

Uso do probiótico na prevenção da diarreia associada a antibiótico em pacientes hospitalizados: uma revisão não sistemática

Use of probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients: a non-systematic review

Amanda Martins dos Santos¹
Haroldo Falcão Ramos Cunha²
Nara Lúcia Andrade Lopes Segadilha³

Unitermos:

Probióticos. Prevenção de Doenças. Tratamento. Diarreia. Antibiótico.

Keywords:

Probiotics. Disease Prevention. Therapeutics. Diarrhea. Antibiotic.

Endereço para correspondência:

Amanda Martins dos Santos
Rua Hannibal Porto 702, bloco 24, apt 403 – Irajá –
Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP: 28970-000
E-mail: amandamartinsnut@gmail.com

Submissão

11 de fevereiro de 2019

Aceito para publicação

2 de abril de 2019

RESUMO

Introdução: A diarreia é uma complicação que ocorre com frequência em pacientes hospitalizados. Uma das principais causas é o uso de antibiótico, que provoca alterações na microflora intestinal. A utilização de probióticos pode proporcionar um efeito benéfico, quando administrado em doses adequadas, favorecendo reequilíbrio do trato intestinal, impedindo a proliferação de bactérias patogênicas e estimulando a imunidade. O objetivo desta revisão é verificar a evidência dos ensaios clínicos de intervenção na diarreia associada a antibiótico por meio de probiótico para prevenção e tratamento. **Método:** Uma pesquisa nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO foi efetuada, com levantamento de estudos em língua inglesa, apresentando como desfechos primário ou secundário o uso do probiótico na profilaxia da diarreia associada a antibiótico, com presença de grupos controle recebendo placebo, probiótico, ou diferentes dosagens de probióticos, em população adulta, acima de 18 anos. **Resultados:** Os resultados dos estudos demonstraram, em maior parte, que a administração de probióticos se relaciona com uma redução de diarreia associada a antibiótico. No entanto, os ensaios clínicos são caracterizados pela heterogeneidade, referente aos tipos de cepas de probióticos utilizados, dosagem e tempo de intervenção, impedindo recomendações com evidências mais sólidas. **Conclusão:** Futuras investigações são pertinentes para avaliar a melhor dose recomendada, tipos de cepas, assim como o método mais adequado de utilização.

ABSTRACT

Introduction: Diarrhea is a complication that occurs frequently in hospitalized patients. One of the main causes is the use of antibiotics, which causes changes in the intestinal microflora. The use of probiotics may provide a beneficial effect, when administered in adequate doses, favoring rebalancing of the intestinal tract, preventing the proliferation of pathogenic bacteria and stimulating immunity. The objective of this review is to verify the evidence from clinical trials of intervention in antibiotic-associated diarrhea by means of probiotic for prevention and treatment. **Methods:** A survey of PubMed, LILACS and SciELO databases was carried out with a survey of English-language studies presenting as primary or secondary outcomes the use of probiotics in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea, with control groups receiving placebo, probiotic, or different dosages of probiotics, in adult population, above 18 years. **Results:** The results of the studies demonstrated to a large extent that, the administration of probiotics is related to a reduction of antibiotic-associated diarrhea. However, clinical trials are characterized by heterogeneity, referring to the types of probiotic strains used, dosage and intervention time, preventing recommendations with more solid evidence. **Conclusion:** Future investigations are pertinent to assess the best recommended dose, types of strains, as well as the most appropriate method of use.

1. Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Médico graduado pela Fac. Medicina – UFRJ. Residência em Clínica Médica (HUPE/UERJ) e atua em Medicina Intensiva. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB com área de atuação em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral, e especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Mestre em Nutrição Clínica pelo Instituto de Nutrição Josué de Castro na UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INTRODUÇÃO

A prevalência da diarreia pode apresentar grande variabilidade em adultos hospitalizados. Esta variação deve-se a diversas definições empregadas pelos pesquisadores que levam em conta a densidade das fezes, frequência, peso (>250 g) ou volume (>300 ml) produzido em 24 horas¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a diarreia como a eliminação de três ou mais episódios de fezes líquidas ou não moldadas por dia².

A diarreia nosocomial é uma complicação frequente, observada em pacientes admitidos em unidades hospitalares³, e possui origem multifatorial, onde estão incluídos, estado clínico, tempo de internação, que proporciona maiores intervenções decorrente da terapêutica de tratamento, e o uso de medicações, predis põem os pacientes ao risco de diarreia. Também podem ser causadas por hipoalbuminemia, e ter origem infecciosa⁴.

A causa mais comum está relacionada a antibióticos, que provocam alteração da microflora intestinal⁵.

