



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
(UNI E MULTIPROFISSIONAL)



LAURA ANÁLIA SILVA DE MESQUITA

**PROBIÓTICOS NO MANEJO DA DIARREIA EM PACIENTES EM ESTADO
CRÍTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

UBERLÂNDIA

2019

LAURA ANÁLIA SILVA DE MESQUITA

**PROBIÓTICOS NO MANEJO DA DIARREIA EM PACIENTES EM ESTADO
CRÍTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) apresentado ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (Uni e Multiprofissional) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (PRAPS/FAMED/UFU), como requisito parcial para obtenção do título de especialização *lato sensu* em Atenção ao Paciente em Estado Crítico (APEC).

Orientadora: Ma. Fernanda Godoi Melo.

UBERLÂNDIA

2019

**PROBIÓTICOS NO MANEJO DA DIARREIA EM PACIENTES EM ESTADO
CRÍTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Título alternativo: Probiotics in the management of diarrhea in patients in a critical state: a
systematic review

Running title: Probióticos no manejo da diarreia em pacientes em estado crítico.

Laura Anália Silva de Mesquita^a

Fernanda Godoi Melo^b

^a Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (Uni e Multiprofissional), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, Brasil.

^b Serviço de Nutrição e Dietética, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, Brasil.

Autor para correspondência:

Fernanda Godoi Melo

Avenida Pará, 1720, Umuarama, Uberlândia-MG, Brasil. CEP: 38405-320. Telefone: (34)

3218-2284. E-mail: ferngmelo@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar e resumir as evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia do uso dos probióticos no manejo da diarreia em pacientes criticamente enfermos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de artigos científicos escritos em inglês e publicados até abril de 2017 nos bancos de dados PubMed e LILACS. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “*probiotics*”, “*diarrhea/diarrhoea*”, “*critically ill patient*” e “*intensive care unit*”.

Resultados: Foram selecionados seis ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo quatro trabalhos completos e os demais estudos piloto. Ao agrupá-los e analisá-los, observou-se uma tendência para a redução da incidência de diarreia nos grupos que receberam probióticos. Contudo, discrepâncias entre as publicações envolvendo a espécie ou cepa probiótica utilizada, a formulação (única ou multiespécies), a quantidade e o período de tratamento, bem como as diferenças clínicas entre os próprios pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), inviabilizaram quaisquer inferências que poderiam ser feitas a partir dos resultados. **Conclusão:** Ainda não é consenso o uso de probióticos em pacientes criticamente enfermos para o manejo da diarreia de qualquer etiologia. A heterogeneidade dos estudos compromete recomendações clínicas fortes e evidencia a necessidade de investigações mais precisas e de melhor qualidade para avaliar o efeito promissor dessa aplicação.

Descritores: probióticos; diarreia; paciente em estado crítico; unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and summarize the available evidence in the literature on the efficacy of probiotics in the management of diarrhea in critically ill patients. **Methods:** This is a systematic review of scientific articles written in English and published until April 2017 in the PubMed and LILACS databases. The descriptors used for the research were "*probiotics*", "*diarrhea / diarrhoea*", "*critically ill patient*" and "*intensive care unit*". **Results:** Six randomized controlled trials (RCTs) were selected, with four complete studies and the other pilot studies. By grouping and analyzing them, there was a trend towards reducing the incidence of diarrhea in the groups that received probiotics. However, discrepancies between publications involving the species or probiotic strain used, the formulation (single or multispecies), the amount and the period of treatment, as well as the clinical differences between the patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), made any inferences that could be drawn from the results. **Conclusion:** The use of probiotics in critically ill patients for the management of diarrhea of any etiology is not yet agreed. The heterogeneity of the studies compromises strong clinical recommendations and evidences the need for more accurate and better quality investigations to evaluate the promising effect of this application.

Keywords: probiotics; diarrhea/diarrhoea; critically ill patient; intensive care unit.

INTRODUÇÃO

A diarreia é um problema comum em pacientes hospitalizados e pode estar presente entre 2% e 95% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), recebendo nutrição enteral (NE).^(1, 2) A variabilidade na incidência de diarreia em doentes graves, por vezes, está relacionada com inconsistências nas definições e nas aplicações clínicas dessas definições. Assim, sua prevalência pode depender do conceito utilizado em cada estudo.^(3, 4)

Existem muitos conceitos diferentes de diarreia na literatura, sendo usualmente considerada como três ou mais episódios de fezes amolecidas ou líquidas dentro de um período de 24 horas,⁽⁵⁾ ou eliminação superior a 250 g ou 300 ml de fezes líquidas por dia.⁽⁶⁾ Embora comum, pode desencadear complicações graves como desidratação, perda de eletrólitos, desnutrição, lesões de pele, risco de contaminação fecal de feridas e infecção.^(2, 6)

A etiologia da diarreia em pacientes recebendo NE vem sendo implicada a múltiplas causas, incluindo: medicamentos (antibiótico, procinético, anti-inflamatório, laxante, quimioterápico, entre outros); enteropatógenos (infecção por *Clostridium difficile*), fórmulas enterais (composição, osmolaridade, sistema e via de administração, contaminação, entre outros), baixos níveis séricos de albumina e alterações na microbiota intestinal.^(2, 7)

