



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**HANNA RODRIGUES SANTOS**

**SÍNDROME FÚNGICA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA.**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR**

**2022**

**HANNA RODRIGUES SANTOS**

**SÍNDROME FÚNGICA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Graduação em Medicina  
da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
para aprovação parcial no 4º ano do curso de  
medicina.

Orientadora: Margarida Santos Matos

**SALVADOR**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por ser meu guia e minha luz em todos os momentos.

À minha família, por todo suporte e carinho, em especial aos meus pais, que sempre me apoiaram e sonharam comigo, mesmo diante das adversidades, me presenteando com seu amor incondicional.

Ao meu parceiro e à sua família, que sempre estiveram comigo me incentivando e acreditando em mim durante todo o processo.

Aos meus amigos que me trouxeram alegria e felicidade, nos momentos bons e ruins, e que foram fortaleza no meu caminho, tornando tudo mais leve e feliz. Vocês são essenciais na minha jornada.

Às minhas professoras, sem as quais esse trabalho não teria sido possível. Agradeço em especial a minha orientadora, a professora Margarida Santos Matos, pela atenção, cuidado, sensibilidade e paciência e por me inspirar como um exemplo de profissional. Agradeço também, a professora Milena Bastos, pela disponibilidade, atenção e preocupação demonstrados em todas as etapas da construção desse trabalho.

Todos os passos dessa caminhada são dedicados a vocês. Vocês são luz em minha vida.

Muito obrigada!!

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome fúngica é uma desordem propiciada por uma diminuição da imunidade geral com complicações sistêmicas. A modulação anormal do eixo bidirecional cérebro-intestino é o ponto de partida para o desenvolvimento dessa síndrome que é a disbiose intestinal. Por ser uma síndrome recente, sua identificação e conduta ainda não está esclarecida. **Objetivo:** Explicitar condutas que melhor promovem a sua resolução da Síndrome Fúngica (SF) e descrever os mecanismos de instalação, fatores de risco, o quadro clínico e diagnóstico da síndrome fúngica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A busca de artigos foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Lilacs por meio da combinação de descritores em ciências de saúde. Os filtros para os idiomas português, inglês e espanhol foram ativados. Todos os anos de publicação foram incluídos na busca. **Resultados:** Dos 629 artigos encontrados, apenas 5 foram incluídos nessa revisão. Destes, 3 foram ensaios clínicos randomizados que comparavam a colonização fúngica antes e após a utilização de probióticos, sendo que todos os 3 mostraram superioridade no uso da substância quando comparado ao placebo. Os estudos de coorte avaliaram os fatores de risco associado a SF e foram incluídos 2 trabalhos com esse desenho de estudos. Os fatores de risco pesquisados nestes foram uso de Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs), colectomia e dismotilidade intestinal. Para uso de IBPs, a SF o crescimento foi observado em 80% dos pacientes em uso da medicação, comparado aos 60% do grupo controle. A prevalência de SIFO é de 24% no grupo de pacientes colectomizados em comparação com 8% no grupo controle. **Conclusão:** Esta revisão sistemática demonstrou que o uso de probióticos diminui a colonização fúngica nos pacientes com disbiose intestinal em todos os ensaios clínicos randomizados. Os fatores de riscos associados a síndrome fúngica são imunossupressão, uso de antibióticos e inibidores de bomba de prótons (IBPs), pacientes colectomizados e com motilidade intestinal anormal. O mecanismo fisiopatológico principal para desenvolvimento da síndrome fúngica é a disbiose intestinal. Os sintomas da síndrome fúngica são sintomas gastrointestinais, porém são inespecíficos e este trabalho não encontrou evidência suficiente das suas manifestações clínicas. O diagnóstico de síndrome fúngica é de exclusão e o método diagnóstico mais fidedigno é a cultura do intestino delgado.

**Palavras-chave:** Disbiose intestinal; Candida; Candidíase; Infecção Fúngica; Fungos; Síndrome fúngica; SIFO; Probióticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The fungal syndrome is a disorder brought about by a decrease in general immunity with systemic complications. Abnormal modulation of the bidirectional brain-intestine axis is the starting point for the development of this syndrome, which is intestinal dysbiosis. Because it is a recent syndrome, its identification and management is still unclear. **Objective:** Explain behaviors that best promote your resolution of Small Intestinal Fungal Overgrowth (SIFO) and describe the mechanisms of onset, risk factors, the clinical picture, and diagnosis of Fungal Syndrome. **Methods:** This is a systematic literature review. The search for articles was conducted in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Lilacs electronic databases by combining health science descriptors. Filters for Portuguese, English, and Spanish languages were activated. All years of publication were included in the search. **Results:** Of the 629 articles found, only 5 were included in this review. Of these, 3 were randomized clinical trials that compared fungal colonization before and after the use of probiotics, and all 3 showed superiority in the use of the substance when compared to placebo. Cohort studies evaluated the risk factors associated with SIFO, and 2 papers with this study design were included. The risk factors investigated in these studies were the use of proton pump inhibitors (PPIs), colectomy, and intestinal dysmotility. For use of PPIs, SF growth was observed in 80% of patients on the medication, compared to 60% in the control group. The prevalence of SIFO is 24% in the group of colectomized patients compared to 8% in the control group. **Conclusion:** This systematic review demonstrated that the use of probiotics decreases fungal colonization in patients with intestinal dysbiosis in all randomized clinical trials. Risk factors associated with fungal syndrome are immunosuppression, use of antibiotics and proton pump inhibitors (PPIs), colectomized patients, and those with abnormal intestinal motility. The main pathophysiological mechanism for development of fungal syndrome is intestinal dysbiosis. The symptoms of fungal syndrome are gastrointestinal symptoms, but they are nonspecific and this paper has not found sufficient evidence of its clinical manifestations. The diagnosis of fungal syndrome is one of exclusion and the most reliable diagnostic method is small intestinal culture.

**Keywords:** Intestinal dysbiosis; Candida; Candidiasis; Fungal infection; Fungi; Fungal syndrome; SIFO; Probiotics

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
2.1 Primário	12
2.2 Secundários	12
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>13</b>
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
4.1 Desenho de estudo	22
4.2 Estratégia de busca	22
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	22
4.4 Identificação e seleção de estudos	22
4.5 Extração dos dados	23
4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados	23
4.7 Aspectos éticos	23
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome fúngica é uma desordem propiciada por uma diminuição da imunidade geral com complicações sistêmicas. A modulação anormal do eixo bidirecional cérebro-intestino é o ponto de partida para o desenvolvimento dessa síndrome que é a disbiose intestinal. Esse desbalanço entre fungos e bactérias pode provocar o crescimento exagerado de espécies fúngicas, principalmente, no intestino delgado<sup>1</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos da disbiose intestinal contribuem para a disfunção da barreira das mucosas, disfunção imune, alteração na motilidade intestinal e hipersensibilidade visceral<sup>2,3</sup>. A disfunção imune causada pela disbiose intestinal pode acarretar danos ao indivíduo por declínio das reações imunes normais no intestino que são fatores de risco para algumas doenças inflamatórias e imuno-mediadas<sup>1,3</sup>. É a partir dessa disfunção que o quadro clínico da síndrome fúngica irá surgir.

