

EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

I Congresso Nacional Online de Nutrição Oncológica, 2ª edição, de 21/06/2021 a 24/06/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-16-6

RUSSO; Bárbara Granato¹, SILVA; Ana Karolyn Ferreira da², LEÃO; Dryelle Oliveira Dias³, SILVA; Laiane Neves da⁴, MARQUES; Taíse Cristina Matos⁵

RESUMO

Resumo

Introdução: papel da nutrição no cuidado com a microbiota intestinal e uma devida manipulação correta com probióticos intestinais vem sendo apontada por estudos como uma estratégia de prevenção de complicações nos pacientes submetidos a TCTH. **Objetivo:** Revisar os principais estudos sobre os benefícios e riscos da utilização dos probióticos em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas. **Metodologia:** Revisão sistemática integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória. Para isto foi realizada uma busca dos artigos em bases de dados, seguindo critérios de inclusão. Foram incluídos 11 artigos que atendiam aos critérios. **Resultados e Discussão:** Os riscos encontrados envolvem a ocorrência de bacteरemia, mas os benefícios foram a recuperação do equilíbrio antiinflamatório e da microbiota intestinal. **Conclusão:** São necessários estudos com populações maiores para formulação de dose e cepas de segurança para crianças pós-TCTH.

Abstract

Introduction: Nutrition in caring for the gut microbiota and proper handling with probiotics has been pointed out by studies as a strategy for preventing complications in patients undergoing HSCT. **Objective:** Review the main studies on the benefits and risks of using probiotics in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Methodology:** Integrative literature review, of a qualitative and exploratory nature. For this, a search of the articles in databases was carried out, following inclusion criteria. Eleven articles that met the criteria were included. **Results and Discussion:** The risks found involve the occurrence of bacteremia, but the benefits were the recovery of the anti-inflammatory balance and the intestinal microbiota. **Conclusion:** Studies with larger populations are needed for dose formulation and safety strains for post-HSCT children.

1. Introdução

As leucemias agudas são a neoplasia mais frequente na idade pediátrica, correspondendo a aproximadamente 30% dos cânceres em pacientes menores de 15 anos e o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) permanece como melhor opção terapêutica para os mesmos. Entretanto, mesmo com os avanços atingidos nos esquemas de tratamento e nas medidas de suporte, a expectativa de sobrevida livre de doença ainda varia entre 35% a 60% (MORANDO J. et al, 2010).

O papel da dieta e nutrição em pacientes de TCTH é frequentemente subestimado, mas evidências crescentes sugerem uma ligação entre a dieta, a microbiota e os resultados clínicos. Todavia, suplementos alimentares específicos chamados probióticos são particularmente influentes na estrutura e função da microbiota, e estudos recentes indicam que ocorre perda de vários tipos de microrganismos após o TCTH, que resulta em taxas de mortalidade mais altas, indicando um potencial deletério da antibioticose no microbioma. Perda de diversidade microbiana e a flora comensal podem resultar em crescimento excessivo de organismos patogênicos, assim aumentando o risco de sepse por organismos resistentes a antibióticos (ANDERMANN TM et al., 2016).

O conjunto de microorganismos que habita um determinado ecossistema refere-se ao termo microbiota, e assim

¹ UNICSL, barbaragranato60@gmail.com

² UNINASSAU, anakarolynferreira1597@gmail.com

³ Universidade de Brasília, dryelle.oliveiradi@gmail.com

⁴ UNICSL, laiane.neves09@hotmail.com

⁵ FIMCA, taise.matos@gmail.com

sendo a disbiose é definida pelo desequilíbrio na composição e nas funções metabólicas da microbiota de um determinado ecossistema (LYNCH e PEDERSEN, 2016). Contudo, na espécie humana, o principal órgão de colonização é o intestino; estima-se que cerca de 100 trilhões de bactérias vivem em simbiose com um indivíduo e que mais de 15.000 espécies de bactérias diferentes já foram identificadas em amostras do trato gastrointestinal humano (DOCAMPO et al., 2015).

Novos estudos sobre microbiota intestinal no Brasil têm sido realizados em diferentes áreas da saúde, com as tecnologias de sequenciamento de nova geração. A avaliação da microbiota de recém-nascidos saudáveis identificou o predomínio do gênero *Escherichia* e menores taxas de colonização por *Staphylococcus*, no primeiro mês de vida (BRANDT et al., 2012). Na investigação da microbiota intestinal de recém-nascidos com Enterocolite necrosante identificou maior risco para esta condição na presença de espécies de *Citrobacter koseri* e *Klebsiella pneumoniae*, pertencentes à família Enterobacteriaceae, bem como menor diversidade bacteriana e menor proporção de *Lactobacillus* (DOBBLER et al., 2017). Diante disso, a presente revisão teve como objetivo buscar os mais atuais estudos científicos sobre os benefícios e riscos da utilização dos probióticos em pacientes pediátricos submetidos a TCTH.