Sabe-se que o trato gastrointestinal (TGI) humano contém milhões de bactérias que são fortemente influenciadas pelo estado geral de saúde do hospedeiro.⁽⁸⁾ Em indivíduos considerados saudáveis é observada uma microbiota estável. Por sua vez, o paciente em estado crítico pode apresentar alterações nesse ecossistema, pois, muitas de suas características clínicas como hipotensão, diminuição da motilidade intestinal, aumento dos níveis séricos de hormônios do estresse, uso prolongado de medicamentos e ingestão inadequada de nutrientes, influenciam a composição e o fenótipo das bactérias intestinais favorecendo a ação de patógenos oportunistas e levando a uma condição de “disbiose

intestinal”.^(9, 10) No doente grave é observada uma redução acentuada de *Bifidobactérias* e de *Lactobacillus* endógenos, ao passo que, microrganismos potencialmente patogênicos e oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa* aumentam exponencialmente.^(10, 11)

Entre inúmeras espécies de microorganismos que habitam o TGI humano, algumas foram classificadas como probióticos. O termo “probiótico” foi concebido em 1965 por Lilly e Stillwell para descrever substâncias produzidas por um microorganismo, que estimulam o crescimento de outro.⁽¹²⁾ Adiante, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), definiram probióticos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício para a saúde do hospedeiro.⁽¹³⁾

Sob a perspectiva de preservar ou melhorar o funcionamento intestinal, a utilização de probióticos tem sido investigada, inclusive em pacientes em estado crítico. Atualmente, as estratégias para o manejo da diarreia incluem a reidratação, reposição de eletrólitos, medicamentos antidiarreicos e a não interrupção da NE.^(1, 14) Entretanto, uma conduta rotineira na prática clínica é a redução ou mesmo suspensão da NE, inclusive em UTI, com conseqüente suporte nutricional inadequado a um paciente, muitas vezes, inflamado e em intenso catabolismo, o que contribui para o desenvolvimento ou agravamento da desnutrição, bem como para o desequilíbrio da microbiota intestinal.⁽¹⁵⁾ Por isso, de forma adicional aos tratamentos já apresentados, o uso dos probióticos, cujos efeitos são promissores no controle da incidência e gravidade da diarreia por diversas etiologias em populações predominantemente saudáveis, também tem sido pesquisado no ambiente hospitalar.

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar e resumir ponderadamente as evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia do uso dos probióticos no manejo da diarreia em pacientes criticamente enfermos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, uma forma de investigação apoiada em uma questão de pesquisa claramente formulada a fim de identificar, selecionar, avaliar e sintetizar evidências científicas consistentes. As revisões sistemáticas possuem como fonte de dados os estudos primários ou originais, aqueles que descrevem os resultados das pesquisas em primeira mão, sendo mais frequentes os ensaios clínicos randomizados (ECR).⁽¹⁶⁾

Para a construção desta revisão sistemática, foram empregadas as seguintes etapas: questionamento, busca na literatura, categorização e avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação de síntese das informações.⁽¹⁷⁾

A questão de pesquisa do presente estudo foi identificada com a aplicação da estratégia PICO (acrônimo para “*patient*”, “*intervention*”, “*comparison*” e “*outcomes*”), instrumento utilizado para construir questões de pesquisa de naturezas diversas possibilitando a partir disso, uma busca bibliográfica com maiores evidências.⁽¹⁸⁾ Assim, para esta revisão sistemática a questão de pesquisa delimitada foi: existem evidências na literatura de que probióticos podem ser utilizados para controle da diarreia em pacientes em estado crítico?

Os elementos da estratégia PICO utilizados para delimitação da questão de pesquisa desta revisão sistemática são apresentados na Figura 1:

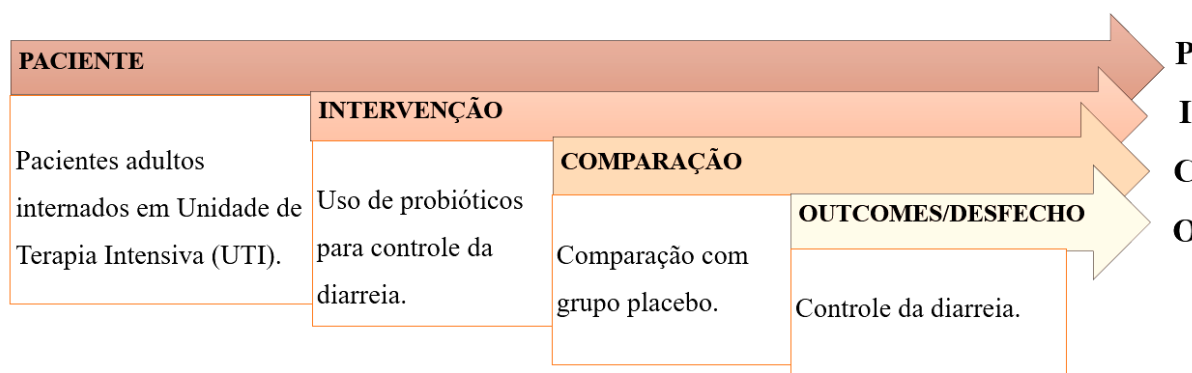


Figura 1. Descrição da estratégia PICO.

Foram consultados os bancos de dados “US National Library of Medicine National Institutes of Health” (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para identificação de estudos escritos em inglês e publicados até abril de 2017. A pesquisa incorporou combinações dos seguintes descritores: “probiotics”, “diarrhea/diarrhoea”, “critically ill patient” e “intensive care unit”.

Para serem inseridos nesta revisão sistemática, os estudos deveriam obedecer aos seguintes critérios de inclusão: i) desenho do estudo: ECR; ii) população: pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, internados em UTI; iii) intervenção: probióticos em comparação a placebo; e iv) desfecho: diarreia de qualquer etiologia, vista como desfecho primário ou secundário, adicionado ou não de outros resultados clínicos importantes.

