



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Karina Fernandes de Araújo

**A UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICO CAUSANDO INFECÇÃO INVASIVA EM
HUMANOS PELO *Saccharomyces cerevisiae***

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo
científico ao UniCEUB como
requisito parcial para a conclusão do
Curso de Bacharelado em
Biomedicina, sob orientação da
Prof^a. Fabiola Fernandes dos Santos
Castro.

Brasília

2017

A utilização de probiótico causando infecção invasivas em humanos pelo *Saccharomyces cerevisiae*

Karina Fernandes de Araújo¹
Fabiola Fernandes dos Santos Castro²

RESUMO

O gênero *Saccharomyces* faz parte de um grande grupo de leveduras de vasto conhecimento humano, sendo o seu representante mais conhecido o *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), sendo este amplamente utilizado na panificação, produção de etanol e vinhos. *S. cerevisiae* está presente na microbiota do sistema gastrointestinal e no trato respiratório dos humanos. Sua incidência em infecções vem aumentando, tendo a sua primeira descrição como patógeno em 1958 por Reihersol e Hoel. As infecções invasivas estão frequentemente associadas ao uso de probióticos como forma de tratamento, levando a translocações de leveduras e uso de cateter venoso central. Diante de tais relatos, *S. cerevisiae* é agora considerado um patógeno humano, embora com uma virulência relativamente baixa.

Palavras chave: *Saccharomyces cerevisiae*, microbiota, translocação de levedura, sepse.

The use of probiotic causing invasive infections in humans by *Saccharomyces cerevisiae*

Abstract

The genus *Saccharomyces* constitutes a large group of yeasts of vast human knowledge, being the most famous representative and known the *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), this one is widely used in the bakery, production of ethanol and wines. *S. cerevisiae* is present in the microbiota of the gastrointestinal system and in the respiratory tract of humans. Its incidence in infections has been increased, having its first description as pathogen in 1958 by Reihersol and Hoel. Invasive infections are often associated with the use of probiotics as a form of treatment and translocations of yeasts. Faced with such reports, *S. cerevisiae* is now considered a human pathogen, although with a relatively low virulence.

Keywords: *Saccharomyces cerevisiae*, microbiota, yeast translocation, sepsis.

¹ Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília- UniCEUB

² Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é um micro-organismo aeróbio facultativo, ou seja, tem a habilidade de se ajustar metabolicamente, tanto em condições de aerobiose como de anaerobiose. Aerobiose é um processo de respiração celular onde é obrigatória a presença de oxigênio e anaerobiose é um processo metabólico celular condicionado em ambientes caracterizados pela ausência de gás oxigênio (O₂). Nesse processo aeróbico facultativo, os produtos finais do metabolismo do açúcar irão depender das condições ambientais em que a levedura se encontra. Assim, em aerobiose, o açúcar é transformado em biomassa, CO₂ e água, e, em anaerobiose, a maior parte é convertida em etanol e CO₂, processo denominado de fermentação alcoólica (WILL et al., 2010).

O gênero *Saccharomyces* constitui um grande grupo de leveduras de vasto conhecimento humano, sendo o representante mais famoso e conhecido o *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), amplamente utilizado na panificação, produção de etanol e vinhos. Possui uma variação genética extensa que tem sido documentada, incluindo a capacidade de crescer em diferentes meios, a diferentes temperaturas e sob diferentes condições de stress (SILVA et al., 2011; WILL et al., 2010).

S. cerevisiae têm desempenhado um papel vital na história da humanidade, estudos tem revelado que algumas das mais antigas evidências para o uso ativo de leveduras empregadas em pães e cervejas em torno de 1300-1500 A.C. Com extenso contato humano por quase 7000 anos, não é surpreendente que é frequentemente encontrado no intestino humano de forma assintomática (ZHU et al., 2016).

O vinho é um dos resultados das interações entre leveduras, bactérias e outros fungos que começam em vinhedos. Um vinho de qualidade só poderá ser elaborado se a matéria prima tiver qualidade e se o agente transformante também tiver aptidão enológica. O Brasil é o maior produtor mundial de álcool etílico via processo fermentativo utilizando-se da *S. cerevisiae* (levedura) como o microrganismo agente da fermentação (REAL, 2017; FERREIRA et al., 2007).

A *S. cerevisiae* está presente na microbiota do sistema gastrointestinal e no trato respiratório dos humanos, sua incidência em infecções vem aumentando tendo como principais fatores predisponentes associados: a imunodepressão, a

hospitalização prolongada, AIDS, o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, portadores de válvula cardíaca e naqueles em uso de cateter venoso central. No entanto, ficou claro que nem em todos os humanos a levedura é inofensiva. De fato, *S. cerevisiae* tem sido identificada com crescente frequência como invasoras em infecções fúngicas (ALVES et al., 2016; DE LLANOS et al., 2006).

A primeira descrição de *S. cerevisiae* como patógeno ocorreu em 1958 descoberto por Reihersol e Hoel em amostras de isolados repetidos de escarros em pacientes com broncopneumonia. A sua epidemiologia ainda é totalmente desconhecida. Sabe-se que se trata de um colonizador transitório da mucosa gastrointestinal. Acredita-se que a sua porta para entrada no organismo seja predominantemente por via gastrointestinal, apesar de existirem relatos de contaminação de cateteres através das mãos contaminadas, podendo, por isso, ser considerada causa de infecção associada a cuidados de saúde (SILVA et al., 2011).