O uso de antimicrobianos de amplo espectro proporciona maior condição do desenvolvimento de diarreia em pacientes mais propensos, como idosos, e pacientes internados previamente, que requerem mais cautela ao iniciar o tratamento⁶.

As complicações da diarreia podem ser graves, gerar problemas de pele, como lesão por pressão, perda de eletrólitos, desidratação e déficits nutricionais, que podem levar à desnutrição, acarretando atraso no processo de reabilitação do paciente e aumentando o tempo de internação⁷.

Dentre as estratégias utilizadas para o tratamento, incluem-se medicações. Alguns fármacos podem ser utilizados para reduzir a frequência e volume das evacuações, como a loperamida e racecadotril⁸.

Estes medicamentos atuam na redução da motilidade intestinal propulsiva, inibindo a liberação de acetilcolina e prostaglandinas nos plexos mioentéricos, além de interferir no transporte de água e eletrólitos pela mucosa intestinal.

O tratamento envolvendo probióticos de forma profilática e terapêutica da diarreia podem apresentar efeitos benéficos, auxiliando na redução do efeito negativo dos antibióticos sobre a microflora intestinal⁶.

Os probióticos são definidos pela OMS como microorganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro².

A maioria pertence à espécie *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com exceção do *Saccharomyces boulardii*, que faz parte das leveduras. Estas espécies representam apenas

alguns grupos, entre a alta diversidade presente na microflora intestinal⁹.

Em 1908, o cientista russo Élie Metchnikoff descobriu o *Lactobacillus bulgaricus*, sendo o pioneiro no estudo com probióticos. Por meio de observações dos efeitos adversos de metabólitos tóxicos provenientes no trato gastrointestinal, verificou que o uso do leite fermentado com bactérias ácidas lácticas poderia reduzir esta toxicidade. Este efeito seria proporcionado pela quantidade e espécie de bactéria no intestino, incentivando o consumo de alimentos e medicamentos contendo bactérias do gêneros *Lactocillus* e *Bifidobacterium*¹⁰.

Na época, Metchnikoff constatou a longevidade dos camponeses búlgaros que, ao saírem para trabalhar, transportavam leite de búfala em moringas de couro, o leite fermentava e era consumido ao longo do dia. Então, descobriu-se a importância do probiótico, o qual recebeu o nome de *Lactobacillus bulgaricus* por este motivo¹⁰.

Vergin, em 1954, propôs o termo probiótico para designar o consumo de “substâncias ativas essenciais para desenvolvimento saudável da vida”, sugerindo que os antibióticos podem perturbar o equilíbrio microbiano do corpo, podendo ser restaurado por uma dieta adequada, incluindo produtos de fermentação, que agiriam como probióticos¹¹.

Um das principais atividades atribuídas aos probióticos é a capacidade de regular o crescimento seletivo de outras bactérias, por meio da produção de substâncias que diminuem o pH e impedem a proliferação de bactérias patogênicas. Proporcionam estímulo da resposta imune do hospedeiro (por aumentar a atividade fagocitária, a síntese de IgA e a ativação de linfócitos T e B), possuem resistência à movimentos peristálticos, e aderência a receptores específicos no intestino, não permitindo a sua eliminação e competindo com bactérias patogênicas que necessitam dos mesmos receptores para desempenhar patogenicidade⁹.

Existem critérios para classificar um micro-organismo como probiótico, são necessários ter origem humana, não ser patogênico, permanecer viável após exposição de enzimas do trato gastrointestinal, aderir às células epiteliais e ser capaz de influenciar atividade metabólica local².

As bactérias mais empregadas como probiótico fazem parte do gênero *Lactobacillus*, como *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium*, como *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. brevis*, *B. longum*, *B. adolescentis*¹². Em menor escala, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* e *Saccharomyces boulardii*, que fazem parte do grupo das leveduras fermentadoras¹².

Existem resultados de estudos associando o uso de probióticos a uma redução da diarreia associada a antibiótico (DAA), porém falta conhecimento científico suficiente para

recomendações de uso como rotina e, por isso, a elaboração de estudos é necessária para verificar o seu potencial⁶.

MÉTODOS

Uma pesquisa nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO foi efetuada com levantamento de estudos em língua inglesa, apresentando como desfechos primário ou secundário o uso do probiótico na profilaxia da diarreia associada a antibiótico, com presença de grupos controle recebendo placebo, probiótico, ou diferentes dosagens de probióticos, em ensaios clínicos pilotos, cegos e randomizados realizados em população adulta, acima de 18 anos. Artigos publicados entre os anos de 2000 e 2018, durante o período de novembro de 2017 a agosto de 2018, foram avaliados, de acordo com os critérios descritos acima, proporcionando a utilização de 16 artigos, nesta revisão. A consulta foi elaborada com os seguintes unitermos: *probiotics, prophylaxis, antibiotics, diarrhea, diarrhoea, patients*. Artigos que também analisaram o uso do probiótico na diarreia associada a *Clostridium difficile* não foram excluídos.