Os títulos e resumos de artigos científicos foram avaliados e a revisão do texto completo ocorreu em duplicata, de maneira independente, sendo as diferenças resolvidas por consenso. A seleção obedeceu aos critérios de elegibilidade descritos acima, a avaliação, coleta e síntese dos dados incorporou informações sobre as características do estudo, população, tipo de intervenção e principais achados clínicos.

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 47 estudos, desses foram excluídos 18 (38,3%) por serem artigos de revisão, 10 (21,3%) por serem pesquisas cujo desfecho não estava relacionado à diarreia, 9 (19,2%) por estudarem uma população diferente da exigida por esta revisão, 2 (4,2%) por utilizarem simbióticos e 2 (4,2%) por se tratarem de relatos de caso.

Ao final, apenas 6 artigos (12,8%) foram selecionados, o fluxograma que descreve a busca na literatura é apontado na Figura 2, enquanto que o resumo dos principais resultados encontrados é apresentado nos Quadros 1 e 2.

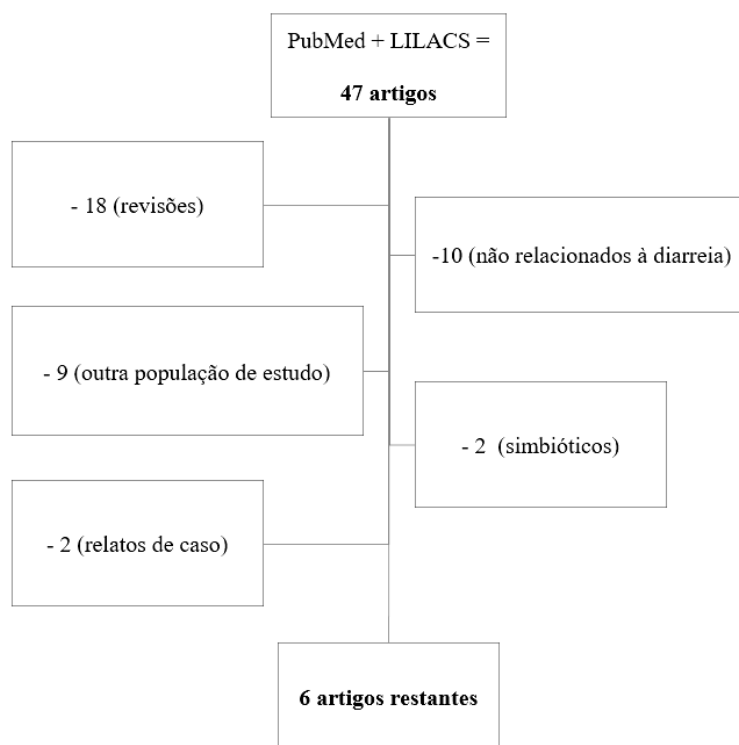


Figura 2. Desenho esquemático da busca na literatura.

O estudo que apresentou resultados mais promissores foi o desenvolvido por Bleichner e colaboradores. ⁽¹⁹⁾ Trata-se de um ensaio prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 11 UTIs. Participaram da pesquisa 128 pacientes, os quais foram alocados em grupo tratamento (n = 64) e grupo controle (n = 64). Foi ministrado 500 mg de *Saccharomyces boulardii* quatro vezes ao dia, durante 21 dias ou até a interrupção da NE. Todos os pacientes receberam uma dieta com proteína intacta, sem fibra ou lactose. A frequência de diarreia foi expressa como a porcentagem de dias em que o paciente apresentou o problema. No estudo, foram consideradas duas definições para diarreia. A primeira obedeceu ao escore proposto por Hart & Dobb, ⁽²⁰⁾ em que após uma avaliação semiquantitativa do volume e uma avaliação qualitativa da consistência das fezes, a diarreia foi determinada por uma pontuação ≥ 12 em um período de 24 horas. Seguindo essa definição, os autores encontraram uma porcentagem menor de dias com diarreia em pacientes

que receberam o probiótico (14,2%) quando comparado com o grupo placebo (18,9%), ($p = 0,0069$). O segundo conceito utilizado para diarreia foi a ocorrência de três ou mais episódios de fezes não formadas por dia. E baseado nesse conceito, a porcentagem de dias com diarreia também foi menor no grupo tratamento (7,7%) em relação ao controle (12,7%), ($p < 0,01$).

Em um estudo menor, elaborado por Frohmader e colaboradores ⁽⁷⁾ também foram demonstrados resultados favoráveis quanto ao uso de probióticos em pacientes em estado crítico. O estudo piloto, unicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo contou com a participação de 45 pacientes, distribuídos em grupo intervenção ($n = 20$) e grupo placebo ($n = 25$). O probiótico multiespécies VSL#3 (>10 a $>100 \times 10^9/g$) foi ministrado duas vezes ao dia por uma média de $11,9 (\pm 5,6)$ dias. Todos receberam NE com fórmula padrão. Os pesquisadores avaliaram a ocorrência de fezes líquidas e fezes líquidas combinadas com fezes não formadas, sendo a frequência o número de episódios por paciente por dia. Houve uma redução significativa ($p = 0,03$) na frequência de fezes líquidas no grupo intervenção ($0,53 \pm 0,54$) em relação ao grupo placebo ($1,05 \pm 1,08$) e uma redução, porém não significativa ($p = 0,08$), na frequência de fezes líquidas combinadas com fezes não formadas, ($0,96 \pm 0,79$) e ($1,48 \pm 1,23$), respectivamente.

