 152 pacientes tratados com probiótico e 6% entre 144 pacientes tratados com placebo
 - Risco relativo: 2,53, 95% intervalo de confiança 1,22 - 5,25
- Também foi observada aumento significativo de isquemia intestinal no grupo com probiótico.

Prudência e canja de galinha
Não fazem mal a ninguém