Os probióticos são microrganismos vivos que são implementados no cotidiano de algumas pessoas, esses são denominados de alimentos funcionais, possuem o papel de beneficiar diretamente a saúde do hospedeiro reduzindo os riscos de causar doenças no consumidor. Para que os probióticos possuam as suas funções de beneficiamento na saúde, devem ter determinadas características que comprovem o seu benefício e a sua segurança. O mecanismo de ação dos probióticos é desconhecido, embora existam relatos de ação benéfica como relatos de ação patogênica (BADARÓ et al., 2009; SAAD, 2006; MATTOS, 2010).

Diante de tais relatos, *S. cerevisiae* é agora considerado um patógeno humano, embora com uma virulência relativamente baixa. Existem evidências epidemiológicas claras de que a imunidade do hospedeiro tem sido um fator importante para a formação de infecção. As infecções parecem ocorrer frequentemente por tratamentos probióticos ou contato com outros indivíduos infectados (MALGOIRE et al., 2005; MUNOZ et al., 2005; DE LLANOS et al., 2004).

Assim sendo, o objetivo principal deste trabalho foi relatar a utilização de probióticos causando infecções invasivas em humanos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa que segundo Cordeiro et al. (2007, p. 428) “quando comparada à revisão sistemática, apresenta uma temática mais aberta; dificilmente parte de uma questão específica bem definida, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção, a busca das fontes não é pré-determinada e específica, sendo frequentemente menos abrangente. A seleção dos artigos é arbitrária, provendo o autor de informações sujeitas a viés de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva”.

Para isso, foram consultadas as bases bibliográficas: Google acadêmico, Pubmed, American Society for Microbiology, MEDLINE e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizando-se as seguintes palavras-chave: contaminação, infecção hospitalar, microbiota, probióticos, sepse, *Saccharomyces cerevisiae* e translocações de leveduras, com ou sem combinações entre si. Buscaram-se textos em inglês e português publicados nos últimos 10 anos. Excepcionalmente, foram utilizados artigos publicados em anos anteriores por se tratarem de trabalhos importantes para a fundamentação teórica do tema pesquisado.

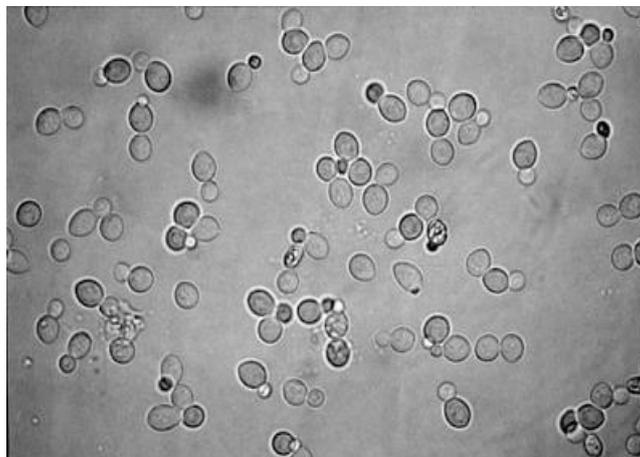
3. DESENVOLVIMENTO

3.1 *Saccharomyces cerevisiae*

Pertencente à Divisão Eumycota, a classe Ascomycetes representa um numeroso grupo de fungos, contendo cerca de 2.700 gêneros, dentre estes o gênero *Saccharomyces* (GRIFFIN, 1994).

O gênero *Saccharomyces* abrange microrganismos que apresentam morfologia leveduriforme. Estes podem formar pseudomicélios e possuem dimensões em torno de 10 μm (Figura 1). São amplamente distribuídos na natureza, frequentemente encontrados na superfície de folhas e frutos em condições física na forma de pó com coloração esbranquiçada. Possuem participação fundamental nos processos de fermentação em geral (MEDINA et al., 1997; PÉREZ et al., 2001; TORTORA et al., 2003).

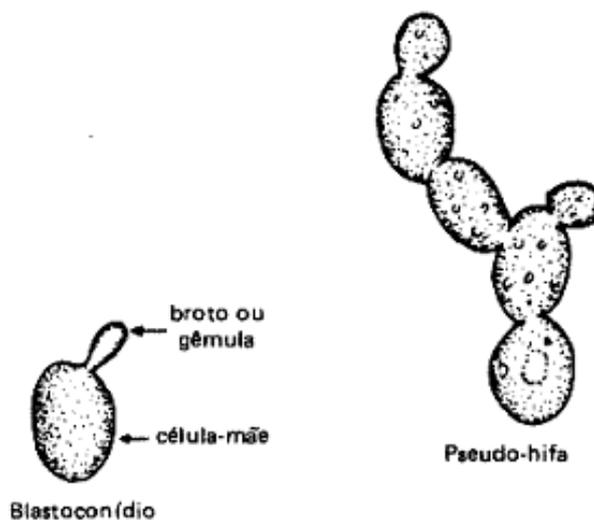
Figura 1. *Saccharomyces cerevisiae* visualizada a partir de microscópio em objetiva de 40x.



Fonte: Coelho (2003).

Se multiplicam de forma assexuada, através de brotamento (Figura 2), pode apresentar respiração aeróbica ou anaeróbica facultativa, crescimento em temperaturas variáveis de 0°C a 40° C, sendo a temperatura ótima de crescimento para a *S. cerevisiae* 31° C- 34° C (GIUDICI et al., 1998).

Figura 2. Brotamento de leveduras.



Fonte: Miranda (2017).