Outro estudo piloto, unicêntrico, duplo cego, aleatorizado e controlado por placebo, concebido por Alberda e colaboradores, ⁽²¹⁾ também apresentou o resultado da utilização do probiótico multiespécies VSL#3 (9×10^{11} bactérias) na ocorrência de diarreia em pacientes de UTI. No total, foram incluídos 28 pacientes adultos que recebiam NE com fórmula polimérica acrescida de fibras (solúveis e insolúveis). Os pacientes foram randomizados em três grupos: bactérias viáveis ($n = 10$), bactérias não viáveis ($n = 9$) e controle ($n = 9$). Os episódios de diarreia foram acompanhados diariamente pela escala de Hart & Dobb. ⁽²⁰⁾ A incidência de diarreia foi calculada pelo número de dias com pontuação ≥ 12 , dividido pelo número de dias em que os pacientes receberam tratamento e NE. Após tratamento com o probiótico

multiespécies VSL#3 por sete dias consecutivos, duas vezes ao dia, os doentes que receberam probióticos viáveis tiveram uma incidência de diarreia de 14%, os que receberam probióticos não viáveis 12% e o grupo placebo 23%. A administração de probióticos viáveis e não viáveis diminuiu a incidência de diarreia, entretanto, sem significância ($p = 0,065$).

Ainda nessa linha, Morrow, Kollef & Casale⁽²²⁾ utilizando uma fórmula probiótica diferente dos três estudos citados acima encontraram efeitos positivos quanto ao uso de probióticos em pacientes criticamente enfermos. No estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 138 pacientes foram separados em grupo tratamento ($n = 68$) e grupo controle ($n = 70$). A intervenção consistiu na administração de *Lactobacillus rhamnosus GG* (10^9 UFC) duas vezes ao dia, sendo uma vez aplicado na orofaringe e a outra vez por sonda nasogástrica. Todos os pacientes receberam NE com fórmula padrão. Os pacientes que apresentaram diarreia, ou seja, três ou mais episódios de fezes não formadas em 24 horas, foram submetidos a um exame de citotoxina de *Clostridium difficile*. Diante de um resultado positivo, o paciente foi classificado com diarreia associada à *Clostridium difficile* (DACD). Frente a um resultado negativo, repetiu-se o ensaio em mais duas vezes a fim de minimizar a taxa de resultados falso-negativos. Paciente com diarreia e três ensaios negativos de citotoxina de *Clostridium difficile* foi classificado com “diarreia associada à UTI”, supostamente relacionada a alguma doença aguda, alterações na dieta e administração de antibióticos. Nessa pesquisa, conforme as duas categorizações, avaliou-se a incidência de diarreia por meio de porcentagem e a duração da diarreia em número de dias. Os pacientes que receberam probiótico apresentaram uma menor incidência de DACD em relação ao grupo placebo, 18,6% versus 5,8% ($p = 0,02$). Entretanto, a duração de DACD não foi diferente entre os grupos, 13,2 ($\pm 7,4$) dias versus 9,8 ($\pm 4,9$) dias, ($p = 0,39$). Já a incidência de “diarreia associada à UTI” foi comum entre o grupo tratamento (61,8%) e placebo (62,9%), (p

= 0,81). Contudo, a duração da mesma foi significativamente reduzida nos pacientes tratados com *Lactobacillus rhamnosus GG*, 4,1 (\pm 6,7) dias versus 5,9 (\pm 6,8) dias, ($p = 0,03$).

Em contrapartida aos desfechos benéficos até então encontrados e analisando a mesma espécie probiótica do estudo acima, Ferrie & Daley ⁽²³⁾ encontraram resultados menos favoráveis em pacientes com diarreia já estabelecida. Nesse estudo, foram incluídos pacientes que estavam na UTI e que apresentavam diarreia conforme a definição: na ausência de má absorção conhecida ou suspeita, os registros do paciente indicavam, em qualquer período de 24 horas, três ou mais episódios de fezes não formadas ou um volume maior que 200 mL de fezes líquidas. Os autores desenvolveram um estudo prospectivo, cego, randomizado e controlado por placebo com 27 pacientes, divididos em grupo intervenção ($n = 13$) e grupo controle ($n = 14$). Os participantes receberam NE com fórmula padrão, contendo 1cal/mL de fibra de aveia. Nesse experimento, utilizou-se uma combinação de inulina com o probiótico Culturelle (*Lactobacillus rhamnosus GG* 10^{10} UFC) a cada 12 horas durante sete dias consecutivos. Não foram observadas diferenças significantes quanto à duração e a gravidade da diarreia entre os grupos. Houve uma tendência para aumento da incidência de diarreia no grupo que recebeu o probiótico. A duração média da diarreia a partir do dia 1 do estudo foi de 3,83 (\pm 2,39) dias no grupo probiótico e de 2,56 (\pm 1,85) dias no grupo placebo ($p = 0,096$). O número médio de fezes não formadas por dia durante o período de 14 dias foi de 1,58 (\pm 0,88) no grupo probiótico e de 1,10 (\pm 0,79) no grupo placebo ($p = 0,150$).

Por fim, Barraund e colaboradores ⁽²⁴⁾ em um ensaio unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido em uma UTI, não constataram melhor desfecho na incidência de diarreia em pacientes que receberam um produto probiótico multiespécies. O estudo contou com a participação de 167 pacientes, os quais foram randomizados em grupo intervenção ($n = 87$) e grupo controle ($n = 80$). O tratamento consistiu na administração de 5 cápsulas de Eryphilus (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus*

acidophilus e Bifidobacterium bifidum), uma vez ao dia durante 28 dias, contendo cada uma 2×10^{10} UFC. Os pacientes receberam NE com fórmula padrão e a diarreia foi determinada por três episódios ou mais de fezes líquidas por dia. Houve uma incidência de diarreia em 90 dos 167 pacientes (53,4%), sendo a maioria ($n = 48$) pertencente ao grupo de tratamento (55,2%).

