

FACULDADE CATÓLICA SALESIANA DO ESPÍRITO SANTO

LHUANNA FAGUNDES ALVARENGA

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA
MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

VITÓRIA
2016

LHUANNA FAGUNDES ALVARENGA

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA
MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Graduação em Nutrição.

Orientador: Prof. Mírian Patrícia Castro Pereira
Paixão

VITÓRIA
2016

LHUANNA FAGUNDES ALVARENGA

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA
MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Graduação em Nutrição.

Aprovado em _____ de _____ de _____, por:

Prof. Mirian Patrícia Castro Pereira Paixão - Orientador

Rosana Sousa de Oliveira – Nutricionista Especialista

Valdineia Pereira Laurentino – Nutricionista Especialista

Dedico este trabalho aos meus pais, Luciane Alves Fagundes Alvarenga e Luiz Alberto Barbosa Alvarenga, por todo carinho e apoio oferecido nos momentos que mais precisei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus familiares que demonstraram seu apoio em todos os momentos.

Agradeço também às pessoas que tive oportunidade de conhecer durante o curso e, principalmente, às amigas que construí ao longo dos últimos 4 anos que, por sinal, foram muito importantes tanto para o desenvolvimento pessoal quanto profissional.

Aos professores que contribuíram com maestria, por meio de seus conhecimentos e ensinamentos, para o nosso desenvolvimento acadêmico.

À minha querida orientadora, Mirian Patrícia Paixão, por toda a atenção, paciência e dedicação. Muito obrigada!

E por último, mas não menos importante, ao meu companheiro Thiago de Oliveira Soares, que esteve presente em todos os momentos e prestou um papel essencial para que este trabalho fosse realizado.

“Todas as doenças começam no intestino” (Hipócrates 460-370 a.C.).

RESUMO

Este estudo teve como objetivo identificar e avaliar fatores de risco para o desequilíbrio da microbiota intestinal em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Trata-se de uma pesquisa de campo baseada em um estudo transversal com abordagem quantitativa de caráter analítico, no qual avaliou pacientes com idade igual ou maior a 25 anos, por meio de aplicação de formulário com variáveis sobre o estilo de vida, patologias e condições clínicas, sintomas gastrointestinais, tratamento hospitalar e prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos. Os dados foram tabulados no programa Excel, desenvolvido pela Microsoft e analisados pelo programa *Action* que é disposto sob a plataforma do R. A caracterização dos dados foi realizada pela frequência observada, porcentagem, medidas de tendência central e de variabilidade. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Foram avaliados 78 pacientes, dos quais 37,18% apresentaram idade entre 20 a 59 anos; 62,82% com idade acima de 60 anos; 53,85% do sexo feminino; 46,15% do sexo masculino. Foram detectados os fatores com efeitos negativos sobre o equilíbrio da microbiota intestinal humana, os quais foram relacionados com a ocorrência de intervenção nutricional por intermédio da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos. No entanto, a prescrição de módulos de fibras e microrganismos comensais não abrangeu de forma significativa os casos com potencial de crescimento de agentes patogênicos no trato gastrointestinal, o que implica na aplicação de maiores critérios para a prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos como métodos nutricionais para a prevenção e/ou tratamento de disbiose.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Fatores de Risco; Disbiose; Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

This study aimed to identify and evaluate risk factors for the imbalance of the intestinal microbiota in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU). This is one in a cross-sectional study based on field research with a quantitative approach of analytical character, which evaluated patients aged greater than 25 years, through the application form with variables on the lifestyle, disease and conditions clinical, gastrointestinal symptoms, hospital care and prescription prebiotics, probiotics and synbiotics. Data were tabulated in Excel program developed by Microsoft and analyzed by the Action program which is arranged under the platform R. Characterization of data was performed by the observed frequency, percentage, measures of central tendency and variability. Differences were considered significant when $p < 0.05$. We evaluated 78 patients, of which 37.18% were aged 20-59 years; 62.82% over the age of 60; 53.85% female; 46.15% male. factors were detected with negative effects on the balance of the gut microbiota, which were related to the occurrence of nutritional intervention through the use of prebiotics, probiotics and synbiotics. However, the prescription of diners fibers and micro modules not included significantly the growth potential cases of pathogens in the gastrointestinal tract, which implies the application of major criteria for prescribing prebiotics, probiotics and symbiotic as nutritional methods for the prevention and or treatment of dysbiosis.

Keywords: Gut Microbiota; Risk Factors; Dysbiosis; Intensive Care Unit.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Caracterização biológica da amostra estudada..... | 64 |
| Tabela 2 - Caracterização e comparação de antibiótico e prebiótico, probiótico e simbiótico | 67 |
| Tabela 3 - Comparação entre as proporções do antibiótico e prebiótico, probiótico e simbiótico | 68 |
| Tabela 4 - Caracterização e comparação de protetor gástrico e prebiótico, probiótico e simbiótico | 68 |
| Tabela 5 - Comparação entre as proporções do protetor gástrico e prebiótico, probiótico e simbiótico | 68 |
| Tabela 6 - Caracterização e comparação de diarreia e prebiótico, probiótico e simbiótico | 69 |
| Tabela 7 - Caracterização e comparação da constipação e prebiótico, probiótico e simbiótico | 70 |
| Tabela 8 - Caracterização e comparação dos sintomas gastrointestinais e prebiótico, probiótico e simbiótico..... | 70 |
| Tabela 9 - Caracterização e comparação da estratificação de risco para o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico | 71 |
| Tabela10 - Comparação entre as proporções de estratificação dos riscos e o uso de preibótico, probiótico e simbiótico | 72 |
| Tabela 11 - Caracterização e comparação da faixa etária para prescrição de prebiótico, probiótico e simbiótico | 72 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 – Epidemiologia da população estudada | 63 |
| Gráfico 2 - Frequência de enfermidades | 64 |
| Gráfico 3 – Quantificação de fatores de risco para disbiose | 65 |
| Gráfico 4 - Caracterização e percentual de fatores de risco | 66 |
| Gráfico 5 – Percentual de estratificação de risco para o desequilíbrio da microbiota intestinal | 71 |