A levedura, chamada de célula mãe origina os brotos que podem crescer formando pseudo-hifas. Estes podem se desprender dando origem a outras células ou não, formando as pseudo-hifas (GIUDICI et al., 1998).

S. cerevisiae possui em sua parede celular polímeros de manose, polímeros de glicose, polímeros de N-acetilglicosamina e proteínas. Apresentando alta capacidade elástica, fornecendo proteção mecânica e retenção de água (KLIS et al., 2002).

A levedura apresenta um fenômeno chamado “Killer”, observado por Bevan e Makower em 1963, que se refere à capacidade destas leveduras em impedir o crescimento de outras durante os processos fermentativos, por meio de endotoxinas (PÉREZ et al., 2001).

De acordo com Vaz et al. (2002), a obtenção de uma levedura que reúna as características de boa fermentadora e atividade killer, é de grande importância para a indústria de bebidas alcoólicas, pois estas leveduras têm a vantagem adicional de eliminar leveduras contaminantes sensíveis durante o processo fermentativo. Assim, proporcionariam melhor qualidade aos produtos originados da fermentação, como o vinho.

As toxinas killer ou micocinas são geralmente proteínas ou glicoproteínas de baixo peso molecular e que são excretadas para o meio extracelular, consistindo assim, em uma exotoxina. Por serem secretadas, elas atuam sobre outras leveduras sensíveis sem a necessidade do contato direto célula a célula, mas, sim, por mecanismos específicos através de receptores de parede e membrana celular. No entanto, apesar de algumas evidências de ação contra outros microrganismos como, por exemplo, fungos filamentosos e bactérias gram positivas, ainda não se conhecem os mecanismos de interação com estes últimos (MAGLIANI et al., 1997; WALKER et al., 1995).

3.2 Microbiota e Probiótico

A microbiota saudável é definida como a microbiota normal que conserva e promove o bem-estar e a ausência de doenças, especialmente do trato gastrointestinal do ser humano. Inicialmente, a formação do intestino do feto é considerado um intestino estéril. Assim, podemos dizer que não teve contato com nenhum tipo de ambiente. Os recém-nascidos, então, vão adquirir a sua colonização inicial do tubo digestivo por bactérias da flora vaginal e fecal de sua mãe através do parto normal. Já aqueles recém-nascidos por cesárea são colonizados por bactérias do ambiente. Além do tipo do parto, o tipo de

alimentação, aleitamento natural ou artificial, é muito importante na definição da microbiota intestinal do lactente (ISOLAURI; SALMINEN; OUWEHAND, 2004).

O leite materno cria um ambiente favorável para o crescimento das espécies de *Bifidobacterium*, típicas do lactente e raramente encontrada em adultos. O aleitamento artificial faz com que o predomínio das *bifidobactérias* seja dissipado dando lugar a um ecossistema complexo de bactérias anaeróbias e anaeróbias facultativas. A idade influencia na capacidade de aderência das *bifidobactérias* e o seu número diminui ao longo da vida. O envelhecimento das paredes intestinais, com a consequente diminuição da motilidade gástrica e estagnação do conteúdo intestinal, leva ao aumento das bactérias putrefactivas (CHIERICI et al., 2003).

A presença de cada microrganismo depende das características morfológicas e fisiológicas respectivas de cada região do sistema digestivo, sendo mais complexa e numerosa ao longo do trato GI, nomeadamente no intestino grosso. É estimado que o intestino albergue aproximadamente 100 trilhões de microrganismos (bactérias, vírus, fungos) com pelo menos 1000 espécies diferentes, sendo a maioria delas bactérias (NISTAL et al., 2015; GAGNIERE et al., 2016; MANZAT-SAPLACAN et al., 2015).

O termo probiótico foi introduzido por Lilly & Stillwell em 1965 para descrever “substâncias secretadas por um microrganismo, o qual estimula o crescimento do outro”. Contudo, o termo probiótico foi redefinido por Fuller (1989) como um “suplemento alimentar composto de células microbianas vivas, as quais têm efeitos benéficos para o hospedeiro, por melhorar ou manter o equilíbrio microbiano no intestino” (SUSKOVIC et al., 2001).

Os probióticos são microrganismos vivos que quando implementados na alimentação são classificados como alimentos funcionais, pois estes, beneficiam diretamente a saúde do hospedeiro, reduzindo os riscos de causar doenças no consumidor (BADARÓ et al., 2009).

Para que os probióticos possuam as suas funções de beneficiamento na saúde, devem ter determinadas características que comprovem o seu benefício sem colocar em risco a saúde do hospedeiro. Desta maneira, devem possuir um histórico de não patogenicidade, segurança para o consumo humano, resistência ao meio físico. Quando consumidos ao passar pelo tubo digestivo, devido ao seu pH ácido, devem estar aptos a aderir e colonizar a mucosa intestinal

rapidamente, capazes de estimular o sistema imune e produzir substâncias antimicrobianas (SAAD, 2006).

O mecanismo de ação dos probióticos ainda não foi completamente esclarecido, embora tenham sido sugeridos vários processos que podem atuar independentemente ou associados. Mesmo sem ser conhecido o mecanismo de ação com exatidão, diversas explicações da ação do probiótico têm sido propostas (MATTOS, 2010).

Existem dois mecanismos pelos quais se mantêm o balanço microbiótico intestinal e salienta o seu potencial preventivo e terapêutico: a produção de substâncias bacteriostáticas, como por exemplo a bacteriocinas, e a inibição competitiva da adesão epitelial do intestino. Em alguns casos, o uso de probióticos pode ser capaz de desalojar bactérias patogênicas que estão aderidas ao epitélio (SERVIN, 2004; CANDELA et al., 2005).