DISCUSSÃO

Das seis pesquisas encontradas, dois estudos maiores e um estudo piloto demonstraram redução estatisticamente significativa na frequência de fezes líquidas, ⁽⁷⁾ na porcentagem de dias com diarreia, ⁽¹⁹⁾ na duração de “diarreia associada à UTI” e na incidência de diarreia associada à *Clostridium difficile* (DACD), ⁽²²⁾ entre os pacientes que receberam alguma terapia probiótica. Em outro estudo piloto, houve uma tendência para a redução da incidência de diarreia em pacientes que receberam uma formulação probiótica com microrganismos intactos e com DNA bacteriano, em relação ao grupo placebo. ⁽²¹⁾

Apesar do número limitado de estudos, a maioria deles evidenciou um efeito positivo do tratamento com probióticos na ocorrência e/ou na duração da diarreia. ^(7, 19, 21, 22) Isso sugere que os probióticos podem ser benéficos no tratamento da diarreia em pacientes criticamente enfermos. Todavia, são necessários mais estudos, com um melhor delineamento e precisão para apoiar essas evidências. Além disso, há uma série de questões inerentes aos estudos que dificultam inferências seguras a partir dos resultados encontrados.

Possivelmente, a primeira questão esteja relacionada com o conceito de diarreia empregado em cada pesquisa. Uma revisão de literatura identificou trinta e três definições distintas para diarreia, utilizadas em estudos com pacientes que recebiam alimentação enteral por sonda. ⁽²⁵⁾ Contudo, em um ambiente de UTI muitas das definições são impraticáveis, e pode não ser possível classificar precisamente a frequência, a quantidade e a consistência das

fezes quando essas, por exemplo, são extrudidas contra uma superfície de colchão firme ou o conteúdo fluido das fezes é absorvido pela roupa de cama.⁽²⁶⁾ Na presente revisão houve discrepâncias entre os conceitos utilizados para diarreia. A diarreia foi identificada por uma determinada pontuação diária em um índice,^(19, 21) como o número médio de episódios de fezes líquidas por paciente por dia,⁽⁷⁾ como três ou mais episódios de fezes líquidas⁽²⁴⁾ ou de fezes não formadas^(19, 22, 23) em um período de 24 horas ou como um volume maior que 200 mL de fezes por dia.⁽²³⁾ A ausência de uma definição comum para diarreia entre os estudos pode continuar influenciando os resultados da investigação e a generalização dos achados.

Existem vários fatores relacionados com a etiologia da diarreia, incluindo a prescrição de antibióticos, colonização por enteropatógenos e outras múltiplas causas.⁽²⁷⁾ De acordo com Bliss et al.,⁽²⁸⁾ no ambiente hospitalar e de cuidados intensivos é bastante comum a utilização de antibióticos, sendo que 93% dos pacientes que recebem NE também fazem uso de ao menos um tipo de antibiótico. Em estudo desenvolvido por Souza & Jorge⁽²⁹⁾ com uma população de pacientes hospitalizados, foi identificado que as classes de antibióticos mais frequentemente relacionadas com a diarreia associada ao uso de antimicrobianos (DAA) foram os betalactâmicos (cefalosporinas e carbapenêmicos) e glicopeptídeos. Na presente revisão, Bleichner et al.⁽¹⁹⁾ constataram uma correlação significativa entre a frequência de diarreia e a quantidade de diferentes antibióticos administrados. Enquanto Frohmader et al.⁽⁷⁾ evidenciaram uma associação positiva entre a frequência de fezes não formadas e o uso de determinados antibióticos: betalactâmicos, clindamicina, macrolídeos e antifúngicos.

Outra causa importante é a colonização por enteropatógenos, especialmente o *Clostridium difficile*, uma bactéria anaeróbia gram-positiva, formadora de esporos. Esse enteropatógeno se estabelece no cólon e de acordo com alterações induzidas por antibióticos na microbiota previamente existente no indivíduo, pode se proliferar pelo TGI. O crescimento excessivo provoca secreção e extravasamento de fluidos, inflamação intestinal e danos à

barreira mucosa, ocasionando diarreia persistente, colite pseudomembranosa, megacólon tóxico, sepse e morte, em casos mais graves em que não há intervenção adequada.^(30, 31) De acordo com o estudo de Lawrence et al.,⁽³²⁾ a proporção de pacientes que desenvolvem diarreia associada à *Clostridium difficile* (DACD) é de 5% em UTI. Nesta revisão, no estudo desenvolvido por Morrow, Kollef & Casale⁽²²⁾ observou-se que o uso de probiótico foi eficaz na redução da ocorrência de diarreia em pacientes com DACD, entretanto, o mesmo não foi capaz de diminuir o tempo de permanência com o problema.

A microbiota do TGI dentre inúmeras funções, auxilia na manutenção da motilidade intestinal, na formação do volume e consistência das fezes. O uso de antibióticos, supressores do ácido gástrico e exposição a agentes patogênicos podem trazer perturbações a microbiota e ao funcionamento intestinal.⁽²⁶⁾ Ao passo que, preservar ou repor a microbiota previamente existente no indivíduo pode melhorar a função imunológica e antimicrobiana, reduzir a proliferação de microrganismos nocivos e colaborar para a reabsorção colônica de água e eletrólitos, estimulando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).⁽⁷⁾ No estudo piloto de Alberda et al.⁽²¹⁾ aqui apresentado, a maioria dos pacientes em estado crítico demonstrou uma diminuição significativa na permeabilidade do intestino delgado, contudo, não proveniente da terapia probiótica. Por outro lado, os que receberam probióticos viáveis exibiram um maior aumento de IgG e IgA em relação aos demais grupos.