As causas mais importantes para a síndrome fúngica são: o baixo estado imunológico do indivíduo, alto nível de estresse, idade avançada, alta ingestão de alimentos fermentáveis, má digestão, longo tempo de trânsito intestinal bem como seu pH e o aumento do consumo de alimentos processados<sup>5</sup>. Como consequência, há um desequilíbrio da microbiota, a partir da reprodução aumentada de fungos e bactérias que produzem toxinas, o que induz a inflamação intestinal. Isso gera uma alteração da permeabilidade da mucosa intestinal que permite aumento da absorção de antígenos diversos que prejudica os mecanismos de defesa do hospedeiro<sup>11,12</sup>. Os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome fúngica são variados e podem ser exógenos quando há a ingestão de alimentos contaminados e endógenos quando estão relacionados ao nível de estresse<sup>4</sup>.

Os casos de disbiose intestinal podem levar a um supercrescimento fúngico (SIFO) que é encontrado, de modo isolado, em 26% desses pacientes<sup>5</sup>. Há também o supercrescimento bacteriano (SIBO) que é encontrado de forma isolada em 40% dos casos. A associação do supercrescimento de bactérias e fungos acontece em 34% das ocorrências de disbiose. Os agentes fúngicos mais prevalentes são *Candida spp.*, *C. albicans*, *C. glabrata* e o *Penicillium spp*<sup>3,5</sup>.

As manifestações clínicas variam desde sintomas gastrointestinais, dermatológicos, genitais e até condições psiquiátricas como: transtornos mentais como ansiedade e

depressão<sup>3,4</sup>. O diagnóstico é feito a partir da história clínica detalhada, culturas do intestino delgado e exames laboratoriais <sup>7,8</sup>.

Por ser uma síndrome que não é tão retratada, há uma dificuldade em estabelecer uma epidemiologia certa, haja vista que, a maioria dos casos não são diagnosticados. O que a literatura traz são relatos de série de casos ou resultados de autópsias<sup>8</sup>.

Diante desse contexto, devido à escassez de trabalhos sobre síndrome fúngica, o presente estudo se mostra de extrema importância no meio médico pois colocará em evidência os trabalhos mais relevantes e atuais para o diagnóstico e melhor manejo dos pacientes com essa síndrome.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Explicitar condutas que melhor promovem a sua resolução da Síndrome Fúngica (SF).

### **2.2 Secundários**

Descrever os mecanismos de instalação, fatores de risco, o quadro clínico e diagnóstico da síndrome fúngica.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### **Eixo cérebro-intestino**

O eixo cérebro-intestino é formado por uma comunicação bidirecional que liga o sistema nervoso central, o sistema nervoso autônomo, o sistema límbico, e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com o sistema nervoso entérico que modula a mucosa intestinal<sup>10</sup>. Essa conexão se dá a partir dos ramos aferentes e eferentes do sistema nervoso autônomo com os gânglios entéricos<sup>10</sup>. Os principais mecanismos desse eixo cérebro-intestino podem ser divididos entre mecanismos advindos do cérebro para a microbiota intestinal e, de maneira inversa, da microbiota para o cérebro<sup>10</sup>.

A modulação do cérebro sobre o intestino, através da inervação periférica, promove alterações na motilidade e permeabilidade, na produção de muco, substâncias ácidas e bicarbonato que favorecem a produção de biofilme por diferentes grupos de microrganismos associados na mucosa intestinal, além de regular a função imune desse local<sup>10,11,12</sup>. O aumento da permeabilidade dos enterócitos possui associação direta com a glândula adrenal e seu eixo. Quando há um estímulo estressante sendo aplicado, o sistema nervoso central (SNC) recebe esse sinal e transfere para outras estruturas como o sistema límbico, que participa do componente emocional, e o hipotálamo que produz o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que estimula a adenohipófise a liberar ACTH<sup>10</sup>. Tal hormônio hipofisário estimula a produção cortisol pela glândula adrenal que atua diretamente nos alvos intestinais, aumentando a permeabilidade do epitélio. Assim, os patógenos encontram uma facilidade maior de penetrar na mucosa e causar infecção, inflamação e processos alérgicos<sup>10</sup>. (Figura 1)

A modulação do intestino sobre o cérebro é feita a partir de sua microbiota, atuando na produção e expressão de neurotransmissores, como serotonina e GABA, que influenciam diretamente o SNC, na proteção da barreira intestinal com junções apertadas, na modulação dos receptores entéricos aferentes, nos metabólicos produzidos por bactérias que estimulam o sistema simpático e na regulação resposta imune<sup>10</sup>. Experimentos em ratos que não possuem microbiota intestinal revelaram defeitos na diferenciação de células T, diminuição na produção e secreção de imunoglobulina A (IgA) e níveis sistêmicos elevados de imunoglobulina E (IgE)<sup>10, 11</sup>. (Carabotti et al., 2015)

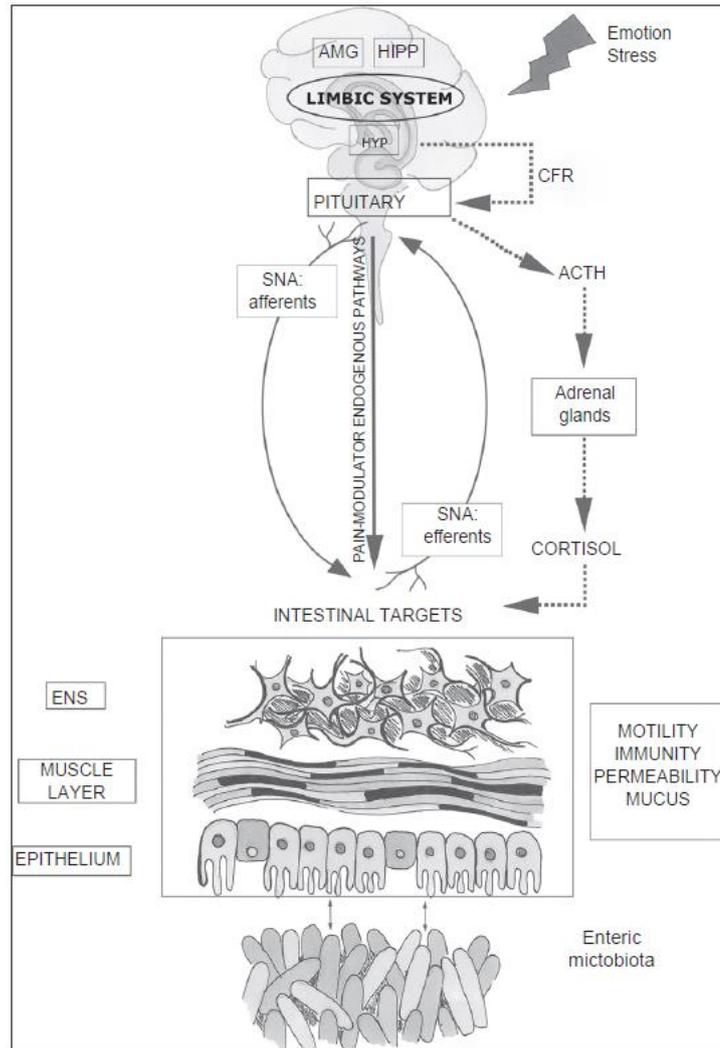


Figura 1. Estrutura do eixo cérebro-intestino e a microbiota. Adaptado de (Carabotti et al., 2015)

### Disbiose intestinal

O intestino possui uma grande diversidade de microrganismos que fazem parte da flora intestinal e permanecem em equilíbrio em troca de alimento e proteção<sup>4,14</sup>. Esse benefício mútuo entre os seres humanos, as bactérias e os fungos que vivem nas mucosas intestinais, é chamado de simbiose. A colonização do trato gastrointestinal (TGI), ocorre logo após o nascimento e se desenvolve com a amamentação e o crescimento do lactente<sup>28</sup>. A microbiota ativa do intestino constitui um alicerce importante no sistema de defesa do indivíduo, contribuindo para o desenvolvimento e fortalecimento do seu sistema imune<sup>3</sup>.

