

# FUNGEMIA POR *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* EM PACIENTE PEDIÁTRICO APÓS TRATAMENTO COM PROBIÓTICO

*Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a pediatric patient after treatment with probiotics

Mariá Ribas Romano<sup>a</sup>, Ligia Augusto Coraine<sup>b,\*</sup>, Vinicius Pignoti Maielo<sup>b</sup>, Marcelo Luiz Abramcyszyc<sup>b</sup>, Renato Lopes de Souza<sup>b</sup>, Nilton Ferraro Oliveira<sup>b</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever um paciente com infecção de corrente sanguínea associada ao uso de probiótico em criança de um ano de idade e discutir as principais indicações e precauções com o emprego terapêutico desses microrganismos.

**Descrição do caso:** Paciente masculino, um ano de idade, portador de síndrome de Down, em pós-operatório tardio de correção de cardiopatia congênita, com desnutrição grave e internado desde os dois meses de vida em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Durante o período de internação, apresentou inúmeras infecções relacionadas à ventilação mecânica, cateteres vasculares e outros dispositivos, com uso prolongado e recorrente de antibióticos de amplo espectro. Evoluiu com diarreia crônica e intolerância alimentar, que culminou com o uso de probiótico (*Saccharomyces boulardii*) por quatro dias. Dois dias após o término do probiótico, desenvolveu choque séptico, com hemoculturas central e periférica positivas para *Saccharomyces cerevisiae*. Após tratamento antifúngico (Anfotericina B), houve negatificação das culturas. O paciente evoluiu sem complicações clínicas adicionais após o evento.

**Comentários:** Apesar dos benefícios bem documentados do uso de probióticos em algumas situações clínicas, deve-se ter cautela quanto à indicação de uso, preparo e administração do medicamento, além do manuseio seguro dos dispositivos invasivos do paciente.

**Palavras-chave:** *Saccharomyces cerevisiae*; Fungemia; Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica; Criança.

## ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a one-year-old patient with a bloodstream infection associated with probiotics, and to discuss the indications and precautions concerning the therapeutic use of probiotics.

**Case description:** A one-year-old male patient with Down syndrome in a late postoperative period of congenital cardiac disease correction. The patient was severely malnourished and had been hospitalized since he was two months old in the Pediatric Intensive Care Unit. While in the hospital, the patient presented multiple infections related to mechanical ventilation and invasive devices, and received recurrent treatment with broadspectrum antibiotics for long periods. The patient developed chronic diarrhea and feeding intolerance, which lead to the use of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) for four days. Two days after the end of the treatment, the patient developed septic shock, and the *Saccharomyces cerevisiae* was isolated in the central and peripheral blood cultures. After antifungal treatment (Amphotericin B), the blood cultures were negative. The patient had no further clinical complications after this event.

**Comments:** Despite the well-documented benefits of probiotics in some clinical situations, we should be cautious about the indication of their use, preparation, and administration, in addition to the safe handling of invasive devices.

**Keywords:** *Saccharomyces cerevisiae*; Fungemia; Intensive Care Units, pediatrics; Child.

\*Autor correspondente. E-mail: [ligia\\_coraine@yahoo.com.br](mailto:ligia_coraine@yahoo.com.br) (L.A. Coraine).

<sup>a</sup>Centro Universitário Cesumar, Maringá, PR, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 27 de setembro de 2016; aprovado em 25 de janeiro de 2017; disponível on-line em 14 de julho de 2017.

## INTRODUÇÃO

Probióticos são microrganismos vivos que, se administrados em doses adequadas, podem conferir benefícios ao paciente, como prevenção e tratamento de diarreia por uso de antibiótico e melhora em quadros de doença inflamatória intestinal por imunomodulação, entre outros.<sup>1,2</sup>

Um dos probióticos mais utilizados é o *Saccharomyces boulardii*, cepa de *Saccharomyces cerevisiae*, que coloniza os tratos respiratório, geniturinário e intestinal humanos de maneira inócuca. O *Saccharomyces cerevisiae* pode ser patogênico e ocasionar infecção sistêmica pelo próprio microrganismo em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, principalmente quando usado como probiótico para tratamento de diarreia associada a antibióticos.<sup>3</sup> A literatura relata casos de uso de probiótico imediatamente anterior ou concomitante à instalação de fungemia por *Saccharomyces cerevisiae*. A presença de cateter venoso central tem sido apontada como um dos principais fatores associados à ocorrência dessa fungemia.<sup>2,4,5</sup> Seu uso em humanos tem várias indicações clínicas bem documentadas, como doença inflamatória intestinal, doenças de má absorção, prevenção e tratamento de diarreia secundária à nutrição enteral ou parenteral, e profilaxia para infecção por *Clostridium difficile*.<sup>6,7</sup>

O objetivo deste relato é documentar um caso de infecção de corrente sanguínea associada ao uso de probiótico em criança e discutir suas indicações e precauções.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, um ano de idade com síndrome de Down, em pós-operatório tardio de correção de defeito do septo atrioventricular total, portador de hipotireoidismo e desnutrição crônica grave, internado em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) desde os dois meses de vida.