As bacteriocinas são pequenos peptídeos antimicrobianos produzidos por *Lactobacillus spp.*, têm um estreito espectro de ação e são sobretudo tóxicas para bactérias gram-positivas, ao criar poros na membrana plasmática ou intervir nas vias enzimáticas de algumas espécies. Algumas estirpes de *Bifidobacterium spp.* são produtoras de uma bacteriocina semelhante, capaz de atuar tanto nas bactérias gram-positivas quanto nas gram-negativas (COLLADO, 2005).

Os probióticos competem tanto pelos nutrientes como pela adesão ao epitélio intestinal, modulando a microbiota intestinal no sentido de diminuir as bactérias patogênicas e suas toxinas (BEDANI; ROSSI, 2009).

No indivíduo com sua microbiota já estabelecida, a influência dos probióticos limita-se, em geral, ao período em que são empregados. Assim, para que esses indivíduos mantenham a mudança desejada em sua microbiota intestinal, deverão consumir contínua e indefinidamente esses microrganismos (CHEN, WALTER, 2005).

3.3 Translocação bacteriana e Sepsis por levedura

A translocação bacteriana (TB) é definida como a passagem de microrganismos viáveis ou não e de seus produtos, como endotoxinas, do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos, assim como para outros órgãos mais

internos, levando em consequência a estimulação do sistema imunológico (LICHTMAN, 2001; WIEST; RATH, 2003; GATT et al., 2007).

A translocação bacteriana pode ocorrer devido a uma consequência de um processo inflamatório no intestino, ocasionando a produção de mediadores da resposta inflamatória sistêmica promovendo alterações metabólicas e circulatórias. Os principais mecanismos envolvidos na promoção da TB são: alterações na microbiota gastrointestinal resultando em crescimento microbiano exagerado, alterações físicas da barreira intestinal (por exemplo: injúria dos enterócitos devido a radiação ou a toxinas ou por redução do fluxo sanguíneo para o intestino) e deficiência da resposta imunológica do hospedeiro. A utilização dos probióticos na prevenção da TB é uma terapia alternativa e atua na manutenção do balanço da microbiota intestinal, assim como na modulação do sistema imunológico (BERG, 1999; LICHTMAN, 2001; WIEST; RATH, 2003; SALZEDASNETTO, 2006).

Toda vez que ocorre desequilíbrio no balanço ecológico, ou seja, na alteração da microbiota intestinal seja influenciado por antibioticoterapia, acidez gástrica, diminuição da produção de muco, icterícia obstrutiva e alterações na motilidade intestinal, o crescimento bacteriano exagerado é favorecido, levando a um aumento na colonização do trato gastrointestinal facilitando a TB (NAABER et al., 2000; BERG, 1999; WIEST; RATH, 2003).

A defesa do hospedeiro contra a invasão de microrganismos consiste, principalmente, na barreira da mucosa intestinal. É composta por numerosos fatores locais como: muco, ácido gástrico, enzimas pancreáticas, bile, barreira celular epitelial com junções intracelulares, motilidade intestinal e bactérias que compõem a microbiota todos atuando para um equilíbrio na barreira intestinal (MARCHIANDO et al., 2010).

A presença de fungos no corpo humano pode desencadear diversos tipos de respostas do hospedeiro, o que pode resultar em colonização, infecção, sepse, distúrbios de hipersensibilidade ou reações tóxicas. As infecções fúngicas geralmente são classificadas em infecções superficiais ou infecções profundas. Podem ser agrupadas como micoses oportunistas (como a candidíase, criptococose e aspergilose), que ocorre em hospedeiros imunocomprometidos ou micoses endêmicas (como a histoplasmose, blastomicose e

coccidioidomicose), causadas por fungos geograficamente restritos infectando hospedeiros imunocompetentes (DELALOYE; CALANDRA, 2014).

A sepse é uma resposta do organismo a um processo infeccioso, desencadeado por diversos tipos de microrganismos, resultantes de um quadro clínico denominado de síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Comumente, os pacientes sépticos tendem a evoluir para condições clínicas mais graves denominadas de sepse grave e choque séptico. De acordo com o consenso de definições para sepse e disfunções orgânicas, a sepse grave é definida como uma associação do quadro séptico com disfunções orgânicas, hipoperfusão ou hipotensão, enquanto que o choque séptico caracteriza-se por uma sepse induzida que, a despeito de uma reposição volêmica, apresenta hipotensão e distúrbios de perfusão. Atualmente, a sepse é uma das principais causas de mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo. No Brasil, estudos têm demonstrado um aumento crescente na sua prevalência, acompanhado de uma leve redução nos índices de mortalidade (SILVA; PINHEIRO; MICHELS JÚNIOR, 2004; PEREIRA JÚNIOR et al, 1998; BONE et al, 1992; JUNIOR, 2006).

Algo que vem sendo alvo de preocupação é a sepse por leveduras. Originalmente, os casos de fungemia eram mais reportados em candidemia, que se trata de uma infecção de corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*. As infecções por espécies de *Candida* em corrente sanguínea são uma importante causa de mortalidade hospitalar. Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia são adquiridos por via endógena, devido à translocação do agente patogênico através do trato gastrointestinal, rico em colonização por espécies de *Candida*. A maioria dos eventos de candidemia são precedidos de colonização pela mesma espécie de levedura, que é considerada como um fator de risco independente para o seu desenvolvimento (COLOMBO, 2013).