2. Metodologia

A pesquisa trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória. A busca dos artigos foi realizada em quatro bases de dados, a Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMED) e o Google Acadêmico.

Para o levantamento de dados foram utilizados os seguintes descritores: “crianças”, “transplante de células hematopoiéticas”, “riscos”, “probióticos”, “pediátrico”, “benefícios”, no idioma português cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e inglês, de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) “risks, “probiotics”, “hematopoietic cell transplantation”, “children”, “pediatric”, “benefits”, adaptados de acordo com a base de dados utilizada.

Seguiu-se no desenvolvimento do estudo duas etapas: a primeira busca foi iniciada pelos descritores: “Benefícios”, “Probióticos” e “Crianças” e “Pós transplante de células hematopoiéticas” conectados pelo operador booleano AND; a terceira com os descritores “riscos”, “crianças”, “probióticos” e “transplante de células hematopoiéticas”, conectados pelo operador booleano AND.

A busca foi realizada no mês de abril de 2021, na qual foram selecionados 188 artigos em inglês. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram eleitos para esta revisão 5 artigos. Os critérios de inclusão foram uso de probióticos em crianças e adolescentes pré e pós transplante de medula óssea, sem limite de período de tempo e os de exclusão foram documentos não oficiais ou que não apresentassem uso de probióticos na população pediátrica exclusivamente.

3.Resultados e discussão

Tabela 1. Artigos sobre o risco e benefício do uso de probióticos em crianças pós transplante.

Autor/Ano

Título

Objetivo

Tipo de Estudo

Resultado

TAVIL, 2012

Pretransplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant

¹ UNICSUL, barbaragranato60@gmail.com

² UNINASSAU, anakarolnyferreira1597@gmail.com

³ Universidade de Brasília, dryelle.oliveiradi@gmail.com

⁴ UNICSUL, laiane.neves09@hotmail.com

⁵ FIMCA, taise.matos@gmail.com

Avaliar os efeitos da ingestão energética e de nutrientes, consumo de prebióticos e probióticos e estado nutricional prévios no resultado clínico e complicações do transplante de crianças de um centro de tratamento.

Estudo transversal

Não houve associação entre consumo de probióticos e resultado clínico e complicações pós transplante de células hematopoiéticas em crianças.

LADAS, 2016

The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation

Avaliar a segurança e a viabilidade do *Lactobacillus plantarum* em crianças e adolescentes submetidos a TCTH alogênico.

Ensaio Clínico

Não houve eventos adversos inesperados relacionados à LBP.

SADANAND A., NEWLAND J.G. E BEDNARSKI J.J.; 2019

Safety of probiotics among high-risk pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients

Avaliar a segurança dos probióticos entre receptores de células-tronco hematopoiéticas

Estudo retrospectivo de receptores alogênicos de TCTH

Não houve casos de bactеремия por *Lactobacillus*, incluindo em pacientes com GVHD ou CDI.

ANDERMANN T.M. et al,2018

The Microbiome and Hematopoietic Cell Transplantation: Past, Present, and Future

Resumo dos estudos sobre as principais descobertas das últimas décadas de pesquisa sobre o papel do microbioma e transplantes de medula óssea.

Resumo de literatura

Embora a importância do microbioma no desenvolvimento imunológico, do paciente pós transplante tenha sido investigada nas últimas décadas, ainda há muito a ser compreendido sobre esse tema.

PAOLILLO R, VASCO M, NAPOLI C ; 2013

Specific microorganism strains for achieving specific health targets in children undergoing hematopoietic stem cell transplant

Há contínuas evidências a terapia com probióticos pode efetivamente tratar doenças inflamatórias intestinais

Livro

O uso de probióticos é considerado relevante ao selecionar cepas de microrganismos para atingir metas de saúde específicas. Isso pode revelar todo o efeito de seu potencial terapêutico

O aumento da diversidade do microbioma intestinal foi significativamente associado à menor mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Probióticos, como espécies de *Lactobacillus* com potencial probiótico definido, podem ter propriedades benéficas, incluindo a restauração de espécies comensais para o trato intestinal, efeitos antimicrobianos e cura da mucosa intestinal.(SADANAND A., NEWLAND J.G. E BEDNARSKI J.J.; 2019).