Após correção cirúrgica da cardiopatia, evoluiu com dificuldade de realimentação e de recuperação nutricional em razão de intolerância à dieta enteral e de múltiplas infecções relacionadas à ventilação mecânica e a dispositivos invasivos, recebendo antibióticos de amplo espectro de forma recorrente e prolongada. Por esses motivos, foi indicado o uso de probiótico (*Saccharomyces boulardii* — cápsulas de 200 mg) por quatro dias na dose de 200 mg 12/12 h, via sonda nasoesférica.

Dois dias após término da administração do probiótico, o paciente evoluiu com quadro de choque séptico, sendo coletadas culturas e ampliado o espectro da antibioticoterapia para Vancomicina, Ciprofloxacino e Anfotericina B. Inicialmente, optou-se por não substituir o cateter venoso central devido à limitação de sítios disponíveis (múltiplas trombozes e flebotomias prévias). Após cinco dias da ampliação do esquema antimicrobiano, com a criança estável do ponto de vista clínico,

as hemoculturas (central e periférica) identificaram leveduras em resultado parcial, sem crescimento de bactérias aeróbias. Nesse momento, optou-se por suspender a Vancomicina e o Ciprofloxacino e substituir a Anfotericina B por Fluconazol, com a hipótese de infecção por *Candida* sensível a Fluconazol.

Após a mudança do esquema terapêutico, houve piora clínica, o que levou à ampliação empírica deste para Anfotericina B, Vancomicina e carbapenêmico, na falta de novos resultados de hemoculturas. Com essa ampliação, houve melhora clínica e laboratorial do quadro infeccioso. A identificação final nas hemoculturas colhidas de sítio central e periférico ocorreu no sétimo dia de tratamento e revelou a presença de *Saccharomyces cerevisiae*, sem a disponibilidade de antifungograma. Tal resultado levou à interrupção dos antibióticos no décimo dia de prescrição e à manutenção de Anfotericina B até 14 dias após a obtenção de hemoculturas negativas, colhidas no início do esquema antimicrobiano ampliado. O paciente possuía cateter venoso central e sonda nasoesférica, os quais foram trocados após identificação do *Saccharomyces cerevisiae*. O cateter de diálise peritoneal e a cânula de traqueostomia não foram trocados. Destaca-se que, na ocasião, nenhum outro paciente internado na mesma unidade apresentou infecção por *Saccharomyces cerevisiae*.

O paciente seguiu estável hemodinamicamente, em terapia de recuperação nutricional. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo responsável pelo paciente e o relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

## DISCUSSÃO

Há relatos na literatura de infecção sistêmica por *Saccharomyces cerevisiae*, principalmente em adultos, porém poucos casos em crianças.<sup>5,8</sup> A infecção pode ocorrer por duas vias: translocação intestinal e contaminação do cateter venoso, seja pelas mãos dos profissionais de saúde que manipulam a medicação ou pela dispersão aérea das cepas após abertas as cápsulas. Existem relatos de infecção não somente em indivíduos que receberam o tratamento com probióticos, mas também em pacientes que compartilhavam o quarto com aquele em tratamento. Alguns estudos mostraram que cepas viáveis puderam ser detectadas até um metro de distância do local de manipulação e persistiram nas superfícies após duas horas, sendo, portanto, mais prudente manipulá-las longe dos pacientes.<sup>4</sup> Além disso, ocorre persistência das cepas de *Saccharomyces cerevisiae* nas mãos de profissionais que o manipularam sem luvas, mesmo após higienização adequada.<sup>9</sup>

A incidência de fungemia por *Saccharomyces cerevisiae* é desconhecida e, na maioria dos relatos, ocorre de forma isolada, embora alguns casos de endocardite, abscesso hepático e doença disseminada já tenham sido descritos. 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.<sup>4</sup>

O paciente em questão apresentava desnutrição grave, com dificuldade de ganho ponderal e distensão abdominal, que dificultaram a progressão de dieta. Também fazia uso repetido de antibióticos de largo espectro por infecções de corrente sanguínea, o que aumentava a chance de infecção por *Clostridium difficile*. Por esses motivos, foi indicado o uso de probiótico. Além disso, o paciente aqui relatado era portador de inúmeros dispositivos invasivos, como traqueostomia, cateter de diálise peritoneal e cateter venoso central, sendo considerado imunossuprimido pela desnutrição grave e, portanto, contava com inúmeros fatores de risco para infecção disseminada pelo probiótico.