LISTA DE SIGLAS

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta
DCNT - Doença Crônica Não Transmissível
ECL- Enterocromifinas
FAO – Organização da Alimentação e Agricultura
FOS – Fruto-oligossacarídeos
GI – Gastrointestinal
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IBP – Inibidor de Bomba de Prótons
INDIS – Inquérito Nacional de Dibase
IFN- γ – Interferon- γ
IgA – Imunoglobulina A
IgG – Imunoglobulina G
IL - Interleucina
LT CD4 – Linfócito T Auxiliar
LTC CD8 – Linfócito T Citolítico
MHC – Complexo de Histocompatibilidade
MyD88 – Mieloide 88
NK – Natural Killer
PCR – Proteína C Reativa
OMS – Organização Mundial da Saúde
SII – Síndrome do Intestino Irritável
SNC – Sistema Nervoso Central
Th – *T helper*
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral-alfa
TR – Células T Reguladoras
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 25 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 29 |
| 2.1 MICROBIOTA INTESTINAL | 29 |
| 2.2 CONCEITO E CARACTERIZAÇÃO DE DISBIOSE | 32 |
| 2.3 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À DISBIOSE | 33 |
| 2.2.1 Cardiologia..... | 34 |
| 2.2.3 Sistema Imune, Endócrino e Metabolismo..... | 34 |
| 2.2.4 Gastroenterologia..... | 38 |
| 2.2.5 Ginecologia..... | 39 |
| 2.2.6 Hepatologia..... | 40 |
| 2.2.7 Infectologia | 40 |
| 2.2.8 Neurologia e Psiquiatria | 41 |
| 2.2.9 Oncologia..... | 41 |
| 2.4 FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE DISBIOSE | 42 |
| 2.4.1 Risco Relacionado à Idade | 42 |
| 2.4.3 Complicações gastrointestinais | 43 |
| 2.5 RELAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E DISBIOSE | 45 |
| 2.5.1 Antibióticos..... | 45 |
| 2.5.2 Inibidores de bomba de prótons..... | 47 |
| 2.5.3 Laxantes e Antidiarreicos..... | 49 |
| 2.6 PREVENÇÕES E TRATAMENTOS PARA DISBIOSE | 49 |
| 2.6.1 Fibras..... | 49 |
| 2.6.2 Prebióticos..... | 51 |
| 2.6.3 Probióticos..... | 52 |
| 2.6.4 Simbióticos..... | 55 |
| 3 METODOLOGIA | 59 |
| 3.1 TIPO DE PESQUISA..... | 59 |
| 3.2 AMOSTRA POPULACIONAL..... | 59 |
| 3.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS | 59 |
| 3.4 ASPECTOS ÉTICOS..... | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5 ANÁLISE DE DADOS | 61 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 63 |
| 4.1 RESULTADOS | 63 |
| 4.1.1 Caracterização da População do Estudo..... | 63 |
| 4.1.2 Identificação dos Fatores de Risco para Disbiose | 65 |
| 4.1.3 Fatores de Risco e Intervenção Nutricional | 67 |
| 4.1.3.1 Fármacos e Intervenção Nutricional | 67 |
| 4.1.3.2 Sintomas Gastrointestinais e Intervenção Nutricional..... | 69 |
| 4.1.3.3 Estratificação de Risco e Intervenção Nutricional..... | 70 |
| 4.2 DISCUSSÃO..... | 72 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 79 |
| REFERÊNCIAS | 81 |
| ANEXO A - FORMULÁRIO DO INQUÉRITO NACIONAL DE DISBIOSE | 89 |
| ANEXO B – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 91 |
| ANEXO C – DECLARAÇÃO DE ADEQUAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO EM BANCA..... | 93 |
| APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 95 |

1 INTRODUÇÃO

O sistema digestivo possui uma grande quantidade de microrganismos presentes na mucosa intestinal. A população de agentes compreende cerca 100 milhões de microrganismos e possui aproximadamente 1.000 espécies diferentes, as quais têm a função de auxiliar o metabolismo e nutrição por meio de mecanismos bioquímicos da microbiota intestinal, promovendo a produção de vitaminas, energia e melhor absorção de alguns minerais. Além disso, a microbiota possui função protetora, também denominada como barreira intestinal, a qual contribui para a homeostase, impedindo o crescimento acelerado de microrganismos patogênicos e, conseqüentemente, o desenvolvimento de infecções intestinais (GUARNER, 2007).

Na fase adulta, o trato gastrointestinal (GI) é uma das superfícies de maior interação entre o ambiente interno do corpo humano e o ambiente externo. Todo o seu sistema compreende cerca de nove metros de comprimento e estima-se que durante toda a vida, com expectativa de vida normal, passe aproximadamente 60 toneladas de alimentos pelo trato GI (BENGMARK apud MYERS, 2004).

No entanto, há fatores que podem levar ao desequilíbrio da microbiota, ocasionando transtornos na metabolização de nutrientes e produção de toxinas, devido à hiperproliferação de agentes nocivos à saúde humana, desencadeando o que pode ser chamado de disbiose, o que se refere ao aumento de microrganismos patogênicos em relação aos benéficos presentes no ecossistema da microbiota intestinal humana (ALMEIDA et al., 2008).

A composição da microbiota pode sofrer alterações que podem ocorrer sob a influência de dieta, uso de medicamentos e infecção invasiva por meio de patógenos. Como consequência, as ações moduladoras sobre o sistema imunológico têm contribuído para o desenvolvimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Desta forma, quando relacionada com uma condição de pré-disposição genética aliada a outros mecanismos biológicos, a disbiose pode potencializar a progressão de doenças (JAIN; WALKER, 2015).

O desenvolvimento da disbiose também está relacionado a patologias, como por exemplo, as doenças do sistema cardiovascular (KOREN et al., 2011). A disbiose também pode estar envolvida com doenças endócrinas e desordens do metabolismo (GERRITSEN et al., 2011), doenças relacionadas ao sistema gastrointestinal

(CARROL; MAHARSHAK, 2013), doenças de origem infecciosa, entre outros (GORI et al., 2008).