¹ UNICSL, barbaragranato60@gmail.com

² UNINASSAU, anakarolnyferreira1597@gmail.com

³ Universidade de Brasília, dryelle.oliveiradi@gmail.com

⁴ UNICSL, laiane.neves09@hotmail.com

⁵ FIMCA, taisse.matos@gmail.com

Existem vários estudos que comprovam que o microbioma do ser humano está associado a resultados adversos no transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de medula óssea, incluindo complicações infecciosas após o transplante, além de doenças que não são classificadamente “associadas a microbiota” (ANDERMANN T.M.et al,2018).

Probióticos são microrganismos vivos administrados para melhorar a saúde e há muito tempo são usados como parte das dietas tradicionais por meio da ingestão de alimentos fermentados. As preparações encapsuladas de um ou mais organismos vivos isolados têm sido usadas em tentativas de tratar uma ampla variedade de doenças e, alguns desses estudos mostraram evidências de eficácia, provavelmente mediada por efeitos antimicrobianos diretos, na estimulação de respostas imunes que levam à regulação positiva de citocinas anti inflamatórias e IgA e promoção da função de barreira intestinal. Portanto, no ambiente de pacientes submetidos ao transplante, os probióticos foram limitados a modelos pré-clínicos e pequenos ensaios piloto, pois existe um cuidado por possíveis complicações infecciosas associadas à administração de organismos microbianos vivos em altas doses, sendo assim é necessário exercer cautela no uso de terapias bacterianas vivas (ANDERMANN T.M.et al,2018).

Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas podem sofrer agravos significativos em seu trato gastrointestinal, incluindo mucosite induzida por quimioterapia, doença do enxerto contra hospedeiro GI (GVHD), infecção por Clostridium difficile (CDI) e supressão imunológica. A literatura sugere que a administração de probióticos pós transplante pode minimizar a infecção, promover a cicatrização da mucosa e prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro. O estudo retrospectivo realizado sugeriu que é seguro e eficaz o uso de probióticos em pacientes pediátricos de alto risco com infecções gastrointestinais e doença do enxerto contra o hospedeiro durante o período pós-transplante (SADANAND A., NEWLAND J.G. E BEDNARSKI J.J.; 2019).

Outro estudo também aponta que a ingestão via oral de *Lactobacillus rhamnosus* GG antes e depois do transplante, pode resultar em um aumento de sobrevida e incidência reduzida de doença do enxerto contra o hospedeiro, entretanto o estudo não foi realizado especificamente na população pediátrica (PAOLILLO R, VASCO M, NAPOLI C ; 2013).

Também foi realizado um estudo que avaliou a segurança e a viabilidade do probiótico *Lactobacillus plantarum* (LBP), em crianças e adolescentes submetidos a transplante de células hematopoiéticas (TCTH) alogênico, os resultados não apresentaram eventos adversos inesperados relacionados à LBP. Esse estudo fornece evidências preliminares de que a administração de LBP é segura e viável em crianças e adolescentes submetidos a TCTH (LADAS, E J et al.; 2016)

Pesquisas anteriores sugerem que os probióticos foram associados à ocorrência de bacteremia durante o processo de transplante, provavelmente relacionados à contaminação na manipulação e armazenamento, e por isso sua utilização não é preconizada na maioria dos serviços infantis. Poucos estudos controlados foram encontrados acerca de evidências de sua segurança. Uma pesquisa realizada com crianças turcas, por exemplo, avaliou seu consumo alimentar incluindo probióticos e prebióticos prévios ao início do tratamento, pois o hábito alimentar local inclui esse tipo de suplemento alimentar, mas não mostrou associação entre esse consumo e desfechos primários de sucesso pós-transplante, provavelmente por fazer parte de um ambiente não controlado e sem testes clínicos e laboratoriais que investigassem essa associação direta (TAVIL, 2012).

Mais investigações são necessárias utilizando combinações de cepas mais comumente utilizadas nos serviços hospitalares, com maior número de participantes em ensaios clínicos randomizados com avaliação da microbiota intestinal que comprove que os resultados benéficos do uso de probióticos antes, durante e após o condicionamento e transplante, principalmente na vigência da neutropenia e complicações resultantes do processo, como a DECH (LADAS, 2016; TAUR, 2012).