Estudos mostram que animais isentos de germes possuem inúmeras deficiências na sua imunidade, com dificuldade de diferenciação de linfócitos T no intestino<sup>11</sup>. Além disso, outros trabalhos demonstram que a manutenção e regulação da homeostase

do hospedeiro tem relação co-evolutiva entre a microbiota e o sistema imune dos mamíferos. Assim, a disbiose pode interferir nas funções fisiológicas e aumentar os riscos de desenvolver diversas doenças<sup>12</sup>.

A microbiota ainda fornece substâncias essenciais, como vitamina B12, K e ácidos graxos de cadeia curta que participam da prevenção de doenças de cólon, além de estimular a diferenciação de células epiteliais do intestino, bem como exercer uma função protetora do TGI ao impedir a penetração de microrganismos virulentos pelo mecanismo de competição interespecífica. Por outro lado, caso haja uma perturbação desse equilíbrio, haverá uma alteração da microbiota natural que irá favorecer o crescimento de fungos, bactérias e outros patógenos nocivos à saúde do indivíduo em detrimento dos benignos. Essa alteração ainda pode provocar processos inflamatórios já que os patógenos prejudiciais liberam toxinas que são absorvidas na corrente sanguínea, induzindo processos inflamatórios<sup>13</sup>.

São muitos os fatores que podem provocar disbiose, podendo resultar na síndrome fúngica. Por exemplo, o uso prolongado de antibióticos possibilita uma redução da população bacteriana, garantindo um ambiente ideal para outros microrganismos se proliferarem, como os fungos. Um aumento da população fúngica acarreta a inflamação, irritação e aumento da permeabilidade da mucosa intestinal secundário a liberação de toxinas produzidas por estes microrganismos. Outros fármacos que também elevam o risco de disbiose são: os laxantes, os glicocorticoides e os anti-inflamatórios não hormonais. Além desses, outros fatores que favorecem a disbiose intestinal são: consumo excessivo de alimentos processados ou contaminados, baixo estado imunológico do hospedeiro, alto nível de estresse, dietas ricas em gorduras e açúcares e exposição excessiva a toxinas ambientais<sup>14</sup>.

### **Síndrome fúngica**

A síndrome fúngica é o conjunto de sinais e sintomas que indicam a proliferação de fungos em qualquer região do corpo. É decorrente da disbiose intestinal que viabiliza a proliferação de fungos, primeiramente, no intestino, seguidos dos demais tecidos do organismo. Os tecidos mais atingidos são intestino, pele, mucosas genitais, couro cabeludo e unhas, contudo os fungos podem atingir qualquer órgão<sup>15,30</sup>. Por conta da descoberta relativamente recente da síndrome fúngica, há uma dificuldade em estabelecer uma epidemiologia certa, haja vista que, a maioria dos casos não são

diagnosticados. Um dos possíveis motivos para isso é que não há uma síndrome clássica para síndrome fúngica e os sinais e sintomas expressados pelo corpo como micose de repetição, candidíase recorrente, descamação do couro cabeludo, cansaço excessivo, entre outros, são manifestações sistêmicas que não são valorizadas, nem pelo médico, nem pelo paciente. Além disso, por ser uma síndrome que não é tão retratada, os estudos são escassos e o que a literatura traz são relatos de série de casos ou resultados de autópsias em pacientes tratados para câncer<sup>8</sup>.

A modulação anormal do eixo bidirecional cérebro-intestino é o ponto de partida para o desenvolvimento dessa síndrome que é decorrente de uma alteração patológica na microbiota intestinal a qual é denominada: disbiose intestinal.

Como consequência, da disbiose, a reprodução aumentada de fungos explica a fisiopatologia da síndrome fúngica que está relacionada com o crescimento fúngico e o aumento da liberação de suas toxinas que são intrínsecos a sua existência. Essas toxinas liberadas como estratégia de sobrevivência são apenas uma dentre as várias que os fungos utilizam para sobreviver. Na mucosa, as toxinas têm um papel inflamatório que desencadeiam o aumento da permeabilidade intestinal, induzem processos inflamatórios ao serem absorvidos pela corrente sanguínea, aumentando a chance moléculas nocivas serem levadas para a circulação sistêmica. Além da liberação de toxinas no sangue, o aumento da permeabilidade intestinal, contribui para a disseminação das hifas fúngicas para o restante do corpo através do mecanismo de translocação. Isso acarreta as manifestações clínicas pelo desenvolvimento e a proliferação do fungo nos diferentes tipos de tecido<sup>1,2</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos da disbiose intestinal contribuem para a disfunção da barreira das mucosas, disfunção imune e alteração na motilidade intestinal<sup>1,2</sup>. A disfunção imune causada pela disbiose intestinal pode acarretar danos ao indivíduo por declínio das reações imunes normais no intestino que são fatores de risco para algumas doenças inflamatórias e imuno-mediadas<sup>3</sup>.

Os fatores de risco mais importantes para síndrome fúngica são o baixo estado imunológico do indivíduo, alto nível de estresse, idade avançada, alta ingestão de alimentos fermentáveis, má digestão, longo tempo de trânsito intestinal bem como seu pH e o aumento do consumo de alimentos processados. Outros fatores que podem predispor a síndrome fúngica, são: uso crônico de inibidor da bomba de prótons (IBP),

de opioides, de antibióticos, de corticoides, quimioterapia, doença de Parkinson, diabetes melitus, esclerodermia, colectomia, transplantes e ingestão de alimentos contaminados por fungos<sup>4</sup>.

O quadro sintomático se expressa a partir da proliferação dos fungos com a liberação de suas toxinas. Por exemplo, estas toxinas, quando caem na circulação, provocam efeitos farmacológicos como o “efeito exorfina” que se pronuncia como quadro de letargia observado nos casos de múltipla sensibilidade a alimentos. A predominância de microrganismos patogênicos como fungos e bactérias ainda pode afetar a produção de enzimas imprescindíveis a digestão e, com isso, diminuir a capacidade de absorção dos nutrientes, causando um déficit nutricional que favorecerá um quadro de supressão do sistema imune<sup>13</sup>.

As manifestações clínicas da síndrome fúngica são: diarreia, constipação, dor e distensão abdominal, estresse, flatulência e alterações na motilidade intestinal, micoses, descamação de couro cabeludo, candidíase de repetição, podendo até se manifestar em outros sistemas que possuem importante conexão com a microbiota intestinal como artrite reumatoide, letargia, fadiga e transtornos mentais como ansiedade, depressão e alterações de humor<sup>1,8</sup>.

O diagnóstico para síndrome fúngica é predominantemente clínico e é feito a partir de uma história detalhada, raciocinando em cima dos sinais e sintomas adquiridos na investigação da doença. Todavia, existem alguns exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico dessa síndrome como: a) cultura de aspirado do intestino delgado; e exames laboratoriais como b) calprotectina fecal, que avalia o grau de inflamação intestinal<sup>6</sup>; c) o indicam urinário, que resulta da decomposição do triptofano intestinal pelas bactérias intestinais por meio de triptofanases<sup>7</sup>; d) a medição de D-arabinitol (DA) em fluidos corporais, açúcar produzido pela *Candida spp*<sup>16</sup>.