Complicações gastrointestinais são muito elevadas em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), apresentando como maior prevalência a incidência de diarreia e constipação intestinal, além de outras complicações existentes. Um estudo sobre pacientes de UTI, demonstrou que dentre os 77 pacientes analisados, 23,4% apresentaram diarreia, enquanto 36,4% da amostra revelaram ter constipação intestinal, o que caracteriza sua grande frequência (OLIVEIRA, et al., 2010).

Estudos indicam que pacientes internados em UTI estão sujeitos a maior quantidade de fármacos prescritos durante o período de tratamento. Esta maior exposição a medicamentos pode acarretar em ações que submetem o doente hospitalizado a fatores de risco, devido seu potencial para modificar o sistema digestivo, afetando sua estrutura e/ou função, prejudicando o processo digestivo. Fármacos mais específicos, com efeito antibiótico, apresentam maior potencial para ocasionar erosões ou mudanças na estrutura do epitélio digestivo (HELDT, 2013).

A disbiose também possui formas de tratamento, as quais são baseadas na utilização de prebióticos, probióticos, que atuam no controle e recuperação do equilíbrio da microbiota através de estímulo do crescimento e adição de bactérias benéficas na microbiota intestinal, respectivamente. Outra forma de tratamento é a aplicação do uso de simbióticos, no qual ocorre de forma simultânea a ação prebiótica e probiótica. Desta forma, a barreira intestinal pode voltar a exercer seu papel metabólico e protetor por meio do sistema imune (BURIGO et al., 2007).

O trabalho teve como objetivo identificar e avaliar fatores de risco para disbiose intestinal em pacientes de UTI, por meio de registros que possibilitaram detectar a patologia, condição clínica, tratamento e medicação aplicada durante o período de internação e, posteriormente, tais variáveis foram correlacionadas com as práticas clínicas utilizadas durante o mesmo período de internação dos pacientes. Além disso, o trabalho também visou identificar a presença de sintomas gastrointestinais, comparando-os com a incidência de prescrição de fármacos com potenciais efeitos negativos sobre a microbiota, juntamente com a identificação de intervenção nutricional ou não por meio da prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos.

Este trabalho surgiu diante da necessidade de análise de fatores de risco para o desequilíbrio da microbiota da população sob tratamento em Unidade de Terapia Intensiva. Sendo assim, justificou-se a importância deste trabalho para avaliar práticas clínicas aplicadas durante o período de hospitalização, associadas com a ocorrência ou não de intervenção nutricional, contribuindo para um melhor entendimento da influência do histórico do paciente e das práticas clínicas que possam interferir positiva ou negativamente sobre os fatores que contribuam para o desenvolvimento de disbiose nos pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal de um adulto é composta por aproximadamente 1.000 espécies diferentes de bactérias e cerca de 100 milhões de microrganismos, entre os quais é possível identificar dois grandes filos: as Bacteroidetes e as Firmicutes. Os outros filos também estão presentes, porém em menor proporção, tais como: Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Fusobactérias e Cianobactérias. As células bacterianas estão distribuídas no sistema digestivo, de forma que o estômago e duodeno compreendem 10^1 a 10^3 de bactérias por grama, enquanto o jejuno e íleo apresentam cerca de 10^4 a 10^7 e o número estimado de células bacterianas por grama no colón chega a 10^{11} a 10^{12} . As espécies de bactérias colonizadas no epitélio, na mucosa e no lúmen intestinal são distintas, visto que foram identificados somente *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus* no muco e epitélio intestinal, enquanto no lúmen foram encontradas as seguintes espécies: *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e, por fim, *Ruminococcus*. A fase final de instalação da microbiota ocorre até o primeiro ano de vida, momento em que é semelhante com a de um adulto, sofrendo apenas poucas alterações no decorrer dos anos (SEKIROV et al., 2010).

O sistema digestivo é estéril durante toda a fase fetal, porém sofre mudanças a partir do nascimento. O método utilizado para o parto define o tipo de colonização inicial do tubo digestivo, sendo que o parto normal apresenta uma maior oferta de bactérias da flora vaginal e fecal da genitora, enquanto o parto por cesárea permite apenas a colonização por bactérias presentes no ambiente. A alimentação posterior ao nascimento também possui seu papel na formação da microbiota intestinal, sofrendo variações significativas se comparados o aleitamento materno e aleitamento artificial. Estudos mostram que lactentes que recebem aleitamento proveniente da mãe, apresentam cerca de 90% de bifidobactérias e lactobacilos na composição de sua microbiota, os quais são caracterizados como microrganismos benéficos para a saúde do intestino, ao passo que esses mesmos microrganismos podem sofrer uma redução de aproximadamente 40% a 60% da microbiota intestinal

quando equiparados com lactentes que receberam aleitamento com fórmulas (MORAIS, 2006).

Na fase adulta, o trato gastrointestinal (GI) é uma das superfícies de maior interação entre o ambiente interno do corpo humano e o ambiente externo. Todo o seu sistema compreende cerca de nove metros de comprimento e estima-se que durante toda a vida, com expectativa de vida normal, passe aproximadamente 60 toneladas de alimentos pelo trato GI (BENGMARK apud MYERS, 2004).

A colonização das bactérias permite que o sistema digestivo desenvolva uma barreira de proteção, impedindo a invasão e proliferação de microrganismos nocivos à saúde do intestino. O sistema de defesa também é constituído por um muco rico em mucinas, sua principal proteína, que caracteriza sua viscosidade, peptídeos antimicrobianos e o anticorpo imunoglobulina A (IgA) (WENG; WALKER, 2013).