A alimentação enteral é citada como fator de risco para diarreia.^(28, 33, 34, 35) Os supostos aspectos relacionados à ocorrência de diarreia incluiriam o uso de fórmulas enterais enriquecidas com fibras insolúveis, hiperosmolares e/ou contaminadas.^(33, 35) Em contrapartida, uma fórmula enteral sem fibras em pacientes em estado crítico pode ser contribuinte para diarreia.⁽³³⁾ Dos seis estudos encontrados, somente no trabalho de Bleichner et al.,⁽¹⁹⁾ a fórmula enteral e a formulação probiótica eram livres em suas composições de qualquer fibra alimentar ou substâncias com efeitos semelhantes. O ensaio em questão foi o

mais promissor desta revisão. Nos demais estudos, dois utilizaram dietas enterais contendo fibra alimentar ^(7, 21) e dois administraram formulações probióticas que incluíam substâncias semelhantes às fibras (inulina, fruto-oligossacarídeos). ^(22, 24) Apenas Ferrie & Daley, ⁽²³⁾ utilizaram fibras tanto na formulação enteral como na probiótica e nesse estudo, os resultados encontrados foram desfavoráveis para o tratamento com probióticos.

Outro ponto importante é a diversidade entre as espécies e cepas probióticas utilizadas, a fórmula (única ou multiespécies), a quantidade, a frequência e o período de tratamento dos estudos que comportam esta revisão. Entre os quatro ensaios que alcançaram um efeito positivo, ^(7, 19, 21, 22) dois estudos maiores apostaram em uma formulação de espécie única (*Saccharomyces boulardii* ¹⁹ e *Lactobacillus rhamnosus GG* ²²) e dois estudos pilotos utilizaram o mesmo produto multiespécies (*Bifidobacterium breve*, *longum* e *infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *plantarum*, *casei* e *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* ^{7, 21}). A frequência de administração destes probióticos variou de duas a quatro vezes por dia, a quantidade diária envolveu diferentes unidades de medida (2g / 20 a 200 x 10⁹g / 2 x 10⁹ a 18 x 10¹¹ UFC) e o período de tratamento oscilou entre sete e vinte e um dias.

Enquanto que para as duas pesquisas que encontraram efeitos negativos, ^(23, 24) no ensaio menor desenvolvido por Ferrie & Daley, utilizou-se uma única espécie probiótica (*Lactobacillus rhamnosus GG* ²³) e no estudo maior, de Barraud e colaboradores, usou-se de um produto probiótico multiespécies (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *casei* e *acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ²⁴). No primeiro foi aplicada uma dose diária de 2 x 10¹⁰ UFC fracionada em duas vezes, durante sete dias consecutivos. De outro modo, no segundo, administrou-se 10 x 10¹⁰ UFC diariamente e de uma única vez, por vinte e oito dias.

A grande disparidade entre os estudos revisados torna os seus resultados inviáveis para comparação. Somada as questões já apresentadas, embora as pesquisas tenham sido realizadas com uma população de pacientes criticamente enfermos é importante refletir sobre a

heterogeneidade dos sujeitos internados em UTI, com graus variáveis de complexidade (clínicos, cirúrgicos, neurológicos). Aliás, o organismo humano pode responder de forma muito distinta às doenças, aos tratamentos e às intervenções, o que dificulta a generalização dos achados para essa população tão específica e ao mesmo tempo com tantas singularidades.

Em adição, existem preocupações quanto à segurança dos probióticos, envolvendo principalmente um possível risco de fungemia, bacteremia, efeitos tóxicos ou metabólicos no TGI. ⁽³⁷⁾ Nesse seguimento, a Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde (AHRQ) catalogou informações sobre a quantidade, a qualidade e a natureza dos eventos adversos relacionados ao tratamento probiótico. Após revisar 622 estudos, a AHRQ encontrou que em estudos de casos, indivíduos com a saúde comprometida são mais propensos a experimentar eventos adversos. Entretanto, em ECRs com pacientes de média e alta complexidade, não houve de maneira significativa um maior risco de eventos adversos em comparação ao controle. Apesar do número imponente de publicações, essas informações eram mal documentadas pelos estudos, de forma que a literatura atual não está bem equipada para responder com confiança as indagações quanto a segurança de intervenções com probióticos. ⁽³⁸⁾ Nesta revisão, metade dos estudos não observou qualquer evento adverso atribuível à administração de probióticos, ^(19, 21, 22) em dois ensaios não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade entre os grupos ^(7, 23) e em um trabalho os probióticos foram associados a uma maior taxa de mortalidade em pacientes com sepse não grave. ⁽²⁴⁾

CONCLUSÃO

Conforme os resultados encontrados, ainda não é consenso o uso de probióticos em pacientes criticamente enfermos para o controle da diarreia de qualquer etiologia. Há um número limitado de publicações sobre o tema e as discrepâncias entre os estudos tornam as

evidências inconclusivas. Nesse sentido, é categórica a necessidade de condução de ensaios clínicos maiores, com um melhor delineamento e precisão para apurar a eficácia dos probióticos no manejo da diarreia em pacientes de UTI. Estes estudos poderiam se ater, por exemplo, em investigar espécies probióticas que já vêm apresentando resultados promissores na literatura, assim como um perfil semelhante de paciente grave e uma causa comum de diarreia, a fim de guiar recomendações mais claras, sólidas e específicas para tal quadro.

REFERÊNCIAS

1. Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27 (2): 152-159.
2. Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16 (5): 588-594.
3. Whelan K, Judd PA, Taylor MA. Defining and reporting diarrhoea during enteral tube feeding: do health care professionals agree? *J Hum Nutr Diet*. 2003; 16 (1): 21-26.
4. Wiesen P, Gossum AV, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12 (2): 149-154.
5. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. Geneva; 2005.
6. Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care*. 2007; 20 (1): 7-13.
7. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care*. 2010; 19 (3): 1-11.

8. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med*. 2012; 40 (12): 3290-3302.
9. Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, Cigada M, Corbella D, Ferrari S, Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008; 57 (8): 1007-1014.
10. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*. 2006; 60 (1): 126–133.
11. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol*. 2008; 83 (1): 461–466.
12. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965; 147 (3659): 747–748.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba; 2001.
14. Jack L, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Probiotics and diarrhoea management in enterally tube fed critically ill patients: what is the evidence? *Intensive Crit Care Nurs*. 2010; 26 (6): 314-326.
15. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159-211.

16. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23 (1): 183-184.
17. Sampaio RF, Mancine MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007; 11 (1): 83-89.
18. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007; 15 (3): 1-4.
19. Bleichner G, Bléhault H, Mentec H, Moysé D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 1997; 23 (5): 517-523.
20. Hart GK, Dobb GJ. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12 (1): 465-468.
21. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 816-823.
22. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (8): 1058-1064.
23. Ferrie S, Daley M. *Lactobacillus GG* as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35 (1): 43-49.
24. Barraud D, Blard C, Hein F, Marcon O, Cravoisy A, Nace L, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (9): 1540-1547.
25. Lebak KJ, Bliss DZ, Savik K, Patten-Marsh, KM. What's new on defining diarrhea in tube-feeding studies? *Clin Nurs Res*. 2003; 12 (2): 174-204.

26. Ferrie S. Managing diarrhea during enteral feeding in ICU. *Diet Nut Crit Care*. 2014; 1647-1658.
27. Whelan K. Enteral-tube-feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66 (3): 299-306.
28. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 1998; 129 (12): 1012-1019.
29. Souza DN, Jorge MT. The effect of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve* on antibiotic-associated diarrhea treatment: randomized double-blind clinical trial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45 (1): 112-116.
30. Zilberberg MD, Shorr AF. Preventing *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013; 29 (1): 11-18.
31. Urben LM, Wiedmar J, Boettcher E, Cavallazzi R, Martindale RG, McClave SA. Bugs or drugs: are probiotics safe for use in the critically ill? *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16 (7): 388-398.
32. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28 (2): 123-130.
33. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med*. 1999; 27 (8): 1447-1453.
34. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV et al. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23 (11): 653-659.

35. Luft, VC, Beghetto MG, Polanczyk CA, Mello ED. Fatores de risco para diarreia hospitalar. *Rev Bras Med.* 2008; 65 (3): 63-69.
36. Homann HH, Kemen M, Fuessenich C, Senkal M, Zumtobel V. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994; 18 (6): 486-490.
37. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (Suppl 2): S104-S111.
38. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, et al. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. Evidence Report/Technology Assessment N° 200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract N° 290-2007-10062-I.) AHRQ Publication N° 11-E007. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. Available at: www.ahrq.gov/clinic/tp/probiotictp.htm.

Quadro 1. Principais resultados de estudos relacionados com probióticos e diarreia em pacientes em estado crítico.

Autor	Ano	Amostra	Intervenção	Principais resultados relacionados à diarreia
Bleichner et al. ⁽¹⁹⁾	1997	N = 128	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<p>- Seguindo a primeira definição para diarreia, os pacientes que receberam probiótico apresentaram uma porcentagem de dias com diarreia significativamente menor ($p=0,0069$) em relação aos que receberam placebo, 14,2% e 18,9%, respectivamente;</p> <p>- Considerando a segunda definição para diarreia, os pacientes do grupo tratamento também apresentaram uma porcentagem de dias com diarreia significativamente menor ($p<0,01$) do que os pacientes do grupo placebo, 7,7% e 12,7%, respectivamente.</p>
Frohmdader et al. ⁽⁷⁾	2010	N = 45	VSL#3: <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	- Redução significativa ($p=0,03$) na frequência de fezes líquidas no grupo intervenção ($0,53 \pm 0,54$) em relação ao grupo placebo ($1,05 \pm 1,08$), e uma redução, porém não significativa ($p = 0,08$), na frequência de fezes líquidas combinadas com fezes não formadas, ($0,96 \pm 0,79$) e ($1,48 \pm 1,23$), respectivamente.
Alberda et al. ⁽²¹⁾	2007	N = 28	VSL#3: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespécie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> subespécie <i>thermophilus</i>	- Os doentes que receberam placebo tiveram uma incidência de diarreia de 23%, os que receberam probióticos viáveis 14% e os que receberam probióticos não viáveis 12%, contudo não houve significância estatística para o efeito ($p=0,065$).

Morrow, Kollef & Casale ⁽²²⁾	2010	N = 138	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	<p>- A incidência de diarreia não causada por <i>Clostridium difficile</i> (diarreia associada à UTI) foi comum entre os pacientes do grupo tratamento (42-61,8%) e placebo (44-62,9%), (p=0,81);</p> <p>- O número de dias com “diarreia associada à UTI” foi significativamente reduzido em pacientes tratados com o probiótico (4,1 dias; ± 6,7), em relação aos que não receberam o tratamento (5,9 dias; ± 6,8), (p=0,03);</p> <p>- Quanto à DACD, os doentes tratados com o probiótico apresentaram menor incidência do que os pertencentes ao grupo placebo (18,6 vs. 5,8%; p=0,02). Entretanto, o número de dias com diarreia não foi diferente entre os grupos (13,2 dias; ± 7,4) vs. (9,8 dias; ± 4,9), (p=0,39).</p>
Ferrie & Daley ⁽²³⁾	2011	N = 27	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	<p>- Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos quanto à duração ou a gravidade da diarreia. Houve tendência para aumento da incidência de diarreia no grupo probiótico;</p> <p>- A duração média da diarreia a partir do dia 1 do estudo foi de 3,83 (± 2,39) dias para o grupo probiótico e de 2,56 (± 1,85) dias para o grupo placebo (p=0,096). O número médio de fezes não formadas por dia durante o período de estudo de 14 dias foi de 1,58 (± 0,88) no grupo probiótico e de 1,10 (± 0,79) no grupo placebo (p=0,150).</p>
Barraund et al. ⁽²⁴⁾	2010	N = 167	Ergyphilus: <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i>	<p>- 90 (53,4%) pacientes desenvolveram diarreia, sendo 48 (55,2%) pertencentes ao grupo probiótico (n=87) e 42 (52,5%) ao grupo placebo (n=80).</p>