RESULTADOS

O estudo multicêntrico realizado por Hickson et al.¹³, em pacientes hospitalizados em enfermarias, verificou que 7 de 57 (12%) pacientes do grupo probiótico desenvolveram DAA em comparação com 19/56 (34%) no grupo placebo ($p=0,007$). A redução do risco absoluto para a ocorrência de DAA foi de 22% (95% Intervalo de confiança) (IC) de 7% a 37%, resultado significativo na redução. Não houve casos de *C. difficile* no grupo probiótico e no grupo placebo 9/56 (17%) apresentaram diarreia causada por *C. difficile* ($p=0,001$)¹².

No Canadá, o estudo prospectivo de Beausoleil et al.¹⁴ constatou que a média do tempo de hospitalização foi menor para o grupo que recebeu lactobacilos comparado ao grupo placebo: 8 e 10 dias, respectivamente, embora essa diferença não tenha significância estatística ($p=0,09$). Não houve diferença significativa entre os grupos lactobacilos e placebo em relação à incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento no trato gastrointestinal.

A administração diária de leite fermentado com lactobacilos foi segura e eficaz na prevenção de DAA em pacientes hospitalizados. A DAA ocorreu em 7 de 44 (15,9%) pacientes e em 16 de 45 (35,6%) no grupo placebo (OR 0,34, IC 95% 0,125 a 0,944; $p=0,05$). Somente 1 (2,3%) paciente no grupo lactobacillus e 7 (15,6%) no grupo placebo desenvolveram DACD (diarreia associada a *Clostridium difficile*) (OR- Odds Ratio) 0,126, IC 95% 0,020 a 1,109; $p=0,06$)¹⁴.

Wenus et al.¹⁵, em seu estudo não randomizado, obtiveram um risco reduzido de 79% de DAA com o uso do probiótico, porém a intervenção foi realizada em um grupo

pequeno de pacientes, 2 (5,9%) pacientes no grupo probiótico e 8 (27,6%) no grupo placebo desenvolveram DAA ($p=0,035$), intervalo de confiança IC 95% (0,05-0,93). No grupo probiótico, uma amostra foi positiva para cultura de *C. difficile*, e uma amostra foi positiva para a toxina A de *C. difficile*. No grupo placebo, nenhuma amostra foi positiva para cultura de *C. difficile*¹⁵.

Resultados positivos na eficácia do uso de probiótico, com boa tolerância gastrointestinal foram encontrados por Safdar et al.¹⁶, em um estudo piloto randomizado, a DAA ocorreu em 6/16 (37%) pacientes, no grupo placebo, e em 4/23 (17%), no grupo probiótico, (risco relativo- RR de 1,63, IC 95% 0,73-3,65, $p=0,15$) e 3/16 (19%) no grupo placebo apresentaram náuseas ($p=0,03$). O único caso positivo de DACD ocorreu em um paciente do grupo placebo¹⁶.

Nenhum episódio de DACD ocorreu em qualquer grupo de pacientes durante o estudo realizado em pacientes de UTI, por Frohmader et al.¹⁷, os resultados demonstraram redução da frequência de fezes líquidas no grupo de intervenção de 47%, comparado com o controle (taxa de incidência, 0,50; intervalo de confiança de (IC) 95% ,0,27 a 0,93; $p=0,03$)¹⁷.

Outro estudo também realizado em pacientes de UTI por Alberda et al.¹⁸, identificou DAA em 12,5% do grupo probiótico e, no grupo controle, em 31,3% ($p=0,394$); e 1 (6%) paciente do grupo probiótico desenvolveu DACD, comparado a 3 (18,75%) no grupo de controle. Houve redução significativa da DAA. Os resultados deste estudo demonstraram que bebida *Lactobacillus casei* pode ser administrada com segurança em pacientes na UTI, sem eventos adversos².

Nos resultados encontrados no estudo prospectivo de Song et al.¹⁹, o grupo de intervenção não reduziu a ocorrência de DAA, porém houve menor alteração na frequência intestinal e na consistência das fezes, 4 de 103 (3,9%) pacientes no grupo *Lactobacillus* e 8 de 111 (7,2%) pacientes no grupo placebo ($p=0,44$) apresentaram DAA. Não houve diferença significativa entre os grupos. O grupo de intervenção apresentou menor alteração na função intestinal (50/103, 48,5%) comparado ao grupo placebo (35/111, 31,5%) ($p=0,01$)¹⁹.