O padrão de espécies bacterianas pode apresentar grandes variações de um indivíduo para outro, tornando-se instável em pessoas com alguma doença gastrointestinal ou manter-se constante em indivíduos com intestino sadio. As bactérias classificadas como benéficas (comensais), formam biopelículas sobre a mucosa intestinal, o que promove uma ação protetora contra as bactérias patogênicas que podem atingir a mucosa intestinal. Além disso, a microbiota apresenta funções importantes para o organismo, como por exemplo: a recuperação de calorias por meio da digestão da lactose e produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), modulação do crescimento e diferenciação celular, estimulação do tecido imunológico linfóide que se encontra associado ao intestino e imunidade inata, redução dos lipídios presentes na corrente sanguínea e produção de vitaminas (WAITZBERG, 2009).

A barreira de proteção também conta com a ação importante das células *Natural Killer* (NK), linfócitos inatos que atuam sobre os agentes patogênicos por meio de sinais de células apresentadoras de antígenos através da secreção de citocinas como interferon- γ (IFN- γ), que estimulam a ação dos macrófagos, promovendo a identificação e lise de células infectadas ou que apresentem alguma anomalia, levando à apoptose da célula alvo. Desta forma, a célula NK participa de forma efetiva na defesa inata da mucosa intestinal contra patógenos (FUCHS; COLONNA, 2011).

Esta ação protetora, realizada pela barreira intestinal, atua sobre microrganismos anaeróbios, bactérias gram positivos e negativos e antígenos que atingem o sistema digestivo através da alimentação. Os componentes celulares responsáveis pela composição da microbiota intestinal são denominados como placas de *Peyer*, que compreendem cerca de 70% do tecido linfoide presente no organismo. Estas placas, por meio de ação conjunta, promovem a homeostase. A mucosa intestinal contém células M, ou micropregas, as quais têm a função de permitir a passagem de antígenos para suas células correspondentes, principalmente as células dendríticas, apresentadoras de antígenos. Juntamente com as células dendríticas, há também as células epiteliais que apresentam antígenos e estruturas, identificadas como *tight junctions*, que vedam o espaço intracelular e impossibilitam o trânsito de materiais, proporcionando maior integridade funcional e física da mucosa intestinal (AZEVEDO et al., 2009).

Outra atribuição do sistema digestivo é o potencial de modulação do sistema imune do hospedeiro, tornando-o mais funcional ou não. A análise de um estudo de comparação realizado com ratos livre de germes e ratos colonizados de forma convencional, mostrou que os ratos com sistema digestivo estéril apresentavam deficiência funcional no sistema imune, devido à baixa produção de linfócito T auxiliar (LT CD4), linfócito T citotóxico (LTC CD8) e IgA, quando comparados com o grupo de ratos convencionais. Após a colonização induzida de *Bacterioides*, *B. fragilis*, *Clostridium*, *Lactobaciollus* e *Bifidobacterium*, houve mudanças significativas na ação da resposta imune causadas pelo aumento da expressão de genes responsáveis por estimular o transporte e funções protetoras do sistema imunológico, por consequência da maior produção de LT CD4+, LTC e IgA (WENG; WALKER, 2013).

O sistema imunológico conta com a ação da IgA, a imunoglobulina mais abundante no trato GI. A lâmina própria do intestino humano contém cerca de 80% das células plasmáticas, as quais produzem aproximadamente 40-60mg/kg/dia de IgA, sendo sua produção maior do que quaisquer isotipos de imunoglobulina combinada. A imunoglobulina IgA é dividida em duas subclasses: IgA1 e IgA2; sendo a IgA2 a de maior resistência contra proteases bacterianas, apresentando assim uma vida mais longa no lúmen intestinal. As imunoglobulinas são de grande importância para o controle da comunidade de microrganismos no trato GI, sendo a sua ausência um

fator potencializador para o crescimento anormal de bactérias anaeróbicas em todas as porções do intestino delgado (SUZUKI apud ALVARES; PEÑA; ACOSTA, 2010).

Um estudo realizado com grupo de ratos livres de germes mostrou a ação moduladora da microbiota, principalmente no intestino delgado, por meio da aplicação da proteína adaptadora de fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) e, entre os resultados, foram observadas mudanças nos genes responsáveis pela resposta imune por influência da microbiota intestinal. Estes genes foram relacionados com a imunidade adaptativa, ação que foi associada com mudança de linfócitos para a mucosa, por indução da microbiota. O mesmo estudo também mostrou que genes envolvidos com o metabolismo e absorção de nutrientes sofreram ação moduladora, como os genes atuantes na biossíntese de colesterol, que apresentaram mudanças positivas significativas em sua resposta quando relacionados com outros genes de acordo com o genótipo expresso no jejuno, íleo e cólon. No entanto, os genes vinculados ao metabolismo de energia, mitocôndria e peroxissoma, refletiram uma regulação negativa na porção do duodeno (LARSSON et al., 2011).

2.2 CONCEITO E CARACTERIZAÇÃO DE DISBIOSE

A disbiose se caracteriza por um distúrbio que causa o desequilíbrio da microbiota intestinal, devido a maior incidência de bactérias patogênicas sobre as benéficas, também chamadas de comensais. Sendo assim, uma das funções da microbiota humana, a qual é contribuir para a manutenção da saúde, é prejudicada devido a ocorrência de fatores que causam o desequilíbrio homeostático, levando como consequência uma desordem nas colônias de microrganismos do sistema digestivo por meio da hiperproliferação de microrganismos nocivos à saúde humana. Estes microrganismos nocivos, após instalados, podem interferir na digestão de nutrientes e promover a junção de proteínas com toxinas, formulando peptídeos danosos (ALMEIDA et al., 2008).

O crescimento acelerado de patógenos, como fungos, bactérias e outros, proporciona maior exposição do trato GI à produção de toxinas oriundas dos microrganismos, as quais são absorvidas através da corrente sanguínea, resultando no estímulo de processos inflamatórios (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Estas alterações na composição dos microrganismos presentes no intestino, comprometem também a modulação do sistema imune, podendo estimular o desenvolvimento de doenças inflamatórias, autoimunes ou atópicas. A sociedade industrializada tem apresentado grande prevalência destas doenças, e dados epidemiológicos mostram que este aumento está relacionado, principalmente, com as mudanças ambientais e estilo de vida (FRANCINO, 2014).