Como o fungo *Candida sp.* é encontrado naturalmente na microbiota, cerca de 70% pacientes sadios, apresentam contagem de  $10^2$  CFU/mL de fungo no jejuno. Assim para diagnosticar a SIFO no aspirado do intestino, deve haver a contagem de pelo menos  $10^3$  CFU/mL após a biópsia. Apesar desse dado, ainda não há uma carga fúngica exata relatada na literatura e mais estudos precisam ser realizados para quantificar essa com precisão<sup>8,9</sup>.

## **Tratamento**

O tratamento da síndrome fúngica deve ser baseado nas variáveis: equilíbrio da imunidade, estabilidade do paciente e tolerância à terapia antifúngica. As opções terapêuticas são os fármacos azóis, os probióticos e a nutrição adequada do indivíduo<sup>23</sup>. Os medicamentos antifúngicos vêm sendo questionados em relação a sua eficácia a longo prazo, principalmente pela dificuldade de penetração do fármaco dentro do biofilme, onde o fungo se aloja, além de não atuarem diretamente na causa do excesso de crescimento fúngico<sup>17,23</sup>. O fluconazol é o fármaco de escolha pelo custo-benefício e facilidade de administração<sup>18</sup>.

Como a síndrome fúngica está associada a disbiose intestinal e ao enfraquecimento do sistema imune, o seu tratamento deve ser atrelado a reversão do desequilíbrio da microbiota intestinal. Para tanto, a alimentação guiada por uma terapia nutricional surge como medida primordial para o reestabelecimento da flora no TGI e na consequente restauração da eficácia da imunidade. A alimentação adequada com os nutrientes certos permite que o sistema imunológico atue com eficiência para combater a proliferação de fungos<sup>13</sup>.

O ponto fundamental para se ter uma dieta desfavorável ao crescimento fúngico está na oferta dos nutrientes adequados para nutrição efetiva. A privação de certos alimentos na dieta pode atrapalhar a absorção e metabolismo de outros nutrientes, o que favorece sua escassez. Isso ocorre porque nem todos os alimentos ingeridos são, de fato, absorvidos, porque para que as células absorvam esses alimentos é necessário que se tenha um equilíbrio entre a quantidade e qualidade dos nutrientes ofertados ao indivíduo. Quando há uma disbiose intestinal, muitos alimentos não conseguem ser absorvidos já que a digestão e absorção de vários nutrientes dependem de microrganismos, culminando em um quadro de mal absorção<sup>13</sup>. Problemas na absorção precisam ser resolvidos e tratados, uma vez que, proteínas e carboidratos não absorvidos podem atingir o intestino grosso e sofrer ação bacteriana que levam a produção de gases e toxinas que são nocivas a microbiota. As diarreias causadas por consumo excessivo de lactose, em pacientes com intolerância também afetam negativamente a flora intestinal<sup>3,13,20</sup>.

Para o tratamento da síndrome fúngica os alimentos funcionais possuem benefícios além dos nutrientes básicos, eles orientam as funções fisiológicas, reduzem os riscos de diversas doenças e, ainda, atuam na manutenção do bem-estar físico e mental. Os alimentos funcionais podem ser agrupados em: probióticos e prebióticos, vitaminas

antioxidantes, compostos fenólicos, fibras, ácidos poli-insaturados e alimentos sulfurados e nitrogenados. Esses grupos podem ser classificados de acordo com sua origem: animal e vegetal<sup>21</sup>.

Os prebióticos e probióticos revitalizam a microbiota intestinal e diminuem a incidência de infecções gastrointestinais. Para os efeitos benéficos dos probióticos, Moraes<sup>21</sup> (2006 p.5) conclui, “Os benefícios à saúde do hospedeiro atribuídos à ingestão de culturas probióticas são: controle da microbiota intestinal, estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos, promoção da resistência gastrintestinal à colonização por patógenos, diminuição da concentração dos ácidos acético e láctico, de bacteriocinas e outros compostos antimicrobianos, promoção da digestão da lactose em indivíduos intolerantes à lactose, estimulação do sistema imune, alívio da constipação e aumento da absorção de minerais e vitaminas”. Os gêneros predominantes são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. As espécies de lactobacilos mais comuns são *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbreuckii subsp. bulgaricus*, *L. brevis*, *L. cellibiosus*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. plantarum* e *L. reuteri*. As bifidobacterium referenciadas são *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. thermophilum* e *B. animalis*. Ainda são relatadas outras espécies probióticas importantes como *Enterobium faecalis*, *Ent. faecium* e *Sporolactobacillus inulinus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* Nissle, *Propionibacterium freudenreichii* e *Saccharomyces cerevisiae*<sup>21</sup>. A sua absorção deve ser feita a partir de iogurtes e leites fermentados que são suplementados com probióticos, mas é possível suplementar outros alimentos também, como sucos e leites não fermentados. A dose diária aconselhada de microrganismos é de  $10^9$  a  $10^{10}$  o que equivale a um formulado de  $2 \times 10^6$  UFC/ml<sup>20</sup>. Já os prebióticos são oligossacarídeos, como a inulina e os frutooligossacarídeos (FOS), de origem vegetal que não são digeríveis por enzimas digestivas no trato gastrointestinal, mas são fermentadas pelas bactérias, servindo de substrato. A combinação entre probióticos e prebióticos formam os simbióticos, garantindo maior eficácia na sobrevivência dos probióticos. Entre os alimentos simbióticos pode-se exemplificar os que são compostos por: Bifidobactérias com galactooligossacarídeo e com frutooligossacarídeo e o *Lactobacillus* com lactitol<sup>20</sup>.

As vitaminas antioxidantes atuam na prevenção das reações químicas causadas pelos radicais livres, protegendo o organismo. Os antioxidantes mais importantes de serem citados são: a vitamina C, vitamina E, ácido úrico, glutathiona e os carotenoides. Os

alimentos que devem ser ingeridos para absorver carotenoides são a cenoura, tomate, cajá, manga, goiaba, pitanga, couve e espinafre<sup>22</sup>.

Outro grupo de alimentos funcionais são os compostos fenólicos que não possuem síntese na espécie humana e atuam como antioxidantes. O principal exemplo desse grupo é a soja e seus produtos alimentícios. As fibras são substâncias não são digeridas pelo TGI, mas podem ser fermentadas pela microbiota intestinal. Podem ser encontradas nas verduras (alface, repolho, couve-flor, brócolis), nas hortaliças (chuchu, vagem, pepino) e raízes (cenoura, rabanete) e nos grãos (arroz, soja, trigo, aveia, feijão e ervilha)<sup>21</sup>.

Os ácidos graxos poli-insaturados são representados, principalmente, pelo ômega 3 e 6 que podem ser ingeridos ao acrescentar na alimentação peixes de água fria (salmão, atum, sardinha, bacalhau), óleos vegetais, sementes de linhaça, nozes e alguns tipos de vegetais<sup>21</sup>. Os alimentos sulfurados e nitrogenados ativam enzimas e auxiliam no processo de detoxificação fígado, além de terem propriedades anticarcinogênicas. São exemplos de alimentos presentes nesse grupo: couve, rabanete, palmito, alcaparra, brócolis, couve-flor, couve-de-bruxelas e repolho<sup>21</sup>.