4.Conclusão

Dante dos diversos benefícios descritos na literatura para recuperação da microbiota intestinal de adultos e redução de complicações pós-transplante, fez-se necessária a investigação de sua aplicação para a população pediátrica. A literatura para a utilização dos probióticos a crianças submetidas ao transplante de medula óssea é

¹ UNICSL, barbaragranato60@gmail.com

² UNINASSAU, anakarolnyferreira1597@gmail.com

³ Universidade de Brasília, dryelle.oliveiradi@gmail.com

⁴ UNICSL, laiane.neves09@hotmail.com

⁵ FIMCA, taise.matos@gmail.com

escassa, mas alguns artigos evidenciam que o uso de tais cepas têm auxiliado a recuperação da microbiota intestinal, estímulo à resposta imune com promoção de citocinas pró-inflamatórias e uso da barreira intestinal. Apesar disso, os estudos foram realizados com amostras populacionais muito pequenas, provavelmente pela controvérsia de segurança e valor de dose-resposta, já que estudos anteriores associaram o uso de probióticos à ocorrência de bacteremia, que pode levar a outras complicações e precisa ser evitado. Mais estudos são necessários para subsidiar a segurança da dose e dos tipos de cepas utilizadas, em populações maiores.

5. Referências Bibliográficas

ANDERMANN T.M. et al. The Microbiome and Hematopoietic Cell Transplantation: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(7):1322-1340. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471034/>>. Acesso em: 22 de Abril de 2021.

ANDERMANN TM, REZVANI A, BHATT AS. Microbiota Manipulation With Prebiotics and Probiotics in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Feb;11(1):19-28. doi: 10.1007/s11899-016-0302-9. PMID: 26780719; PMCID: PMC4996265. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780719/>>. Acesso em: 22 de Abril de 2021.

BRANDT, Kátia et al. Estabelecimento da comunidade fecal bacteriana durante o primeiro mês de vida em recém-nascidos brasileiros. *Clinics*, São Paulo, v. 67, n. 2, pág. 113-123, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S1807-59322012000200005 & Ing= en\ nrm=iso>. acesso em 22 de abril de 2021. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(02\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(02)05).

DOBBLER, P. T. et al. Low Microbial Diversity and Abnormal Microbial Succession Is Associated with Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Front Microbiol*, v. 8, p. 2243, 2017. ISSN 1664-302X.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29187842>>. Acesso em: 22 de Abril de 2021.

DOCAMPO, M. D.; AULETTA, J. J.; JENQ, R. R. Emerging Influence of the Intestinal Microbiota during Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Control the Gut and the Body Will Follow. *Biol Blood Marrow Transplant*, v. 21, n. 8, p. 1360-6, Aug 2015. ISSN 1523-6536 (Electronic) 1083-8791.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708215>>. Acesso em: 22 de Abril de 2021.

LADAS E.J. et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):262-6. doi: 10.1038/bmt.2015.275. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26569091. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569091/>>. Acesso em: 26 de abril de 2021.

LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*, v. 375, n. 24, p. 2369-2379, Dec 15 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27974040>>. Acesso em: 22 de abril de 2021.

MORANDO, Juliane et al . Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 350-357, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S1516-8484201000500006 & Ing= en\ nrm=iso>. Acesso em: 22 de abril de 2021. Epub Nov 12, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-8484201000500006>.

¹ UNICSL, barbara.granato60@gmail.com

² UNINASSAU, anakarolynyferreira1597@gmail.com

³ Universidade de Brasília, dryelle.oliveiradi@gmail.com

⁴ UNICSL, laiane.neves09@hotmail.com

⁵ FIMCA, taisse.matos@gmail.com

PAOLILLO R. , VASCO M, NAPOLI C. Specific microorganism strains for achieving specific health targets in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(5):469-470. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128139/>>. Acesso em: 25 de Abril de 2021.

SADANAND A. , NEWLAND J.G., BEDNARSKI J.J. Safety of probiotics among high-risk pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Ther.* 2019;8(2):301–306. doi: 10.1007/s40121-019-0244-3. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30989592/>>. Acesso em: 24 de Abril de 2021.

TAVIL B., KOKSAL E, YALCIN S, UCKAN D. Pretransplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant.* 2012 Feb;10(1):55-61. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309421/>>. Acesso em 18 de abril de 2021.

TAUR, Y et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2014 Aug14;124(7):1174-82. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24939656/>>. Acesso em 25 de abril de 2021.

PALAVRAS-CHAVE: Probióticos, crianças, riscos, benefícios, transplante de células hematopoiéticas