Portanto, o desequilíbrio da microbiota intestinal, disbiose, pode ser caracterizada pela incidência de maior proliferação de microrganismos patógenos como: *Candida*, *C. difficile*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp* e *Enterococcus*. Ao mesmo tempo que ocorre o aumento de agentes patogênicos, a colonização de agentes benéficos também sofre alterações importantes, devido à redução significativa de comensais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ocasionando então o desequilíbrio da microbiota intestinal (MYERS, 2004).

2.3 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À DISBIOSE

Como citado anteriormente, a composição da microbiota pode sofrer alterações e essas mudanças ocorrem sob a influência de dieta, uso de medicamentos e infecção invasiva por meio de patógenos. Como consequência, as ações moduladoras sobre o sistema imunológico têm contribuído para o desenvolvimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Desta forma, quando relacionada com uma condição de pré-disposição genética aliada a outros mecanismos biológicos, a disbiose pode potencializar a progressão de doenças (JAIN; WALKER, 2015).

A disbiose está sendo diretamente envolvida no desencadeamento de inflamações na mucosa intestinal, devido ao desequilíbrio homeostático, promovendo doenças inflamatórias no intestino, câncer colorretal, periodontite e obesidade. A inflamação pode ser condicionada pela ação de patógenos dominantes, aqueles que se estabelecem como agentes dominantes na colônia de microrganismos do intestino, causando supressão dos agentes benéficos. (HAJISHENGALLIS et al., 2012)

A bactéria *P. gingivalis*, intimamente relacionada com a periodontite, contribui para a indução da secreção de citocinas que estimulam a inflamação periodontal e também a perda óssea. Esta bactéria, juntamente com outras envolvidas no processo, instiga um ambiente inflamatório para suprir suas necessidades nutricionais, a fim de

proporcionar um ambiente repleto de tecido degradado, rico em peptídeos e minerais como o ferro (HAJISHENGALLIS et al., 2014).

2.2.1 Cardiologia

A doença cardiovascular é caracterizada como uma doença crônica não transmissível (DCNT). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os hábitos alimentares e estilo de vida inadequados são responsáveis por 31% das doenças isquêmicas do coração, enquanto a hipertensão arterial, caracterizada como um dos principais fatores para o desenvolvimento de cardiopatias, está relacionada na causa de aproximadamente 7,5 milhões de mortes anualmente, representando 12,8% de todas as mortes contabilizadas à nível mundial (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010).

Estudos relatam que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode estar envolvido no desenvolvimento de diversas doenças, incluindo doenças do sistema circulatório. Os resultados demonstram que a presença de bactérias de origem intestinal e oral foram identificadas em placas ateroscleróticas. Com base em análise microbiológica, quando comparadas com bactérias do intestino e cavidade oral, foram observados níveis elevados de proteobactérias e redução de Firmicutes em placas ateroscleróticas (KOREN et al., 2011).

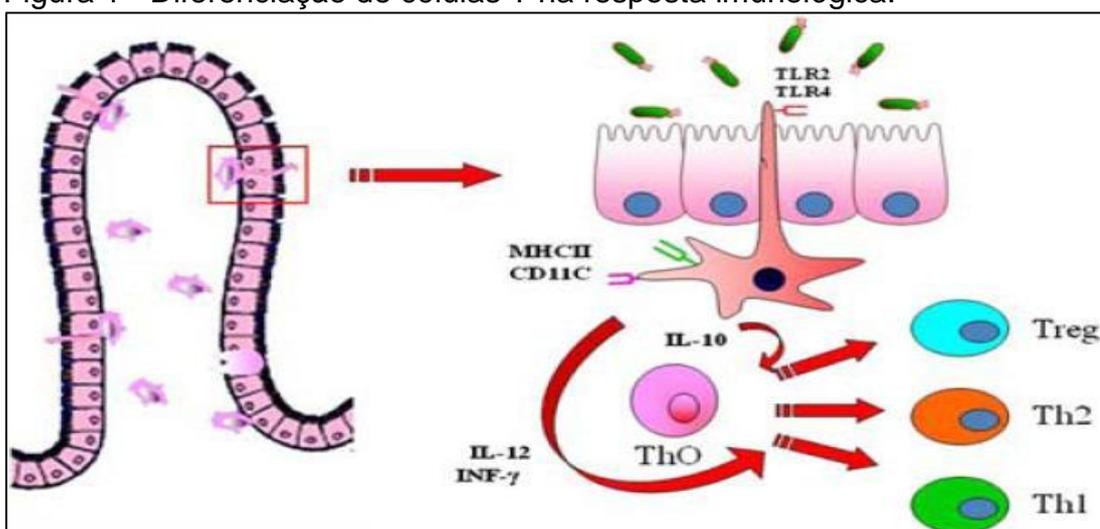
Outro estudo sobre o efeito do desequilíbrio da microbiota também relacionou tal condição às doenças cardiovasculares, no qual a ação de anticorpos foi associada às cardiopatias, pois a ação dos anticorpos contra microrganismos patogênicos foi relacionada à danos no órgão alvo ou como surgimento de eventos cardiovasculares. Sendo assim, diversos agentes nocivos foram detectados como desencadeadores de doenças cardiovasculares. Portanto, alterações na microbiota intestinal possuem efeito negativo sobre os processos de desenvolvimento das doenças, agindo por meio de mediadores inflamatórios ou localmente (AMAR, et al., 2013)

2.2.3 Sistema Imune, Endócrino e Metabolismo

O sistema imune, a partir ação dos linfócitos CD4, ou seja, células T auxiliares virgens, conhecidas como Th0 (do inglês *T helper 0*), origina duas subpopulações importantes: Th1 (do inglês *T helper 1*), que estimulam a produção de células T citotóxicas (CD8) através da interleucina-2 (IL-2), assim como a resposta de hipersensibilidade tardia por intermédio da produção de IL-2 e IFN- γ . O Th2 (do inglês *T helper 2*), tem o papel de auxiliar as células B do sistema imune, por meio da produção de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5). No entanto, há também um subgrupo de células CD4 chamadas células Th17 (do inglês *T helper 17*), as quais apresentam função importante na imunidade do trato GI, através da produção de interleucina-12 (IL-12), agindo diretamente na ativação de neutrófilos para os sítios de infecção bacteriana (LEVINSON, 2014).