Com esses exemplos de alimentos funcionais é possível adequar a ingesta de nutrientes por meio dietético. A dieta irá fornecer os recursos necessários para estimular os processos naturais de fortalecimento do sistema imune associados a reestruturação da flora intestinal. A reorganização da microbiota com o estímulo ao crescimento de bactérias benéficas, possivelmente, limitará o supercrescimento de fungos e a população fúngica irá decrescer progressivamente, tratando a disbiose e, conseqüentemente, a síndrome fúngica. Deve-se evitar o consumo de produtos industrializados, com alto teor de carboidratos simples, e alimentos que são facilmente fermentáveis pelo fungo, criando um ambiente perfeito para ele se reproduzir<sup>20</sup>. O excesso de proteína aumenta a putrefação e deve ser evitada<sup>20</sup>.

O estudo de relato de caso de Sigh e Mullin<sup>3</sup> realizado em 2017 sobre a relação da má nutrição com a síndrome fúngica (SIFO) traz a importância da mudança no estilo de vida e da dieta alimentar para as intervenções nos casos de supercrescimento fúngico. No trabalho o caso específico da paciente foi resolvido ao adicionar os nutrientes adequados, erradicando os fungos “disbióticos” no intestino delgado de forma lenta e gradual, ajudando-a a restaurar a capacidade de absorção do intestino

delgado e levando-a ao ganho de peso adequado e ao retorno status funcional. Nesse contexto, é evidenciado a importância de se tratar a síndrome fúngica a partir da sua causa básica: a disbiose intestinal. Essa medida é essencial para evitar reinfecções fúngicas e aumentar a tolerabilidade da terapia medicamentosa, com aumento da resistência dos fungos.

Ainda assim, faz-se necessário estudos adicionais para estabelecer, de forma mais concreta, as diretrizes para diagnósticos e conduta da SIFO<sup>3</sup>.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho de estudo**

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura.

### **4.2 Estratégia de busca**

A revisão foi realizada em bases de dados eletrônicas: Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library e Lilacs, além de lista de referências dos artigos identificados, teses e estudos sobre o tema. As palavras chaves foram disbiose intestinal, síndrome fúngica, SIFO, probióticos, fungos. A seleção dos descritores a serem utilizados no processo de revisão será efetuada mediante consulta ao DECs (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME). Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: disbiose intestinal, candida, candidíase, infecção fúngica, fungos, síndrome fúngica e probióticos. Foi recorrido aos operadores lógicos “AND”, “OR” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações. O protocolo PRISMA foi utilizado como guia para a revisão sistemática.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos estudos encontrados nas bases de dados escolhidas, publicadas nos últimos 20 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, de acordo com os critérios de relevância, temporalidade e evidência. A revisão sistemática inclui estudo transversais, caso controle, coorte e ensaios clínicos randomizados. Foram excluídos estudos de revisão, relatos de casos e artigos que não responderam ao objetivo da pesquisa ou que não corresponderam a temática central do tema, estudos que não estiveram disponíveis na íntegra, pagos ou com baixa evidência científica.

### **4.4 Identificação e seleção de estudos**

Os resultados da busca foram analisados por 2 autores independentes que farão a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado. Foram avaliados somente os estudos que preencheram corretamente os critérios de inclusão. Foi feita, então, a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática. Em caso de divergência entre os revisores foi feita uma discussão para avaliar a inclusão por meio de um consenso. Prosseguindo com a divergência entre os

revisores, um terceiro revisor avaliou se o estudo preencheu corretamente os critérios de inclusão. A seleção dos estudos foi feita de acordo com as diretrizes do PRISMA.

#### **4.5 Extração dos dados**

Os dados foram extraídos e sintetizados em formulário de coleta pré-definido. As características extraídas dos estudos incluíram: data de publicação, origem geográfica, título, tipo do estudo e número de participantes. Por fim, foram coletados dados relativos a disbiose intestinal, manifestações clínicas, diagnóstico, bem como uso de probióticos e alimentos funcionais na síndrome fúngica.

#### **4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados**

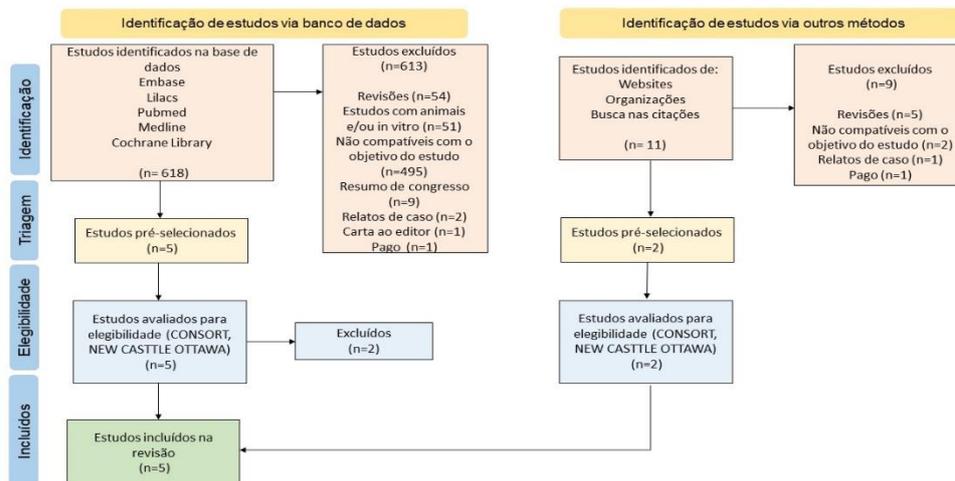
A avaliação dos artigos selecionados foi feita a partir do CONSORT para ensaios clínicos randomizados e por meio da Escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais de coorte. Para qualidade da evidência, apenas os estudos que apresentaram moderado e alto nível foram utilizados. Para essa revisão foram utilizados estudos que atendiam pelo menos 70% dos critérios no CONSORT e moderado ou alto nível de evidência na escala Newcastle-Ottawa.

#### **4.7 Aspectos éticos**

Por se tratar de uma revisão sistemática não foi necessário submeter o estudo para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O registro no Prospero foi realizado para aprovação e publicação do estudo com número de identificação PROSPERO ID: CRD42022328812.

## 5. RESULTADOS

A partir da busca inicial nas seguintes bases de dados: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Lilacs e Cochrane Library e da busca manual foram encontrados 629 artigos, dos quais 622 foram excluídos por não serem compatíveis com os tipos de estudos especificados na metodologia; 59 eram revisões e 51 eram estudos com animais ou in vitro. Outros 497 foram excluídos pois não correspondiam a temática e/ou não respondiam ao objetivo do trabalho. Nove eram resumos apresentados em congressos, três eram relatos de caso e um era uma carta ao editor. Foram identificados dois artigos elegíveis para o estudo, contudo eram pagos e, por isso, foram excluídos. Finalizando a busca foram incluídos cinco estudos na revisão. Dois ensaios clínicos randomizados foram excluídos após análise de qualidade.



**Figura 2.** Fluxograma PRISMA

A avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos nessa revisão (Tabela 1) foram feitas por meio da Escala Newcastle-Ottawa. A avaliação para ensaios clínicos randomizados foi realizada utilizando o CONSORT e a pontuação dos estudos incluídos variou entre 77,8% e 80%, demonstrando bom nível de qualidade dos estudos selecionados. (Tabela 2).