Um estudo triplo cego, utilizando doses diferentes de probióticos, concluiu que 15,5% dos pacientes que receberam a maior dose apresentaram menor incidência de DAA comparado com 28,2% dos pacientes que receberam a menor dose. Cada grupo de intervenção obteve uma menor incidência de DAA comparado ao placebo (44,1%). Em pacientes que adquiriram DAA, com maior dose, houve redução de 2,8 dias da diarreia, e menos 4,1 dias de duração, com menor dose, observou-se também menor

duração dos sintomas gastrointestinais em comparação ao placebo (6,4 dias). O grupo de maior dose obteve 1,2% de DACD, e o grupo que recebeu a menor dose obteve 9,4% de DACD. Cada grupo de tratamento teve uma menor incidência de CDAD frente ao grupo placebo (23,8%). Este estudo elaborado por Gao et al.²⁰ demonstrou resultados positivos na eficácia na DAA.

O estudo tripo cego, realizado por Ouwehand et al.²¹, observou um efeito dose-resposta significativo na DAA, com incidências de 12,5%, 19,6% e 24,6% com altas doses, baixas doses de probiótico e placebo, respectivamente ($p=0,02$). A DACD foi encontrada com a mesma incidência em ambos os grupos probióticos (1,8%), mas diferente do grupo placebo (4,8%; $p=0,04$). O probiótico em altas doses diminuiu as chances de incidência de DAA para 0,39, comparado com o placebo (IC 95%: 0,21-0,72; $p=0,003$); enquanto a dose baixa diminuiu para 0,72 (IC 95%: 0,41-1,25), em relação ao placebo, $p=0,24$. A presença de febre, dor abdominal e distensão foram menores no grupo que recebeu a maior dose de probiótico, assim como o número de fezes líquidas diárias e duração média de diarreia²¹.

Os achados indicaram que o consumo de 4 cepas probióticas reduziu o risco de DAA, DACD e sintomas gastrointestinais de forma dose-dependente, em pacientes adultos internados²¹.

Um estudo elaborado nos Estados Unidos analisou pacientes tratados com *L. reuteri*. Os resultados indicaram uma frequência significativamente menor de diarreia no grupo de intervenção em comparação ao placebo. Foi observada, também, incidência de 50% (5/10) no grupo placebo e 7,7% (1/13) no grupo que recebeu o probiótico ($p=0,02$). O probiótico foi associado à redução da DAA, porém realizado com pequena amostra. Não houve diferença estatística nos sintomas gastrointestinais, porém o grupo de intervenção apresentou menos cólicas e distensão abdominal ($p=0,07$)²².

Utilizando cepa de *S. boulardii*, Pozzoni et al.²³ verificaram que a DAA ocorreu em 13,3% (13/98) dos pacientes que receberam placebo e em 15,1% (16/106) no grupo que recebeu *S. boulardii* (IC 95% 0,53-2,56). Ocorreram 5 casos de DACD, 2 no grupo placebo e 3 no grupo probiótico (IC 95% 0,23-8,55), sendo o uso de *S. boulardii* não efetivo na prevenção do desenvolvimento DAA²³.

Souza et al.²⁴ realizaram um estudo com 2 cepas, onde a dose e a frequência administrada não demonstraram efeito sobre a diarreia associada a antibióticos. 4 (11,4%) pacientes que receberam probióticos e 10 (28,6%) que receberam o placebo apresentaram diarreia. Sete 7 pacientes de cada grupo, além de diarreia, apresentaram cólicas, distensão abdominal e episódios eméticos ($p=1,00$)²⁴.

No Reino Unido, estudo realizado com população idosa por Allen et al.²⁵ demonstrou que a DAA, incluindo a DACD, ocorreu em 159 (10,8%) dos participantes no grupo de intervenção, e em 153 (10,4%) no grupo placebo (risco relativo [RR] 1,40; IC95% 0,84-1,28; $p=0,71$). A DACD foi encontrada em 12 (0,8%) pacientes no grupo de intervenção e em 17 (1,2%) participantes, no grupo placebo ([RR] 0,61; IC95% 0,44-1,47; $p=0,578$ (19,7%). As evidências do uso de probiótico com duas cepas na prevenção de DAA ou DACD não foram identificadas²⁵, diferente dos resultados positivos encontrados por Selinger et al.²⁶ usando multi-cepas, no estudo também desenvolvido no Reino Unido, onde a taxa de diarreia associada a antibiótico foi significativamente menor no grupo que recebeu probiótico (0%) e controle (53%), respectivamente ($p=0,006$). Casos de diarreia por *C. difficile* não foram encontrados. A redução na incidência de DAA foi associada a menor tempo de internação, média de 6,7 dias, no grupo intervenção, e 8,7 dias, no grupo controle ($p=0,09$)²⁶.