O mecanismo de acionamento da diferenciação das células Th0 para Th1 e Th2 na mucosa intestinal, pode ocorrer como demonstrado na Fig. 1, onde as células dendríticas (DC) evocam as células T através de sua ligação ao receptor de células do tipo Toll 2 (TLR2) e/ou TLR4 presentes na superfície da DC. Em seguida, a microbiota induz a ação do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe 2 que, aliado com CD11c e DC, ativam a produção de interleucina-10 (IL-10), componente precursor das células T reguladoras (Treg), e da produção de IL-12 e IFN- γ , diferenciando assim as células Th0 em Th1 e Th2 (WENG; WALKER, 2013).

Figura 1 - Diferenciação de células T na resposta imunológica.



Fonte: Weng; Walker, 2013.

Estudos evidenciam que estas células podem estar envolvidas no desenvolvimento dos processos inflamatórios e doenças autoimunes, devido à ocorrência do

desequilíbrio microbiano. Um experimento permitiu analisar a ação de Th1 e Th17 sobre o desenvolvimento de encefalomielite autoimune através de ratos cobaias, inicialmente livres de patógenos, sendo possível identificar a infiltração de células Th1 no sistema nervoso central (SNC), as quais apresentaram grande capacidade de estimular uma inflamação no local. Além disso, notou-se que dentre as ações dos linfócitos Th1, também estava o recrutamento celular das células Th17, resultando no progresso e estabelecimento da doença clínica (O'CONNOR et al., 2008).

Um estudo sobre a influência dos mecanismos das células T reguladoras (TR), responsáveis pela regulação das respostas imunes, permitiu analisar seus efeitos sobre o desenvolvimento do Diabetes Mellitus do tipo 1, uma doença autoimune gerada por lesões progressivas nas ilhotas pancreáticas. Para isso, foi induzido um desequilíbrio por método de ablação das células TR em ratos pré-diabéticos por meio de medicamento. O resultado foi devastador, visto que em poucas horas ocorreu o aumento significativo dos leucócitos no interior da lesão, culminando na ação de células T efectoras, causando rapidamente a destruição das células β das ilhotas. Juntamente com a redução das células TR, foi possível observar uma grande expressão de IFN- γ , citocina responsável pela ativação de macrófagos. A contagem de células NK, durante o experimento, permitiu observar também a sua progressão no pâncreas durante a ablação, aumentando seu percentual de 2% para 10% no período de 48 horas, o que culminou no avanço das células T efectoras. Sendo assim, o estudo sugeriu que a resposta imune inata pode ser primordial no desenvolvimento de diabetes em tal situação e que as células TR são essenciais para o controle de doenças envolvidas com o sistema imune (FEUERER, 2009).

Os linfócitos Th1 também atuam no desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 1, como mostrado em estudo sobre a avaliação da progressão da doença e seu tratamento com células T reguladoras (TR). A doença autoimune foi rapidamente desenvolvida no período de uma semana após a transferência de célula Th1 para seus receptores, por meio da indução de IFN- γ , causando apoptose das células β produtoras de insulina (WEBER et al., 2006).

A ação das células T sobre o desenvolvimento de diabetes também foi associada com as células Th17, como mostrou o estudo com ratos diabéticos em diferentes idades, o qual foi possível a identificar a expressão aumentada de IL-17 e IL-17F no pâncreas dos animais, com maior incidência em ratos mais velhos, correlacionando

assim o seu envolvimento com a doença. Para analisar o potencial de desenvolvimento de diabetes por meio das células Th17 em camundongos, foi realizada a transferência das células em camundongos adultos, tendo como resultado o percentual de 100% de manifestação da doença nas cobaias, mas para isso foi necessária a injeção de no mínimo 0,5 milhões de células Th17. Este mesmo método foi aplicado para avaliar o desenvolvimento em ratos neonatos, com até 7 dias de idade, e apenas 20% da população apresentou diabetes. No entanto, quando examinados histologicamente, os outros 80% apresentaram insulite, diagnóstico que consiste em inflamação nas ilhotas pancreáticas (MARTIN-OROZCO et al., 2009).

A ação das células NK no fígado, mucosas, pele, pâncreas e SNC também tem o intuito de promover a resposta imune sobre agentes infecciosos. No entanto, quando este processo sofre alguma irregularidade, pode ocorrer danos às células ao seu redor e estimular o desenvolvimento de doenças autoimunes (SHI et al., 2011).

A síndrome de Guillain-Barré, uma doença autoimune, é uma das causas mais frequentes de paralisia aguda em países como os Estados Unidos, e seu desenvolvimento é estimulado principalmente por doenças infecciosas. A bactéria *Campylobacter jejuni*, patógeno entérico frequente no trato GI, é uma das maiores precursoras da síndrome. Outras doenças autoimunes como a síndrome de Reiter, junção entre artrite, uretrite e conjuntivite, também pode ser causada por meio de infecção de patógenos intestinais, como por exemplo, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e outros microrganismos. Portanto, a ativação das células CD4-positivas autocorretivas (Th1 ou Th2) estão altamente envolvidas no desenvolvimento de doenças autoimunes importantes por meio da ação de células ou anticorpos (Quadro 1), sendo então potencializados por quadros infecciosos (LEVINSON, 2014).