Nota: UTI – unidade de terapia intensiva e DACD – diarreia associada à *Clostridium difficile*.

Quadro 2. Outros resultados de estudos relacionados com probióticos e diarreia em pacientes em estado crítico.

Autor	Ano	Outros resultados relacionados à diarreia	Outros resultados não relacionados à diarreia
Bleichner et al. ⁽¹⁹⁾	1997	<ul style="list-style-type: none"> - No grupo controle após análise univariada 8 fatores de risco foram significativamente associados à diarreia: NPT prévia com suspensão da nutrição oral, desnutrição, hipoalbuminemia (<26g/L), presença de sepse, falência de órgãos, sítio infeccioso, febre ou hipotermia e uso de antibióticos. Houve correlação significativa entre a frequência de diarreia e o número de diferentes antibióticos administrados a cada paciente (p<0,01); - No grupo controle após análise multivariada 5 fatores de risco foram independentemente associados à ocorrência de diarreia: sítio infeccioso, hipoalbuminemia (<26g/L), febre ou hipotermia, desnutrição e NPT prévia. 	- Nenhum efeito adverso foi observado.
Frohman et al. ⁽⁷⁾	2010	<ul style="list-style-type: none"> - Associação positiva entre a frequência de fezes não formadas e o uso de determinados antibióticos: betalactâmicos, clindamicina e macrolídeos (p=0,001) e antifúngicos (p=0,003); - Associação negativa para o nível sérico (<25g/L) de albumina (p=0,004) e para o uso de sonda de alimentação com posicionamento jejunal (p=0,02); - Nenhuma associação foi encontrada entre o uso de metoclopramida e a frequência de fezes líquidas (p=0,82) ou o peso de fezes líquidas (p=0,96). 	- A análise de sobrevivência não indicou diferença significativa nas taxas de mortalidade (p=0,78).

Alberda et al. ⁽²¹⁾ 2007

- A maioria dos doentes mostrou diminuição significativa na permeabilidade do intestino delgado ($p < 0,003$), não tendo sido observada diferença significativa em resposta ao tratamento com probióticos viáveis, não viáveis e placebo ($p = 0,06$). Observou-se correlação positiva entre ingestão energética e permeabilidade intestinal ($p < 0,01$);
- Os pacientes que receberam probióticos viáveis apresentaram aumentos significativamente maiores de IgG e IgA em relação aos que receberam placebo ($p = 0,04$) ou probióticos não viáveis ($p = 0,05$). Não houve diferença significativa na alteração das concentrações de IgG e IgA entre os pacientes que receberam probióticos não viáveis e placebo;
- A análise do desenvolvimento de MODS foi concluída nos dias 1, 4 e 7. Não foram observadas diferenças significantes nas pontuações de MODS entre os grupos nos dias 1 e 7, assim como, nos dias 1, 4 ou 7;
- Nenhum efeito adverso foi observado.

Morrow, Kollef & Casale ⁽²²⁾ 2010

- O grupo que recebeu probióticos foi menos propenso a desenvolver VAP em comparação com o grupo placebo (40,0 vs. 19,1%; $p = 0,007$);
- Os pacientes tratados com probióticos tiveram menos dias de antibióticos prescritos para VAP (8,6 dias; $\pm 10,3$) vs. (5,6 dias; $\pm 7,8$), ($p = 0,05$). E para DACD (2,1 dias; $\pm 4,8$) vs. (0,5 dias; $\pm 2,3$), ($p = 0,02$);
- Não foram observados quaisquer eventos adversos atribuíveis à administração probiótica.

Ferrie & Daley⁽²³⁾ 2011

- A diferença entre os dois grupos na taxa de mortalidade em até seis meses após o início do estudo não foi estatisticamente significativa (p=0,480).

Barraund et al.⁽²⁴⁾ 2010

- A taxa de mortalidade aos 28 dias foi de 24,5%, não diferindo significativamente entre o grupo probiótico (25,3%) e o grupo placebo (23,7%), (p=0,80);
- Não houve efeito do tratamento na taxa de mortalidade aos 90 dias (31,0 vs. 30,0% para os grupos probiótico e placebo, respectivamente, p=0,90);
- Em uma análise de subgrupos pré-especificada, encontrou-se uma redução da mortalidade aos 28 dias entre os pacientes com sepse grave (n=101) tratados com probióticos (n=52) com odds ratio de óbito 0,38 (IC95% 0,16-0,93, p=0,035). Em contrapartida, os probióticos foram associados a uma maior taxa de mortalidade em pacientes com sepse não grave com odds ratio de óbito 3,09 (IC95% 0,87-11,01, p=0,08).

Nota: NPT: nutrição parenteral total; IgG – imunoglobulina G; IgA – imunoglobulina A; MODS – síndrome da disfunção de múltiplos órgãos; VAP – pneumonia associada ao ventilador e DACD – diarreia associada à *Clostridium difficile*.