Kumar et al, apesar de ter tido uma ótima pontuação do CONSORT, apresenta conflito de interesse com a Wallace Pharma, que ofereceu o suprimento de probióticos para o estudo. Os estudos de Romeo et al. e Demirel et al. foram excluídos por terem alto risco de viés com pontuação no CONSORT de 55,6% e 61,2%.

**Tabela 1.** Avaliação dos estudos de coorte pela Escala Newcastle–Ottawa

Estudos	Seleção			Comparabilidade		Desfecho/Resultado			Total (0-9)	Nível de evidência
	Representatividade	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Ponto final não presente no início	Ajuste para variáveis confundidoras	Avaliação do resultado	Duração do seguimento	Acompanhamento de adequação		
Satish S. C. Rao et al. 2018	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Alto
Jacobs et al. 2013	*	*	*	*	**	*	*	*	9	Alto

Quando adequado, atribui uma estrela para cada item dentre os tópicos de seleção, comparabilidade e desfecho, sendo que o item comparabilidade, pode pontuar até duas estrelas.

**Tabela 2.** Características gerais dos estudos randomizados com avaliação de qualidade.

	<b>Autor/Ano</b>	<b>Idioma</b>	<b>Local</b>	<b>Periódico</b>	<b>Consort</b>
1	Kumar et al. 2013	Inglês	Índia	<i>Critical Care Medicine Journal</i>	80,6%
2	Roy et al. 2014	Inglês	Índia	<i>North American Journal of Medical Sciences</i>	77,8%
3	Manzoni et al. 2006	Inglês	Itália	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	80,6%
4	Romeo et al, 2010	Inglês	Itália	<i>Journal of Perinatology</i>	55,6%
5	Demirel et al. 2013	Inglês	Alemanha	<i>European Journal of Pediatrics</i>	61,2%

Todos os ensaios clínicos randomizados apontaram em sua apresentação de contexto a candida como o agente mais comum infecções fúngicas invasivas, aumento da prevalência de colonização fúngica e o aumento da candidemia (aumento de candida no sangue). Por esse motivo, para essa revisão, foram selecionados ensaios clínicos que buscaram avaliar o uso de probióticos no tratamento da disseminação fúngica. Dos artigos incluídos, 3 (100%) estabeleceram relação entre o uso dos probióticos e diminuição da colonização fúngica (Tabela 3).

*Kumar et al.*<sup>25</sup> avaliaram como desfecho principal a prevalência da colonização por candida obtida por meio de swab retal após 14 dias do início do estudo. O estudo tinha como desfecho secundário o crescimento de candida na urina (candidúria) e no sangue (candidemia). Os pacientes receberam sachês contendo probióticos duas vezes ao dia durante 7 dias. O grupo placebo recebeu sachês idênticos, contendo apenas lactose. Dos 75 pacientes tratados com probióticos, 28% estavam colonizados por candida no 7º dia, enquanto aproximadamente 43% no grupo controle estavam colonizados por candida neste mesmo dia. Após 14 dias administração dos sachês, aproximadamente 32% dos pacientes tratados com probióticos estavam colonizados por candida enquanto 50% dos pacientes no grupo controle estavam colonizados por candida neste mesmo dia. Em relação a candidúria os achados expõem um número significativamente menor nos pacientes do grupo dos probióticos (17,3%, 13/75) em comparação com o grupo placebo (37,3%, 28/75) com valor de  $p = 0,006$  para esse dado. Os achados para a avaliação da candidemia não trouxeram diferença no resultado para os dois grupos com valor de  $p=0,36$ .

*Roy et al.*<sup>27</sup> avaliaram como desfecho principal a relação do uso de probióticos e diminuição da colonização fúngica no trato gastrointestinal. Os 112 pacientes receberam diariamente a suplementação até 6 semanas após seu início. O grupo do probiótico (Grupo I) recebeu o suplemento contendo probióticos, enquanto o grupo placebo (Grupo II) recebeu água esterilizada. Dos 56 pacientes tratados com probióticos, 7 desenvolveram infecção fúngica por *Candida Albicans*, equivalendo a aproximadamente 13% deste grupo. Enquanto dos 56 pacientes tratados com placebo, 16 desenvolveram infecção fúngica por *Candida Albicans*, equivalendo a aproximadamente 29% deste grupo. Nenhum paciente do grupo probiótico apresentou infecção por *Candida Glabrata* em comparação ao grupo placebo que apresentou 36% dos pacientes com essa infecção. Nesse estudo, há ausência de

Sepse fúngica em aproximadamente 59% no grupo de probióticos em comparação com ausência de Sepse fúngica em 25% no grupo placebo. Em relação aos sintomas gastrointestinais como distensão abdominal aproximadamente 38% dos pacientes no grupo controle apresentaram tal manifestação em comparação a 10,7% no grupo dos probióticos. Os demais sintomas avaliados, como vômito e diarreia, não houve diferenças significativas entre os grupos.

*Manzoni et al.*<sup>26</sup> avaliaram como desfecho primário a eficácia do uso de probióticos na incidência da colonização fúngica entérica. Dos 80 neonatos acompanhados durante 6 semanas, 39 receberam *Lactobacillus casei subspecies rhamnosus* (LGG) misturado com leite humano (grupo probiótico) e 41 receberam apenas leite humano (grupo controle). A incidência da colonização gastrointestinal foi de 23% (9 de 39 neonatos) no grupo probiótico em relação 48,8% a (20 de 41 neonatos) pacientes no grupo controle.

*Jacobs et al.*<sup>5</sup> investigaram a relação entre a dismotilidade intestinal e o uso de inibidor de bomba de prótons (IBPs) e o crescimento anormal de bactérias (SIBO), fungos (SIFO) e ambos (SIBO/SIFO) em pacientes com sintomas gastrointestinais idiopáticos. Ao analisar como ponto de corte  $10^3$  unidades de colônia (CFU), dos 32 pacientes com SIFO, treze (78,1%) tinham dismotilidade gastrointestinal e 7 (21,9%) usavam IBPs com valor de  $p < 0.05$  quando comparado ao grupo que não tinha supercrescimento fúngico e/ou bacteriano. A prevalência de crescimento anormal fungos e/ou bactérias foi de 80% nos pacientes com dismotilidade quando comparados 50% aos pacientes com motilidade normal ( $p = 0,0003$ ). Já para uso de IBPs, o crescimento foi observado em 80% dos pacientes em uso da medicação, comparado aos 60% pacientes que não faziam uso ( $p = 0,0063$ ).

No estudo *Rao et al.*<sup>9</sup> analisaram a relação entre colectomia e a proliferação de fungos e bactérias no intestino em pacientes com sintomas gastrointestinais de natureza idiopática. A prevalência de SIFO associado a SIBO é de 24% no grupo de pacientes colectomizados em comparação com 8% no grupo controle ( $p = 0,017$ ). Dor abdominal e diarreia foram os sintomas gastrointestinais com maior diferença significativa entre o grupo de colectomia e o grupo controle (Tabela 4).

**Tabela 3.** Resumo dos ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de probióticos na síndrome fúngica no trato gastrointestinal.