Quadro 1 – Doenças autoimunes importantes

(continua)

| Tipo de resposta imune | Doença autoimune | Alvo principal da resposta imune |
|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Anticorpo contra receptores | Miastenia grave | Receptor de acetilcolina |
| | Doença de Graves | Receptor de TSH |
| | Diabetes resistente à insulina | Receptor de Insulina |
| | Miastenia de Lambert-Eaton | Receptor do canal de cálcio |

| | | |
|---|---|---|
| Anticorpo contra outros componentes celulares que não os receptores | Lúpus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide Febre reumática Anemia hemolítica Púrpura trombocitopênica idiopática Síndrome de Goodpasture Anemia perniciosa Diabetes melito dependente de insulina Doença de Addison Glomerulonefrite aguda Poliarterite (periarterite) nodosa Síndrome de Guillains-Barré Glanulomatose de Wegener Pênfigo Nefropatia por IgA | DNA de fita dupla, histonas Tecido das articulações Tecidos cardíacos e das articulações Membrana das hemáceas Membranas das plaquetas Membrana basal dos rins e dos pulmões Fatores intrínsecos e células parietais Células de olhotas pancreáticas Córtex suprarrenal Membrana basal glomerular Artérias de pequeno e médio calibre Proteína mielínica Enzimas citoplasmáticas de neutrófilos Desmogleína dos desmossomos epiteliais Glomérulos |
| Mediada por células | Encefalomielite alérgica e esclerose múltipla Doença celíaca | Reação à mielina, levando à desmielinização dos neurônios cerebrais Enterócitos |

Fonte: Levinson, 2014.

Sendo assim, a microbiota intestinal tem papel importante sobre diversas desordens e doenças, incluindo patologias que envolvem o sistema endócrino e metabolismo, como por exemplo, a obesidade, no qual estudo relataram uma redução na variedade de microrganismos da composição da microbiota (GERRITSEN et al., 2011)

2.2.4 Gastroenterologia

Algumas doenças relacionadas com o sistema gastrointestinal, como por exemplo, Doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa e outras, podem ser desencadeadas por bactérias patogênicas presentes no trato GI. Estudos apontam que a microbiota de origem entérica é de fundamental importância para a origem das doenças, visto que a protease, substância secretada por grande parte das bactérias, foi classificada como fator de virulência para colite de origem infecciosa, podendo estar envolvida nos efeitos danosos que são causados sobre a barreira epitelial do intestino, proporcionando assim o seu envolvimento com doenças inflamatórias intestinais em indivíduos que apresentam determinada pré-disposição genética (CARROL; MAHARSHAK, 2013).

A partir de análises do ecossistema da microbiota intestinal humana, um estudo demonstrou que a disbiose apresenta grande influência sobre o desenvolvimento da Síndrome do Intestino Irritável (SII), promovendo alterações no processo que envolvem fermentação no trato GI, o que poderia evoluir para mudanças na fisiologia do indivíduo. O estudo não encontrou diferença significativa entre os participantes diagnosticados com a síndrome do intestino irritável e os participantes saudáveis, quando comparadas a quantidade das principais bactérias do intestino, porém o estudo revelou uma redução na população de bifidobactérias e lactobacilos, por meio de contagem de microrganismos do material fecal dos participantes, as quais são bactérias benéficas para o ecossistema intestinal. Além da redução das bactérias comensais, também foi possível identificar um aumento da população de *Enterobacteriaceae* quando comparados os resultados entre os pacientes e indivíduos saudáveis, demonstrando então que o decréscimo de agentes benéficos influencia no crescimento de agentes patogênicos (CHASSARD, et al., 2012)

2.2.5 Ginecologia

Em relação à ginecologia, os microrganismos presentes no trato GI podem sofrer muitas alterações durante o período gestacional. Um estudo realizado com gestantes identificou uma remodelação dramática da microbiota durante o período gestacional, utilizando dados de análises de fezes recolhidas das participantes. Durante o primeiro trimestre, não foram observadas diferenças significativas, sendo a microbiota intestinal das gestantes estudadas semelhantes entre si e comparáveis à microbiota de indivíduos saudáveis. No entanto, a partir do primeiro trimestre, foi identificada uma mudança substancial em relação à estrutura e composição dos microrganismos ao longo da gestação, visto que a maioria das participantes apresentaram grande quantidade de Proteobactérias, as quais estão fortemente envolvidas com o desenvolvimento de disbiose relacionada à inflamação (KOREN et al., 2012).

Ainda segundo o estudo de Koren e colaboradores (2012), foi observado que as alterações da microbiota podem permanecer por um período de pelo menos um mês após o parto. Além disso, foi identificado que a microbiota em desequilíbrio pode colonizar o recém-nascido, podendo afetar negativamente a formação do seu

sistema imune, tendo como consequência diversos problemas à saúde. O estudo também descobriu que, independentemente da idade, a microbiota intestinal das crianças era semelhante à das genitoras.

2.2.6 Hepatologia

Doenças hepáticas como cirrose, esteatose hepática, encefalopatia hepática e outras, foram relacionadas com anomalias da microbiota intestinal, pois o desequilíbrio da microbiota afeta a efetividade da barreira epitelial, estimulando efeitos negativos sobre o fígado devido a produção de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando assim diversos distúrbios que comprometem o funcionamento ideal do órgão. A intervenção por meio de probióticos, diferente da abordagem com antibióticos, demonstrou resultados significativos no tratamento das doenças (FOOLADI et al., 2013).

2.2.7 Infectologia

A infectologia está associada ao sistema imune do hospedeiro e, quando diagnosticada uma doença infecciosa, pode-se desencadear o processo de disbiose, tendo como possível consequência o agravamento da doença, como mostra um estudo realizado com participantes diagnosticados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). No estudo, inicialmente, foi investigado a incidência de duas espécies consideradas como patógenos oportunistas, as quais foram *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Os dados permitiram observar que os participantes com HIV positivo apresentaram 10 vezes mais o número de patógenos acima citados, se comparados com indivíduos saudáveis. Em contrapartida, o mesmo estudo evidenciou que a microbiota intestinal demonstrou redução de outras espécies de microrganismos, as quais são bifidobactérias e lactobacilos, representando um percentual de 2,5% e 0,02%, respectivamente, da microbiota dos indivíduos com HIV, enquanto a população em geral contém de 5% a 10% de bifidobactérias e 1 a 2% de lactobacilos na composição do ecossistema da microbiota intestinal. O estudo também avaliou os níveis de inflamação dos indivíduos por meio da medição de calprotectina fecal que, por sinal, se apresentou

em níveis muito altos, caracterizando como uma indicação de inflamação do trato GI. Sendo assim, os dados demonstraram um importante agravo sobre o equilíbrio da microbiota de indivíduos e a presença significativa de inflamação intestinal, comprometendo a ação protetora da barreira intestinal (GORI et al., 2008).