A unidade onde o paciente estava internado é uma UTIP nível III, que presta atendimento pediátrico geral em um hospital universitário, composta por um salão com nove leitos separados por cortinas e um quarto de isolamento, sem quartos individuais, atendendo aos requisitos das Resoluções 7 e 50 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).<sup>10,11</sup> O preparo da medicação é realizado no mesmo ambiente onde os pacientes estão internados, porém em local com distância maior do que um metro de todos os leitos. A equipe faz uso de luvas para preparo e administração da medicação, além de lavagem das mãos. Como nenhum outro paciente apresentou, na ocasião, infecção pelo agente em questão e as precauções necessárias para preparo e administração da medicação foram seguidas, os autores acreditam tratar-se de translocação intestinal da levedura no presente caso. A dose utilizada do probiótico foi a indicada na bula da medicação, aprovada pela ANVISA.

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.<sup>4</sup> Um artigo sobre colonização por fungos em pacientes hematológicos

revelou *Saccharomyces cerevisiae* com sensibilidade reduzida ao Fluconazol, apesar de nenhum desses pacientes ter desenvolvido doença invasiva. Na Espanha, foram relatados três casos concomitantes de fungemia por *Saccharomyces cerevisiae* em uma Unidade de Terapia Intensiva (ITU) e as cepas isoladas também mostraram sensibilidade reduzida ao Fluconazol (MIC 8 mcg/dL). Alguns autores atribuem esse espectro de sensibilidade ao uso frequente de Fluconazol em UTI e em pacientes com múltiplas comorbidades e à transmissão desse agente pelas mãos dos profissionais. Existem ainda relatos de pacientes que desenvolveram fungemia por *Saccharomyces cerevisiae* durante uso de Fluconazol (profilático ou em tratamento de candidemia). Apesar disso, o desfecho costuma ser favorável e semelhante com o uso dos dois antifúngicos.<sup>8,12,13</sup>

Vale ressaltar que o presente relato de caso apresenta limitações em razão de indisponibilidade, na ocasião, de antifungograma do agente isolado para guiar terapia e de estudo molecular para confirmar tratar-se da mesma levedura administrada como probiótico. Entretanto, outros estudos clínicos em casos semelhantes mostraram que o *Saccharomyces cerevisiae* encontrado na cultura do paciente e o *Saccharomyces boulardii* do probiótico administrado eram geneticamente idênticos.<sup>4,9</sup>

Pode-se concluir que, apesar dos benefícios bem documentados dos probióticos, seu uso deve ser criteriosamente avaliado para cada paciente, devido ao risco de infecção de corrente sanguínea, especialmente em imunossuprimidos. Recomenda-se o preparo do probiótico fora do quarto do paciente e o uso de luvas.<sup>6</sup> Deve-se atentar para a dose correta, além da manipulação e do preparo do probiótico, a fim de evitar contaminação de outros pacientes e dos dispositivos invasivos do próprio paciente, como cateter venoso central e sondas.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: An update. *J Pediatr*. 2015;91:6-21.
2. Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1635-7.
3. Llanos R, Querol A, Pemán J, Gobernado M, Fernández-Espinar MT. Food and probiotic strains from the *Saccharomyces cerevisiae* species as a possible origin of human systemic infections. *Int J Food Microbiol*. 2006;110:286-90.
4. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1625-34.
5. Belet N, Dalgiç N, Oncel S, Ciftçi E, Güriz H, Barlas M, et al. Catheter-related fungemia caused by *Saccharomyces cerevisiae* in a newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1125.
6. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Dis*. 2000;19:16-20.

7. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira M, Devreker T, Hauser B. Probiotics in infectious diarrhoea in children: are they indicated? *Eur J Pediatr*. 2007;166:1211-8.
8. Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep*. Epub 2012 Mar 27.
9. Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:797-801.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 7 de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União; 2010. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília: Diário Oficial da União; 2002. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0050\\_21\\_02\\_2002.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0050_21_02_2002.html)>
12. Salonen JH, Richardson MD, Gallacher K, Issakainen J, Lehtonen OP, Nikoskelainen J. Fungal colonization of haematological patients receiving cytotoxic chemotherapy: emergence of azole-resistant *Saccharomyces cerevisiae*. *J Hosp Infect*. 2000;45:293-301.
13. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* Infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1559-68.