Estudos	País	Desenho do estudo	Colonização fúngica no grupo probióticos	Colonização fúngica no grupo controle	Valor de P
Kumar et al, 2013	Índia	Ensaio Clínico Randomizado	31,4%	50%	0.02
Roy et al, 2014	Índia	Ensaio Clínico Randomizado	12,5%	28,6%	0.001
Manzoni et al, 2006	Itália	Ensaio Clínico Randomizado	23,1%	48,8%	0.01

Autor	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Fatores de risco	SIFO	Controle
1 Satish S. C. Rao et al, 2018	Coorte Prospectiva	N = 100	Colectomia	24%	8%
2 C. Jacobs et al, 2013	Coorte Prospectiva	N = 150	Dismotilidade do TGI Inibidor de bomba de prótons	78,1% 53,1%	21,9% 47,9

**Tabela 4.** Análise dos fatores de risco com o crescimento fúngico no intestino

## 6. DISCUSSÃO

Como já bem estabelecido na literatura, a *Candida spp* é um fungo que pertence a flora natural humana vivendo, na maioria dos casos, uma relação comensal. Contudo, caso haja uma alteração na composição da microbiota intestinal, ou alguma deficiência imune no hospedeiro, a *Candida* é exposta a uma oportunidade de se proliferar<sup>30</sup>. Apesar disso, existem alguns estudos recentes que indicam que o crescimento fúngico não fisiológico pode ocorrer em indivíduos saudáveis e imunocompetentes<sup>4</sup>. Outros estudos descrevem a virulência da infecção fúngica por candida em 2 níveis: superficial, atingindo pele, mucosa e epitélio, e invasiva, penetrando por tecidos profundos que podem se disseminar do sangue para qualquer órgão<sup>13,30</sup>.

Os sintomas mais comuns descritos na síndrome fúngica são dor abdominal, diarreia, náuseas, indigestão e eructação. Em um estudo, os autores notaram que era comum a colonização fúngica em pacientes com sintomas gastrointestinais<sup>3</sup>. Outro estudo observou pacientes com diarreia e dor abdominal, identificando crescimento fúngico nas amostras<sup>18</sup>. Apesar destes dados, os sintomas de Síndrome Fúngica não puderam ser descritos nessa revisão, visto que, os sintomas referidos foram considerados preditores ruins para o crescimento fúngico por razão da sua inespecificidade. Tal fato possivelmente decorre da relação comensal do fungo com o indivíduo que muitas vezes está relacionada com quadros assintomáticos, além da variedade de fatores que podem estar envolvidos na patogênese<sup>4,13</sup>. Ainda é provável que o ponto de partida da síndrome fúngica seja a disbiose intestinal, todavia os sintomas clínicos relatados não confirmam se esses sintomas achados são decorrentes do crescimento fúngico exagerado ou da proliferação de outras espécies bacterianas que também caracterizam a disbiose.

Qualquer alteração que causa danos a mucosa intestinal com ativação do processo inflamatório pode aumentar o crescimento fúngico, aumentando a permeabilidade intestinal e predispondo o deslocamento de toxinas, vírus, bactérias e fatores inflamatórios através dos vasos sanguíneos para todo o corpo, causando uma sobrecarga imune. Nos indivíduos imunocompetentes essa sobrecarga não é tão evidente e a proliferação fúngica é combatida de forma mais efetiva. Entretanto a *C. albicans* e outras espécies fúngicas são organismos oportunistas, os indivíduos que possuem sistema imunológico deficiente não conseguem desenfrear a reprodução fúngica, e os fungos começam a se tornar patogênicos<sup>3,30</sup>. Além disso, o excesso de

fungos pode causar diminuição da absorção de nutrientes no organismo que causam um déficit nutricional com conseqüente reforço a supressão imune<sup>3</sup>.

Os fatores de risco importantes para a colonização fúngica no intestino apresentados pelos estudos de coorte foram: imunossupressão (indivíduos que vivem com HIV, câncer e em uso de corticoides), uso excessivo de antibióticos, inibidores de bomba de prótons (IBPs) e *diabetes mellitus*. No caso do uso dos IBPs, o risco resulta da diminuição da acidez estomacal que funciona como uma proteção contra microrganismos como fungos e bactérias<sup>5</sup>.

Jacobs et al<sup>5</sup>. demonstraram que pacientes com anormalidades na motilidade intestinal tem maior predisposição a desenvolver disbiose intestinal e por esse motivo há maior risco de crescimento fúngico intestinal. O aumento dessa probabilidade, possivelmente, advém do fato de que alterando a organização motora do intestino, o microbioma regional também é alterado, favorecendo a disbiose. Pacientes colectomizados também foram considerados com maior risco para o crescimento fúngico anormal, possivelmente porque, a válvula ileocecal funciona como uma barreira protetora do fluxo colônico para o intestino delgado e uma vez feita a anastomose do íleo com o cólon há o maior risco de migração das bactérias e fungos do cólon, favorecendo o desenvolvimento da disbiose<sup>12</sup>.

Os estudos evidenciaram que o diagnóstico de síndrome fúngica é de exclusão, ele deve ser confirmado por cultura de aspirado do intestino delgado após um estudo clínico exaustivo e nenhum diagnóstico consolidado. Por se tratar de um exame invasivo e com alta probabilidade de contaminação da amostra não deve ser recomendado de rotina<sup>18,20</sup>. *Herman et al*<sup>31</sup>. apontaram como alternativa diagnóstica a dosagem de D-arabinitol – metabólito produzido pela *Candida spp.* - na urina para prever o crescimento fúngico em crianças autistas. Entretanto, devido a sua aplicação clínica ser restrita, o D-arabinitol ainda é um exame de uso limitado<sup>32</sup>.

Os ensaios clínicos selecionados demonstraram melhora clínica e laboratorial em pacientes com infecções fúngicas disseminadas tratados com o uso de probióticos comparado com pacientes tratados com placebo. Possivelmente, isso decorre do fato de que ao melhorar a microbiota intestinal, toda a cascata desregulada do eixo cérebro intestino causada pela disbiose intestinal é equilibrada pelos microrganismos incluídos nos probióticos<sup>30</sup>. Sob essa perspectiva, um estudo in vitro demonstrou que existe uma

pequena molécula produzida pelos *Lactobacillus sp.* que bloqueia a formação de hifas da *C. albicans*, além de dificultar a formação do biofilme micótico, um importante fator de virulência<sup>29</sup>. O restabelecimento da simbiose no intestino propicia uma diminuição da proliferação de fungos e suas toxinas, o que promove um retorno da permeabilidade da mucosa intestinal para condições fisiológicas, nas quais os enterócitos se encontram justapostos, conferindo uma maior proteção dos indivíduos ao supercrescimento fúngico<sup>1</sup>. Entretanto, apesar de promissor, o tratamento com probióticos ainda precisa de mais elementos que possam estabelecer a recomendação de seu uso. Nesta revisão, não houve estudos que abrangeram o uso dos derivados azólicos para síndrome fúngica. Apesar disto, existem alguns estudos que relataram que indivíduos com diarreia após uso de antimicrobianos respondem bem a terapia antifúngica oral<sup>18</sup>.

Como limitante para essa revisão, destaca-se a pequena quantidade de estudos a respeito da síndrome fúngica, advindo dos selecionados desenhos de estudo, com exclusão de relato de casos e revisões que são a base literária dessa síndrome. Esse contexto, expressa a necessidade de novas pesquisas com alto nível de evidência como ensaios clínicos randomizados e estudo de caso controle que fortifiquem o conhecimento sobre essa síndrome que ainda possui limitado grau de informação.