Dietrich et al.²⁷ desenvolveram um estudo com probióticos, dividido em duas etapas, o primeiro estudo piloto apontou que a incidência DAA foi significativamente reduzida no grupo de intervenção (6,5%) em relação ao grupo controle (28,4%) ($p<0,001$). A duração da DAA em dias foi significativamente menor ($1,7\pm 1,1$ e $3,1\pm 2,1$) ($p=0,015$)²⁷.

A frequência de diarreia, no segundo estudo, randomizado, onde a intervenção foi realizada em dois grupos, o resultado foi semelhante ao do estudo piloto (6,7%), enquanto a presença de DAA foi muito maior no grupo que recebeu *L. casei defensis*, comparado ao grupo que usou *L. casei shirota* (33,3%), semelhante aos resultados do grupo controle do primeiro estudo ($p=0,021$). Verificou-se que *L. casei defensis* apresentou maior redução na prevalência de DAA em comparação ao *L. casei shirota*. O único relato de DACD ocorreu no grupo que recebeu *L. casei shirota* (3 casos, 10%)²⁷.

Wright et al.²⁸, em seu estudo duplo cego com *L. casei shirota*, detectaram que 12,2% de 41 pacientes do grupo de intervenção apresentaram DAA em comparação com 8,7% de 46 pacientes do grupo controle. Não houve diferença significativa na diarreia entre os grupos, de acordo com o teste exato de Fisher ($p=0,729$). A duração média da diarreia foi de 4 a 5 dias, nos dois grupos²⁸.

Os ensaios clínicos de probióticos como terapia adjuvante na diarreia associada a antibiótico, especificando o perfil do estudo, tipos de cepas, dosagens de probióticos utilizados, e seus desfechos, encontram-se na Tabela 1. O perfil de pacientes excluídos dos estudos encontra-se na Tabela 2.

Tabela 1 – Estudos de intervenção com probióticos durante uso de antibiótico.

Referência	Perfil do Estudo	Pacientes	Idade	Nº de pacientes	Cepas de Probióticos	Dose utilizada	Tempo de uso	Desfechos
Hickson et al. ¹³ (2007)	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico	Hospitalizados em enfermaria ortopédica, clínica médica	Acima de 50 anos	57 intervenção 56 controle	<i>L. casei</i> <i>S. thermophilus</i> <i>L. bulgaricus</i>	(1,0×10 ⁸) UFC (1,0 x10 ⁸) UFC (1,0×10 ⁷) UFC	2 vezes/ dia, e 7 dias, após o término (via oral)	Ocorrência de DAA e DACD
Beausoleil et al. ¹⁴ (2007) Canadá	Prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Hospitalizados em enfermaria	Média de 68,8 a 72,9 anos	44 intervenção 45 placebo	<i>L. Acidophilus</i> <i>L. casei</i>	(5,0×10 ⁹) UFC	1 vez/dia e 21 dias após o término (via oral)	Avaliar a eficácia e segurança de uma combinação de leite fermentado contendo 2 cepas, na DAA e DACD, tempo de internação, e eventos adversos
Wenus et al. ¹⁵ (2008)	Duplo cego, controlado por placebo	Hospitalizados em enfermaria	Acima de 18 anos	34 intervenção 29 controle	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium</i>	10 ⁸ UFC / ml 10 ⁷ UFC / ml	1 vez/dia (via oral)	Verificar o nível de eficácia da administração de bebida láctea contendo 3 cepas de probiótico na DAA
Safdar et al. ¹⁶ (2008)	Piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Hospitalizados em enfermarias	Acima de 18 anos	23 intervenção 16 controle	<i>L. Acidophilus</i>	(2,0×10 ⁹) UFC	3 vezes/dia e 14 dias após o término (via oral)	Determinar a tolerabilidade do probiótico, na prevenção da DAA e DACD
Frohman et al. ¹⁷ (2010)	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Hospitalizados na UTI, com necessidade de terapia nutricional enteral, por mais de 72hs, e trato gastrointestinal funcionante	Acima de 18 anos	20 intervenção 25 controle	<i>Bifidobacterium breve, longum, L. acidophilus, plantarum, L. casei, L. bulgaricus, streptococcus thermophilus</i>	(1,0 x 10 ⁹) UFC	2 vezes/dia (via enteral)	Avaliar a eficácia de probiótico com multiespécies na redução de episódios de fezes líquidas em pacientes graves alimentados por dieta enteral
Song et al. ¹⁹ (2010)	Prospectivo, randomizado, controlado por placebo, duplo cego, multicêntrico	Hospitalizados em enfermarias, com infecção do trato respiratório	Acima de 18 anos	103 intervenção 111 controle	<i>L. rhamnosus</i> e <i>L. acidophilus</i>	(2,0 ×10 ⁹) UFC	2 vezes/ dia por 14 dias (via oral)	Observar proporção de pacientes que desenvolveram DAA

Continuação Tabela 1 – Estudos de intervenção com probióticos durante uso de antibiótico.