3.4 Associações entre o uso de probiótico e Infecções invasivas em humanos

Atualmente, a levedura *S. cerevisiae* vem chamando atenção pelo fato de estar se tornando um grave problema nos hospitais com relação a sua

patogenicidade. Causa graves problemas de infecções invasivas em humanos. Um dos grandes fatores da fungemia por *Saccharomyces* consiste na utilização prévia do probiótico *Saccharomyces*, largamente utilizado no tratamento de diarreias, especialmente aquelas associadas a antibióticos, utilização de cateteres venoso central e má higienização dos profissionais de saúde (ENACHE-ANGOULVANT; HENNEQUIN, 2005; MUÑOZ et al., 2005; RICHARDSON; LASS, 2008).

O fato ocorre devido a identificação crescente na literatura de cepas de *S. boulardii* geneticamente idênticas a cepas de *S. cerevisiae*, atualmente considerado um subtipo do *Saccharomyces cerevisiae*. Esse é um importante fator que merece muita atenção, pois, após a abertura da cápsula para administração do probiótico, o mesmo pode permanecer nas superfícies por até duas horas, sendo observado em até um metro de distância. Sua remoção é extremamente difícil, mesmo com lavagem adequadas das mãos, consistindo assim, em um possível foco de disseminação. A detecção de fungemia geralmente ocorre em aproximadamente 10 dias de utilização do probiótico segundos os estudos (ANGOULVANT; HENNEQUIN, 2005; MUÑOZ et al., 2005).

Uma das manifestações mais importantes da infecção por *Saccharomyces* é a conhecida fungemia, na qual, se trata de uma infecção no sangue do paciente, clinicamente pode ser indissociável da infecção por *Candida*. Até então, a fungemia por *Saccharomyces* era descrita somente em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes. Além da fungemia, outras manifestações (mais raras) também podem ocorrer como endocardite, abscesso hepático, pneumonia, vaginite e esofagite (ANGOULVANT; HENNEQUIN, 2005; MUÑOZ et al., 2005; RICHARDSON; FLORL, 2008).

3.4.1 Casos de infecções invasivas em humanos pelo uso de probiótico

De acordo com Romano et al. (2017), que em seu artigo descreveu um relato de caso de sepse, onde o paciente era do sexo masculino, 1 ano de idade e possuía Síndrome de Down, fez cirurgia de correção de defeito do septo átrio ventricular, apresentava desnutrição grave e era portador de hipotireoidismo.

Apresentou um pós-operatório conturbado devido à dificuldade de retroalimentação e desnutrição, como consequência de utilização de dispositivos invasivos o paciente apresentou várias infecções relacionados ao mesmo, foi tratado com antibióticos de amplo espectro. Foi, então, indicado a fazer uso de probiótico, devido a utilização prolongada de antibióticos, o que aumentava a chance de infecção por *Clostridium difficile*. Foi administrado um probiótico contendo *Saccharomyces boulardii*. O paciente evoluiu para quadro de choque séptico, houve uma ampliação no espectro da antibioticoterapia, após 5 dias com melhora clínica paciente apresentava hemocultura sugerindo leveduras. Recebeu fluconazol com suspeita clínica de *Candida*, houve uma piora no quadro e passou a utilizar Anfotericina B, Vancomicina e Carbapenêmico, melhora clínica, resultado de hemocultura após 7 dias de tratamento com *Saccharomyces cerevisiae*, interrupção nos antibióticos e manutenção de Anfotericina B até 14 dias, onde as hemoculturas apresentavam-se negativas (ROMANIO et al., 2017).

O paciente em questão era portador de inúmeros dispositivos invasivos. Desta maneira, era considerado imunossuprimido pela desnutrição grave e, portanto, contava com inúmeros fatores de risco para infecção disseminada pelo probiótico (ROMANIO et al., 2017).

Segundo Muñoz et al. (2005) descrevem casos de infecções invasivas por *S. cerevisiae* em humanos através do uso de probióticos. Entre os relatos de casos descritos, paciente do sexo feminino, 72 anos de idade, submetida a cirurgia cardíaca em 14 de março de 2003.

A paciente apresentou um período pós-operatório complicado, com múltiplas infecções bacterianas e diarreia associada a *C. difficile*, para a qual recebeu Ultralevura (Bristol-Myers Squibb) a partir de 8 de abril. Em 15 de abril, desenvolveu a fungemia de *S. cerevisiae*. Outros resultados culturais foram negativos e não foi providenciada terapia antifúngica. O paciente morreu inesperadamente em 29 de abril (MUÑOZ et al., 2005).

Cassone et al. (2003) descrevem um surto de fungemia do subtipo *Boulardii* de *Saccharomyces cerevisiae* entre três pacientes que eram companheiros de quarto de terapia intensiva, eles receberam preparações liofilizadas deste fungo.

No primeiro caso, um homem de 34 anos hospitalizado por hipoxia após traumatismo craniano e torácico. O paciente se encontrava em nutrição enteral, com inserção de um cateter venoso central (CVC), e foi administrada antibioticoterapia de amplo espectro. No dia 42 após a admissão (5 de novembro de 2000), ele desenvolveu uma febre, que foi tratada sem sucesso com teicoplanina e imipenem. Múltiplas culturas de sangue produziram *Saccharomyces cerevisiae*. A febre e a fungemia diminuíram sob tratamento com fluconazol a 400 mg / dia. O CVC foi removido 3 semanas após o início do tratamento com fluconazol. O episódio infeccioso foi resolvido, mas nenhuma cultura de cateter foi realizada (CASSONE et al., 2003).