A partir da análise dos estudos é possível constatar a importância da síndrome fúngica, principalmente em indivíduos que possuam sintomas gastrointestinais sem explicação ou causa aparente. Tal patologia ainda necessita de mais estudos que validem seu cenário no diagnóstico diferencial de outras patologias intestinais ou extra intestinais. No cenário atual, é escassa a literatura em relação a sintomas de infecção fúngica extra intestinal e, por isso, muitos destes sintomas podem passar despercebidos, não fazendo conexão com a síndrome, exprimindo, assim, uma perda desses diagnósticos. Como até recentemente a síndrome fúngica não era conhecida, o desenvolvimento de mais estudos controlados com boa qualidade metodológica é essencial para legitimar a síndrome fúngica como uma patologia de maior relevância.

## 7. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que o uso de probióticos diminuiu a colonização fúngica nos pacientes com disbiose intestinal em todos os ensaios clínicos randomizados. Não houve estudos que abrangeram o uso dos derivados azólicos para síndrome fúngica.

Os fatores de riscos associados a síndrome fúngica são imunossupressão, uso de antibióticos e inibidores de bomba de prótons (IBPs), pacientes colectomizados e com motilidade intestinal anormal. Outros fatores de risco não puderam ser comprovados a partir dessa revisão.

O mecanismo fisiopatológico principal para desenvolvimento da síndrome fúngica é a disbiose intestinal com desregulação do eixo-cérebro-intestino associada a aumento da permeabilidade intestinal e disfunção imune. Ainda assim, mecanismo fisiopatológico não é completamente conhecido e outros estudos são necessários para complementar toda a cadeia de eventos que precede a síndrome.

Os sintomas da síndrome fúngica são sintomas gastrointestinais, contudo são inespecíficos e este trabalho não encontrou evidência suficiente para determinar suas manifestações clínicas.

O diagnóstico de síndrome fúngica é de exclusão e o método diagnóstico mais fidedigno é a cultura do intestino delgado. São necessários estudos mais direcionados aos métodos que possam identificar a síndrome fúngica de maneira mais precisa.

## 8. REFERÊNCIAS

1. MARESE, A. C. M. et al. Principais Mecanismos Que Correlacionam a Microbiota Intestinal Com a Patogênese Da Depressão. *Fag Journal of Health (Fjh)*, v. 1, n. 3, p. 232–239, 2019.
2. VIEIRA, G. C.; CASTRO, F. F. DOS S. Aspectos fisiopatológicos da disbiose intestinal em estudantes de uma instituição de ensino privada do Distrito Federal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 1, p. e5249, 2021
3. SINGH, R.; MULLIN, G. E. A wasting syndrome and malnutrition caused by small intestine fungal overgrowth: Case report and review of the literature. *Integrative Medicine (Boulder)*, v. 16, n. 3, p. 48–51, 2017.
4. WEI, L. et al. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*, v. 5, n. 9, p.976–987, 2021
5. C. Jacobs, E. Coss Adame, A Attaluri JV& SSCR. *Dysmotility and proton pump inhibitor*. 2013.
6. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018;87:161-190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30342711.
7. ZUIN, Beatriz Mascarenhas. Indoxil sulfato urinário (Indican) em crianças e adolescentes com doença falciforme: avaliação de disbiose intestinal e fatores associados. 2019. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2019
8. ERDOGAN, A.; RAO, S. S. C. Small Intestinal Fungal Overgrowth. *Current Gastroenterology Reports*, v. 17, n. 4, p. 1–7, 2015.
9. RAO, S. S. C. et al. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clinical and Translational Gastroenterology*, v. 9, n. 4, 2018.
10. CARABOTTI, M. et al. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, v. 28, n. 2, p. 203–209, 2015.
11. AHERN, P. P.; MALOY, K. J. Understanding immune–microbiota interactions in the intestine. *Immunology*, v. 159, n. 1, p. 4–14, 2020.

12. LORA V. HOOPER, DAN R. LITTMAN, AND A. J. M. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, v. 336, n. 6086, p. 1268–1273, 2012.
13. FERREIRA, G. S. Disbiose Intestinal : Aplicabilidade Dos Prebióticos E Dos Probióticos Na Recuperação E Manutenção Da Disbiose Intestinal : Aplicabilidade Dos Prebióticos E Dos Probióticos Na Recuperação E Manutenção Da. *Centro Universitário Luterano de Palmas*, v. 3607, n. 202, p. 33, 2014.
14. WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, 2017.
15. ALVES, M. Infecções fúngicas da pele em transplantados renais. p. 31, 2015.
16. CHRISTENSSON, B.; SIGMUNDSDOTTIR, G.; LARSSON, L. D-arabinitol - A marker for invasive candidiasis *Medical Mycology*, 1999.
17. MENDELSON, M. Fungal Infections in the Immunocompromised Host. *MICROBIOLOGY TODAY*, v. 95, n. SUPPL. 1, p. 153–158, 2000.
18. ZHANG, M. et al. Antifungal activity of immunosuppressants used alone or in combination with fluconazole. *Journal of Applied Microbiology*, v. 126, n. 5, p. 1304–1317, 2019.
19. MARIANO, P. K.; FIORAVANTI, M. C. S. Nutrição e Função Imune. p. 53, 2011.
20. ALMEIDA, LUCIANA BARROS; MARINHO, CÉLIA BASTOS; SOUZA, CRISTIANE DA SILVA; CHEIB, V. B. P. Disbiose Intestinal. *Rev. bras. nutr. clín.*, v. 24, n. 1, p. 58–65, 2009.
21. MORAES, FERNANDA P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. v. 3, n. 2, p. 109–122, 2006.
22. MELFA, G. V. Carotenóides Em Alimentos. 2010.
23. SCHULZE, J.; SONNENBORN, U. Übersichtsarbeit: Pilze im Darm - Von kommensalen untermietern zu infektiions - erregern. *Deutsches Arzteblatt*, v. 106, n. 51–52, p. 837–842, 2009.

24. Kane JG, Chretien JH, Garagusi VF. Diarrhoea caused by *Candida*. *Lancet*. 1976 Feb 14;1(7955):335-36. doi: 10.1016/s0140-6736(76)90087-8. PMID: 54741.
25. Kumar S, Bansal A, Chakrabarti A, Singhi S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of *Candida* colonization in a PICU—a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2013;41(2):565–72.
26. Manzoni P, Mostert H, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhannosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: A randomized study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1735–42.
27. Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, Ghosh P, Chakraborty S. Role of enteric supplementation of Probiotics on late-onset sepsis by *Candida* species in preterm low birth weight neonates: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *N Am J Med Sci*. 2014;6(1):50–7.
28. Stevens J, Steinmeyer S, Bonfield M, et al. The balance between protective and pathogenic immune responses to pneumonia in the neonatal lung is enforced by gut microbiota. *Science Translational Medicine*. 2022 Jun;14(649):eabl3981. DOI: 10.1126/scitranslmed.abl3981. PMID: 35704600; PMCID: PMC10032669.
29. MacAlpine J, Daniel-Ivad M, Liu Z, Yano J, Revie NM, Todd RT, et al. A small molecule produced by *Lactobacillus* species blocks *Candida albicans* filamentation by inhibiting a DYRK1-family kinase. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–16.
30. Murzyn A, Krasowska A, Stefanowicz P, Dziadkowiec D, Łukaszewicz M. Capric acid secreted by *S. boulardii* inhibits *C. albicans* filamentous growth, adhesion and biofilm formation. *PLoS One*. 2010;5(8):2–8.
31. Herman A, Herman AP. Could *Candida* Overgrowth Be Involved in the Pathophysiology of Autism? *J Clin Med*. 2022;11(2).
32. Maria G, Del B. Identificação de cinco espécies de *Candida* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e por hemoculturas em pacientes pediátricos com risco para candidemia. 2008;