Referência	Perfil do Estudo	Pacientes	Idade	Nº de pacientes	Cepas de Probióticos	Dose utilizada	Tempo de uso	Desfechos
Gao et al. ²⁰ (2010)	Randomizado, triplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Internados em enfermarias por vários tipos de infecções	Entre 50 e 70 anos	86 intervenção 85 intervenção 84 controle	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i>	50 bilhões UFC 50 bilhões UFC	2 vezes/dia 1 vez/dia e 5 dias após o término (via oral)	Verificar a eficácia na DAA e DACD e eventos gastrointestinais
Cimperman et al. ²² (2011)	Piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Admitidos em clínica médica	Acima de 18 anos	13 intervenção 10 controle	<i>L. reuteri</i>	(1,0 x 10 ⁹) UFC	2 vezes/dia e 14 dias após o término do antibiótico (via oral)	Observar a incidência de DAA e eventos gastrointestinais
Pozzoni et al. ²³ (2012)	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Pacientes hospitalizados por todos os setores, que não haviam iniciado o ciclo de antibiótico, ou com menos de 48 hs de tratamento	Acima de 50 anos	106 intervenção 98 controle	<i>Saccharomyces boulardii</i>	(5,0 x 10 ⁹) UFC	2 vezes/dia e 7 dias após o término (via oral e enteral)	Observar a incidência de DAA e 7 dias após o término; eventos gastrointestinais
Souza et al. ²⁴ (2012)	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Pacientes admitidos nas enfermarias de clínica médica, neurocirurgia, traumatologia, urologia, oncologia e cirurgia geral	Acima de 18 anos	35 intervenção 35 controle	<i>L. casei</i> <i>Bifidobacterium breve</i>	(2,0x10 ⁷ a 10 ⁹) UFC (5,0 x 10 ⁷ a 10 ⁹) UFC	1 cápsula, 3 vezes / dia (via enteral ou oral)	Observar a incidência de diarreia durante o uso, e 7 dias após o término; efeitos gastrointestinais
Allen et al. ²⁵ (2013)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	Pacientes admitidos nas enfermarias, em centros nacionais de serviço de saúde, em uso de antibiótico prévio por 7 dias ou prestes a iniciar o tratamento	Acima de 65 anos	1470 intervenção 1471 controle	<i>Lactobacillus</i> e (<i>Bifidobacterium</i>)	(6,0 X10 ¹⁰)UFC	1 vez/ dia por 21 dias (via oral)	Desenvolvimento de DAA e após o término do antibiótico
Ouwehand et al. ²¹ (2014)	Triplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Hospitalizados por várias doenças que necessitaram de antibiótico, e não receberam antibiótico 36h antes da admissão	Entre 30 e 49 anos e 50 e 70 anos	168 intervenção (alta dose) 168 intervenção (baixa dose) 167 controle	<i>L. acidophilus paracasei</i> e 2 espécies de <i>B. lactis</i> <i>L. acidophilus paracasei</i> e 2 espécies de <i>B. lactis</i>	(1,70 x 10 ¹⁰) UFC (4,17 x 10 ⁹) UFC	1 vez/dia após o antibiótico e 7 dias após o término (via oral)	Observar a incidência de DAA, incidência de DACD; eventos gastrointestinais

Continuação Tabela 1 – Estudos de intervenção com probióticos durante uso de antibiótico.

Referência	Perfil do Estudo	Pacientes	Idade	Nº de pacientes	Cepas de Probióticos	Dose utilizada	Tempo de uso	Desfechos
Selinger et al. ²⁶ (2013)	Randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Pacientes adultos, em enfermaria em tratamento com antibióticos sistêmicos para infecções	Acima de 50 anos	117 intervenção 112 controle	<i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii subsp.</i> <i>L. bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	(5,0 x10 ⁹) UFC	2 vezes/ dia e 7 dias após o término (via oral e enteral)	Incidência de DAA e DACD; Tempo de internação hospitalar
Dietrich et al. ²⁷ (2014)	Estudo Piloto (estudo 1) Randomizado controlado (estudo 2)	Internados em enfermarias	Acima de 60 anos	107 intervenção 151 controle 30 intervenção 30 intervenção	<i>L. casei</i> <i>defensis</i> <i>L. casei</i> <i>Shirota</i>	10 ¹⁰ UFC 10 ¹⁰ UFC	2 vezes /dia (via oral)	Analisar a incidência de DAA, com o consumo da bebida contendo probiótico; comparar a eficácia de duas bebidas contendo probiótico na DAA
Wright et al. ²⁸ (2015)	Duplo-cego randomizado controlado	Idosos internados em enfermarias	Entre 66 e 101 anos	41 intervenção 46 controle	<i>L. casei</i> <i>Shirota</i>	10 ⁷ UFC	2 vezes /dia. (via oral)	Prevenção da DAA e redução na duração da diarreia
Alberda et al. ¹⁸ (2018)	Estudo Piloto	Pacientes internados em UTI, em uso de antibiótico, com trato gastrointestinal funcionante, e permanência acima 72 hs na UTI	Acima de 18 anos	16 intervenção 16 controle	<i>L. Casei</i>	10 ¹⁰ UFC	2 vezes ao dia, e 7 após o término (via enteral e oral)	Verificar a segurança e viabilidade na administração de bebida com probióticos em pacientes com nutrição enteral (UTI); Analisar a ocorrência de DAA e DACD

CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos demonstraram, em maior parte, que a administração de probióticos se relaciona com uma redução de DAA. No entanto, os ensaios clínicos são caracterizados pela heterogeneidade, referente aos tipos de cepas

de probióticos utilizados, dosagem e tempo de intervenção, impedindo recomendações com evidências mais sólidas. Futuras investigações são pertinentes para avaliar a melhor dose recomendada, tipos de cepas, assim como o método mais adequado de utilização.

Tabela 2 – Pacientes excluídos dos estudos.

Referência	Perfil de Pacientes
Hickson et al. ¹³ (2007) Londres	Pacientes que apresentaram diarreia na admissão ou na semana anterior, que relataram diarreia recorrente, ou patologia intestinal que poderia resultar em diarreia, ingestão de antibióticos nas últimas quatro semanas, doença grave com risco de morte, imunossupressão, cirurgias de intestino, válvula cardíaca artificial, história de cardiopatia reumática ou história de endocardite infecciosa, tratamento com probiótico antes da admissão, intolerância à lactose, e intolerância a laticínios
Beausoleil et al. ¹⁴ (2007) Canadá	Pacientes com diarreia ativa ou DACD (diarreia associada a <i>Clostridium difficile</i>) e uso de antibiótico nos últimos 3 meses, intolerância à lactose, doenças crônicas do trato gastrointestinal, com ostomias, uso de nutrição parenteral, e enteral, imunocomprometidos, com válvulas cardíacas
Wenus et al. ¹³ (2008) Noruega	Pacientes em uso prévio de antibiótico ou probiótico por 2 semanas, com ostomias, nutrição enteral, ou cirurgias do trato gastrointestinal
Safdar et al. ¹⁶ (2008) EUA	Pacientes em uso prévio de antibiótico, DACD, nos últimos 3 meses, uso de estimuladores da motilidade intestinal
Frohman et al. ¹⁷ (2010) Austrália	Pacientes que evoluíram para óbitos 24 horas após internação, limitações de tratamento estabelecidas, transferência hospitalar dentro de 72 horas de internação, anastomose entérica, ressecção intestinal, intestino isquêmico, fístula entérica, obstrução intestinal e doença inflamatória intestinal exacerbada. Além disso, pacientes em nutrição parenteral e início de alimentação por sonda enteral antes da admissão na UTI
Song et al. ¹⁹ (2010) Coreia	Pacientes com colite por <i>C. difficile</i> , nos últimos 3 meses, em terapia nutricional enteral, com ostomias e diarreia por enterite, doença inflamatória intestinal, ou por carcinoma, uso de probióticos nos últimos 15 dias, antiespasmódico, antidiarreico, cirurgia prévia em trato gastrointestinal, lactantes, gestantes, neuropatia diabética, entre outros julgados como inadequado para intervenção
Gao et al. ²⁰ (2010) China	Pacientes, com diarreia ativa, doença intestinal não controlada, colite por <i>C. difficile</i> , uso de probióticos, terapia imunossupressora, uso de antibiótico por 30 dias, participação em outro estudo

Continuação Tabela 2 – Pacientes excluídos dos estudos.