O paciente descrito contava com inúmeros fatores de risco para a ocorrência da infecção disseminada pelo *S. cerevisiae*, devido ao uso do probiótico e o uso do CVC, os dois principais fatores para causar fungemia (ROMANIO et al., 2017).

Segundo caso, homem de 48 anos hospitalizado por ruptura de um aneurisma cerebral e febre. Ele recebeu nutrição enteral, e um CVC foi inserido. Teicoplanina isolada e depois teicoplanina e meropenem foram administradas. No dia 14 (10 de novembro de 2000), uma cultura de sangue produziu *S. cerevisiae*. No dia 19, o CVC foi removido e a terapia com fluconazol (400 mg / dia) foi imediatamente iniciada. Não foi realizada cultura de cateter. A febre diminuiu em 48 horas após o início do tratamento com fluconazol (CASSONE et al., 2003).

O paciente em questão era suscetível a infecção pelo *S. Cerevisiae* devido a utilização prévia liofilizadas deste fungo e a utilização do CVC (MUÑOZ et al., 2005).

Terceiro caso, mulher de 75 anos admitida no hospital devido a um quadro de infarto agudo do miocárdio. Ela recebeu nutrição enteral, e um CVC foi inserido. Ela foi tratada com vários regimes antibióticos para vários episódios febris. No dia 56 (10 de abril de 2001), uma cultura de sangue produziu *S. cerevisiae*. O CVC foi removido, levando a uma defervescência imediata. A cultura de CVC foi positiva para *S. cerevisiae*. A terapia com fluconazol (400 mg / dia) foi iniciada 2 dias depois e administrada durante 2 semanas (CASSONE et al., 2003).

Todos os casos descritos por Cassone et al. (2003) foram provavelmente devido à contaminação do cateter venoso central e uso do probiótico, os dois principais fatores para causar fungemia, quadro resolvido após o tratamento com fluconazol. É enfatizada a necessidade de uma aplicação rigorosa de higiene adequada ao usar uma preparação probiótica desse organismo.

Temos vários relatos de casos de fungemia presentes na literatura causados por *Saccharomyces cerevisiae*, desde 1995 (Tabela.1), até atualmente. A incidência é desconhecida, e a maioria dos casos de fungemia acontece de maneira isolada. Há poucas descrições de fungemia por *Saccharomyces cerevisiae* em pacientes previamente hígidos, sendo o principal fator de risco o uso de probióticos pelo próprio paciente ou por outros indivíduos internados na mesma unidade, em locais próximos. Além disso, é relatada a infecção associada à presença de cateter venoso central (ROMANIO et al., 2017).

3.5 Diagnóstico e Tratamento

Para fazer o diagnóstico, primeiro se deve fazer a coleta do material para ser analisado. Portanto, é de extrema necessidade que o procedimento seja realizado de maneira correta para não gerar falsos exames positivos. É importante enfatizar que junto com o material de coleta do paciente, acompanhe dados do paciente que favoreçam o diagnóstico micológico, como, por exemplo: dados pessoais, cidade, naturalidade, resumida história clínica, evolução da doença, localização, aspectos clínicos se tiver lesões, atividade profissional e contatos com animais, seja, gatos ou cachorros (dermatofitoses), galinhas (histoplasmose) e pombos (criptococose) e uso de antifúngicos (MEZZARI; FUENTEFRÍA, 2012).

Existem diversas maneiras de se fazer a coleta em diversas regiões do corpo humano, nesse caso, quadro de infecção invasiva, faz a coleta de sangue, o sangue deve ser coletado através de punção venosa e colocado diretamente em meio de cultura contendo anticoagulante, seguindo instruções do fabricante, quando a amostra for processada em sistemas automatizados. Quando o procedimento for realizado por metodologia convencional, o anticoagulante mais

utilizado no meio de cultura é o polianetol sulfonato de sódio (SPS) (MEZZARI; FUENTEFRIA, 2012).

O ágar cérebro-coração é indicado para obtenção da fase leveduforme dos fungos dimorfos. Na hemocultura, a presença de qualquer fungo na corrente sanguínea circulatória pode ser detectada pela cultura de sangue. Utilizam-se técnicas convencionais quanto automatizadas na hemocultura (TORTORA et al., 2003).

Em amostras já semeadas em meio de cultura líquido, são retiradas uma alíquotas e centrifugadas. Do sedimento, são preparados esfregaços corados pela prata, giemsa, PAS ou outros. Em amostras não semeadas, mas heparinizadas, preparar o esfregaço em lâmina diretamente para as colorações. A preparação com KOH não é recomendada pela dificuldade de visualizações das estruturas fúngicas (MEZZARI; FUENTEFRIA, 2012).

As identificações dos fungos leveduriformes são feitas através de exames microscópios, tubo germinativo, meios comerciais ou equipamentos (TORTORA et al., 2003).

O tratamento indicado para infecção de corrente sanguínea associada ao uso de probiótico é a retirada do cateter venoso central contaminado e o uso de Anfotericina B 1 mg/kg/dia ou Fluconazol 10 mg/kg/dia, embora alguns artigos descrevam cepas resistentes ao Fluconazol e mesmo à Anfotericina B (ROMANIO et al., 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos e as referências utilizadas, a infecção pelo uso de probiótico pode acontecer através da translocação intestinal do microrganismo e por contaminação do uso de cateter venoso central. Uma outra possível causa de contaminação levando ao quadro de fungemia é por meio das mãos dos profissionais de saúde ao manipular a medicação (probiótico), pois as cepas se tornam persistentes nas mãos dos profissionais que manipulam sem luva, mesmo após a higienização.

Pelas observações dos aspectos analisados, podemos concluir que os benefícios dos probióticos são de largos espectros, mas o seu uso deve ser

Tabela.1 Casos de fungemia encontrados na literatura causados por *Saccharomyces cerevisiae*.

Pacientes	Idade	Sexo	condição	Cateter	UTI	Probiótico	Tempo para fungemia	Antibiótico	Terapia	Resultado	Referência
1	1	Fem.	Broncopneumonia	Sim	Não	Sim	13 dias	Sim	Fluconazol	Sobreviveu	PLETINCX; LEGEIN; VANDENPLAS, 1995
2	78	Mas.	DPOC/ Diarreia	Sim	Sim	Sim	21 dias	Sim	Fluconazol	Sobreviveu	NIAULT et al., 1999
3	50	Mas.	Parada cardíaca	Sim	Sim	Sim	10 dias	Não	Nenhuma	Óbito	LHERM et al., 2002
4	51	Fem.	Cirurgia aórtica	Sim	Sim	Sim	9 dias	Não	Fluconazol	Óbito	
5	82	Fem.	Insuficiência respiratória aguda	Sim	Sim	Sim	12 dias	Não	Nenhuma	Sobreviveu	
6	42	Fem.	Transplante de rim / pâncreas	Sim	Não	Sim	7 dias	Sim	Fluconazol	Sobreviveu	
7	<1	Mas.	Nutrição parental	Sim	Sim	Sim	4 dias	Não	Anfotericina B	Sobreviveu	RIQUELME et al., 2003 LUNGAROTTI; MEZZETI; RADICIONI, 2003
8	49	Mas.	Pneumonia	Sim	Não	Sim	8 dias	Sim	Fluconazol	Sobreviveu	FREDENUCCI et al., 1998
9	74	Mas.	Neurocirurgia	Não	Sim	Sim	NR	NR	Fluconazol	Óbito	RIJNDERS et al., 2000
10	<1	Mas.	Cardiopatia congênita e diarreia	Sim	Sim	Sim	10 dias	Sim	Anfotericina B	Sobreviveu	PERAPOCH et al., 2000

Fonte: Adaptado de Muñoz (2005).

avaliado de acordo com a situação de cada paciente, devido ao alto risco de infecção de corrente sanguínea, especialmente em imunossuprimidos.

5. REFERÊNCIAS

ALVES, L. et al. Infecção fúngica na cavidade oral ocasionada por *Saccharomyces cerevisiae*. **Congresso de pesquisa e extensão da Faculdade Serra Gaúcha**, Caxias do Sul, v.4, n.4, p.117-119, out. 2016.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Portuguese journal Gastroenterology**, Lisboa, v.16, n.1, p. 19-28, jan. 2009.

BERG, R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New york, v.3, n.4, p.149-154. Apr. 1999.

CANDELA, M. et al. Real time PCR quantification of bacterial adhesion to caco-2 cells: competition between bifidobacteria and enteropathogens resmicrobiol. **Microbiology**. Londres, v.8, p. 887-895. jun. 2005.

CASSONE, M. et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* Subtype *boulardii* Fungemia in Patients Neighboring Those Treated with a Probiotic Preparation of the Organism. **Journal of clinical microbiology**, Washington, v.41, n.11, p. 5340–5343, nov. 2003.

CHIERICI, R. et al. Advances in the modulation of the microbial ecology of the gut in early infancy. **Acta Paediatrica**, Norway, v.441, n. 9, p.56-63, set. 2003.

COELHO, P. **Saccharomyces cerevisiae**. Disponível em: <<http://www.engquimicasantosp.com.br/2013/09/saccharomyces-cerevisiae.html>>. Acesso em: 5 abr. 2017.

COLLADO, M. C.; HERNANDES, M.; SANZ, Y. Production of bacteriocin like inhibitory compounds by human fecal bifidobacterium strains. **Journal of Food Protection**, Iowa, v.68, n.5, p.1034-1040, maio, 2005.

COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis- a joint meeting report of three medical societies. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v.17, n.3, p.283-312. maio. 2013.

DELALOYE, J.; CALANDRA, T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. **Virulence**, Lausanne, v.5, n.1, p.161-169. jan. 2014.

DE LLANOS, R. A. et al. Molecular characterization of clinical *Saccharomyces cerevisiae* isolates and their association with non-clinical strains. **Systematic and Applied Microbiology**, Stuttgart, v.27, n.4, p.427-435, nov. 2004.

DE LLANOS, R., A. et al. Food and probiotic strains from the *Saccharomyces cerevisiae* species as a possible origin of human systemic infections. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v.110, n. 3, p.286-290, jun. 2006.

FERREIRA, J. M. et al. Estudo do equilíbrio e cinética da bioadsorção do pb²⁺ por *Saccharomyces cerevisia*. **Química nova**, São Paulo, v.30, n.5, p.1188-1193, jul. 2007.

GAGNIERE, J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal câncer. **World journal of gastroenterology**, California, v. 22, n.2, p.501-518. jan. 2016.

GATT, M.; REDDY, B. S.; MACFIE, J. Review article: bacterial translocation in the critically ill- evidence and methods of prevention. **Alimentary pharmacology**, Scarborough, v. 25, n.7, p.741-757, jul. 2007.