Referência	Perfil de Pacientes
Cimperman et al. ²² (2011) EUA	Pacientes que receberam antibiótico até 96 horas antes da admissão, episódio prévio de diarreia, em quimioterapia ou radioterapia, recebendo terapia imunossupressora, admitidos por transplante de medula, com uma cultura positiva para <i>C. difficile</i> antes da inscrição, com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, ou pacientes incapazes de ingerir alimentos ou medicamentos por via oral
Pozzoni et al. ²³ (2012) Itália	Pacientes com diarreia prévia ou no momento inicial do tratamento com antibiótico, consumo de laticínios contendo probiótico, incapacidade de consumir cápsulas por via oral ou enteral, com pancreatite aguda grave em curso
Souza et al. ²⁴ (2012) Brasil	Pacientes com diarreia crônica ou etiologia viral presuntiva, infecção por HIV, colite ulcerativa, doença de Crohn, intolerância à lactose, distúrbio eletrolítico ou síndrome do intestino curto, pacientes gravemente doentes ou em tratamento radioterápico e quimioterápico, pós-gastrectomia e enterectomia ou ostomizados, em uso de nutrição enteral com concentração maior que 350 mOsm / kg; ou cuja causa suspeita de diarreia foi a infusão rápida da dieta (> 120 ml / h)
Allen et al. ²⁵ (2013) Reino Unido	Pacientes com diarreia, imunocomprometidos, em isolamento de contato, na UTI, com válvula cardíaca protética, DACD nos 3 meses anteriores, com inflamação intestinal, doença que necessitava de tratamento específico nos últimos 12 meses, suspeita de pancreatite aguda, anormalidade conhecida ou doença de vasos mesentéricos ou eixo celíaco, tubo de jejuno <i>in situ</i> ou se alimentando por jejunostomia, reação adversa prévia a preparações contendo probiótico, pacientes gravemente doentes, sem perspectiva de sobrevivência
Ouweland et al. ²¹ (2014) China	Gestantes, pacientes com diarreia, consumo prévio de probióticos, laticínios contendo probiótico, doença inflamatória intestinal não controlada, ostomizados, em uso de nutrição parenteral, infecção por <i>C. difficile</i> 3 meses antes, imunodeprimidos, em uso de antibiótico 30 dias antes, intolerância à lactose, e participante de outros estudos

Continuação Tabela 2 – Pacientes excluídos dos estudos.

Referência	Perfil de Pacientes
Selinger et al. ²⁶ (2013) Reino Unido	Pacientes que consumiram antibiótico 4 semanas antes, pacientes graves, afecção intestinal não controlada, com vômitos, impossibilitados de usar o trato gastrointestinal, com diarreia, pacientes de UTI, consumo de probiótico uma semana antes, risco de endocardite
Dietrich et al. ²⁷ (2014) Alemanha	Pacientes com sepse, pancreatite, doenças oncológicas e pacientes em diálise foram excluídos
Wright et al. ²⁸ (2015) Austrália	Pacientes com história recente de cirurgia intestinal, reumatismo, cardiopatia, endocardite infecciosa prévia, intolerância ou alergia à proteína do leite de vaca ou citrus, se alimentando por via enteral ou parenteral, em uso de imunossuppressores, e pacientes graves com risco de morte
Alberda et al. ¹⁸ (2018) Canadá	Pacientes que receberam antibiótico 30 dias antes, infecção por <i>C. difficile</i> nos últimos 90 dias, imunossupressão, ressecção intestinal, coração artificial, válvula cardíaca, endocardite infecciosa, cardiopatia, doença reumática, pancreatite ou doença inflamatória do intestino, em cuidados paliativos, consumo prévio de probióticos, história de alergia ao leite ou intolerância a produtos lácteos

REFERÊNCIAS

- Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(5):588-94.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. (FAO/WHO). Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation: FAO food and nutrition paper; 85 ISSN 0254-4725. Rome: FAO/WHO; 2001.
- Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care*. 2007;20(1):7-13.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al.; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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*. 2009;33(3):277-316.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361.
- Squellati R. Evidence-based practice in the treatment for antibiotic-associated diarrhea in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):87-99.
- Luft VC, Beghetto MG, Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition*. 2008;24(6):528-35.
- Prado D; Global Adult Raccadotril Study Group. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):656-61.

- Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61(Suppl):S103-5.
- Metchnikoff E. The prolongation of life: optimistic studies. New York: Putnam; 1908.
- Hamilton-Miller JM, Gibson GR, Bruck W. Some insights into the derivation and early uses of the word 'probiotic'. *Br J Nutr*. 2003;90(4):845.
- Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4745-67.
- Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7610):80.
- Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* Cl1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(11):732-6.
- Wenus C, Goll R, Loken EB, Biang AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(2):299-301.
- Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(6):663-8.
- Frohman 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):e1-11.
- Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients*. 2018;10(5):pii: E539.
- Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus (Lacidofil® cap)* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2010;25(12):1784-91.
- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1636-41.
- Ouweland AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458-63.
- Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(9):785-9.
- Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):922-31.
- 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):112-6.
- Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1249-57.
- Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Hosp Infect*. 2013;84(2):159-65.
- Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15837-44.
- Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentre randomised controlled pilot study. *Australas J Ageing*. 2015;34(1):38-42.

Local de realização do estudo: Instituto D'OR de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.