GIUDICI, P.; CAGGIA, C.; PULVIRENTI, A.; RAINIERI, S. Karyotyping of *Saccharomyces* strains with diferente temperature profiles. **Journal of applied microbiology**, Londres, v.84, n.8, p. 811-819,1998, maio, 1998.

GRIFFIN, D. **Fungal physiology**. 2 ed. New York: Wiley- less, inc. 1994.

ISOLAURI, E., SALMINEN, S.; OUWEHAND, A.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Probiotics. **Clinical Gastroenterol**, London, v. 18, n.2, p. 299-313, abr. 2004.

ISOLAURI, E.; SALMINEN, S.; OUWEHAND, A.C. Probiotics. Best Pract. **Clinical Gastroenterology**, Londres, v.18, n. 2, p.299-313, apr. 2004.

KLIS, F. M.; MOL, P.; HELLINGWERF, K.; BRUL, S. Dynamics of cell wall structure in *saccharomyces cerevisiae*. **Fems Microbiology reviews**, Londres, v.26, p. 239-259, ago. 2002.

LICHTMAN, S. M. Bacterial translocation in humans. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Philadelphia, v.33, p.1-10, jan. 2010.

MAGLIANI, W. et al. Yeast killer system. **Clinical microbiology reviews**, Parma, v.10, p.369–400, jul.1997.

MALGOIRE, J. Y. et al. Typing of *Saccharomyces cerevisiae* clinical strains by using microsatellite sequence polymorphism. **Journal of clinical microbiology**, Montpellier, v.43, p.1133–1137, mar. 2005.

MANZAT, S. R. M. et al. Can we change our microbiome to prevent colorectal cancer development. **Acta oncológica**, Londres, v.54, n.8, p.1085-1095. jun. 2015.

MEDINA, K.; CARRAU, F. M.; GIOIA, O.; BRACESCO, N. Nitrogen availability of grape juice limits killer yeast growth and fermentation activity during mixed culture fermentation with sensitive commercial yeast strains. **Applied and environmental microbiology**, Washington, v.63, n.7, p.2821-2825, jul. 1997.

MEZZARI, A.; FUENTEFRIA, A. M. **Micologia no laboratório clínico**. Manole. Barueri, 2012. 14-22 p.

MIRANDA, J. **Fungos**. Disponível em: <<http://www.grupoescolar.com/pesquisa/fungos.html>>. Acesso em: 8 de abr. 2017.

MUÑOZ, P. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. **Clinical infectious diseases**, Madrid, v. 40 p.1625–1634, abr. 2005.

NISTAL, E. ET AL. Factors Determining Colorectal Cancer: The role of the intestinal microbiota. **Frontiers in oncology**, Switzerland, v.5, n.220, oct. 2015.

PÉREZ, F.; RAMÍREZ, M.; REGODÓN, J. A. Influence of killer strains of *saccharomyces cerevisiae* on winw fermentation. **Antonie van leewwenhoek**. Spain, v.79, p. 393-399, set. 2001.

REAL, J. A. D. et al. Effect of temperature on the prevalence of *Saccharomyces non cerevisiae* species against a *S. cerevisiae* wine strain in fine Fermentation: competition, physiological fitness, and influence in final wine composition. **Frontiers in microbiology**, Sevilla, v.8, p.150, fev. 2017.

RICHARDSON, M.; Lass-Flörl, C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. **Clinical microbiology and infection**, Londres, v.4, n.5, p.24, maio. 2008

ROMANIO, M. R. et al. Fungemia por *saccharomyces cerevisiae* em paciente pediátrico após tratamento com probiótico. **Paulista Pediatria**, São Paulo, v.35, n.3, p.361-364, jun. 2017.

SADD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, São Paulo, v.42, n.1. p. 1-13, jan. 2006.

SERVIN, A. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. **Fems Microbiology reviews**, Londres, v.4, p.405-440, out. 2004.

SILVA, H. F. et al. Infecção por *Saccharomyces cerevisiae* - uma infecção atípica em UTI. **Revista brasileira terapia intensiva**, São Paulo, v.23, n.1, p.108-111, mar. 2011.

SUSKOVIC, J. et al. Role of lactic acid bacteria and bifidobacteria in symbiotic effect. **Food technology and biotechnology**, Zagreb, v.39, n.3, p.227-235, jun. 2001.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 6 ed. Porto Alegre ed. Artmed, 2003 p.827.

VAZ, F. L. et al. Isolamento e caracterização de uma toxina killer de levedura isolada de cana-de-açúcar. **VI Reunião Regional da SBBq Nordeste**. Fortaleza, v.36, n.5, p.46, abr. 2002.

WALKER, G. M.; MCLEOD, A. H.; HODGSON V.J. Interactions between killer yeasts and pathogenic fungi. **FEMS Microbiology Letters**, Oxford, v.127., p.213–22, abr. 1995.

WIEST, R; RATH, H. Bacterial translocation in the gut. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Mumbai, v.17, p.397-425, jun. 2003.

WILL, J. L. et al. Incipient balancing selection through adaptive loss of aquaporins in natural *Saccharomyces cerevisiae* populations. **Plos Genetics**, Texas, v.6, n.4, p.1000893, abr. 2010.

ZHU, O. Y.; SHERLOCK, G.; PETROV, A. D. Whole genome analysis of 132 clinical *Saccharomyces cerevisiae* strains reveals extensive ploidy variation. **G3 (Bethesda)**, Bethesda, v. 6, n.8, p. 2421-2434, ago. 2016.