2.2.8 Neurologia e Psiquiatria

Existem evidências sobre a interação do cérebro e o trato GI, visto que são ligados por uma comunicação via sistema neuro-humoral. A comunicação entre o intestino e cérebro estava relacionada com os efeitos psicológicos sobre o trato GI, porém há evidências que o eixo-intestino-cérebro pode influenciar no desenvolvimento do cérebro, assim como em fenótipos comportamentais. Sendo assim, pode-se associar o papel da microbiota intestinal sobre o desenvolvimento de doenças neurológicas. No entanto, ainda há dificuldades, devido à ampla diversidade, para a definição dos microrganismos que compõem a microbiota intestinal com capacidade para interferir nos processos neurológicos (CHEN; D'SOUZA; HONG, 2013).

2.2.9 Oncologia

Os microrganismos colonizados no trato GI também podem contribuir para o desenvolvimento de câncer. Investigações demonstraram que pacientes diagnosticados com doença de Crohn sofreram mutações nos genes após a redução do número de bactérias do gênero firmicutes na região do íleo, após a redução deste tipo de bactéria, há um aumento significativo de bactérias patogênicas como *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*. A redução das bactérias benéficas citadas também impacta sobre a produção de ácidos graxos de cadeia curta, diminuindo a sua quantidade. Como consequência da redução de AGCC, ocorre o aumento da morte de células do cólon, as quais utilizam o nutriente como fonte de energia, resultando no aumento da renovação celular e, por consequência, pode ser explicada o aumento de 3,2 vezes mais risco para o desenvolvimento de câncer colorretal em indivíduos com doença de Crohn (SHAPIRA et al., 2013).

2.4 FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE DISBIOSE

2.4.1 Risco Relacionado à Idade

A imunidade sofre alterações no decorrer das fases da vida, apresentando dois extremos de capacidade funcional subótima: na fase de neonatos e pessoas idosas. Isto acontece porque os recém-nascidos possuem menos eficácia em suas células T quando comparadas com adultos. Os neonatos possuem anticorpos originados apenas através da transferência de IgG por parte materna pela placenta. No entanto, esses anticorpos maternos sofrem redução com o tempo, restando quantidades insuficientes entre os primeiros três e seis meses de idade, tornando mais alto o risco de infecção para a criança. O colostro, presente na primeira fase do aleitamento materno, é uma importante fonte de macro e micronutrientes essenciais, atuando também como um reforço para o sistema imunitário, visto que proporciona anticorpos, principalmente IgAs secretoras, que agem no combate contra infecções intestinais e respiratórias (LEVINSON, 2014).

Assim como a fragilidade existente nas primeiras fases da vida, há declínios a partir dos 60 anos de idade, momento que apresenta criticidade em relação ao trato gastrintestinal em função de doenças degenerativas e demais agravantes que surgem na terceira idade. Além da mudança na qualidade nutricional, devido à redução de fibras por meio de vegetais, aliado com o aumento alimentos fonte de carboidrato simples, os idosos também sofrem redução da motilidade intestinal, normalmente associada à redução de ácido clorídrico, condição que pode ser induzida pela ação de inibidores de bomba prótons ou gastrite. No entanto, apesar de levar a plenitude gástrica, esses fatores contribuem para o crescimento de bactérias patógenas no intestino delgado. Dentre as alterações, também está a constipação intestinal, condição que pode ter causas multifatoriais, as quais contemplam o sedentarismo, depressão, uso de medicamentos que afetam a motilidade intestinal, alimentação inadequada e mudanças neuromusculares em função de doenças degenerativas, mais comuns nessa fase da vida (COMINETTI; COZZOLINO, 2013).

O sistema imune também é afetado nessa fase da vida, pois há grande redução da resposta do anticorpo IgG sobre alguns antígenos, baixa produção de células T e

menor hipersensibilidade tardia, deixando-os mais propensos para o desenvolvimento de doenças infecciosas, assim como observado nos neonatos. Além disso, a incidência de doenças autoimunes também é aumentada nos idosos e decorre provavelmente da redução significativa das células TR, responsáveis pela regulação da resposta autoimune, permitindo assim a proliferação e ação de das células T autorreativas (LEVINSON, 2014).

Por outro lado, um estudo realizado por Biagi e colaboradores (2010), com indivíduos nativos da Itália, não foram encontradas diferenças significativas na microbiota intestinal quando comparados os resultados de jovens adultos e idosos com idade até 65 anos, pois os níveis de Bacteroidetes e Firmicutes ainda estavam em níveis comparáveis, porém o mesmo estudo demonstrou que os indivíduos com idade acima de 65 anos sofreram uma pequena redução destes microrganismos acima citados, além de um enriquecimento de proteobactérias, principalmente em indivíduos centenários, as quais são consideradas bactérias oportunistas do ecossistema intestinal, podendo, em algumas circunstâncias, ocasionar inflamações e estimular o desenvolvimento de patologias. Sendo assim, o processo de envelhecimento pode afetar significativamente a composição da microbiota intestinal, apresentando efeitos danosos de forma progressiva.

2.4.3 Complicações gastrointestinais

As complicações gastrointestinais são muito elevadas em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), apresentando como maior prevalência a incidência de diarreia e constipação intestinal, além de outras complicações existentes. Um estudo sobre pacientes de UTI, mostrou que dentre os 77 pacientes analisados, 23,4% apresentaram diarreia, enquanto que 36,4% da amostra revelaram ter constipação intestinal, o que caracteriza sua grande frequência (OLIVEIRA et al., 2010).

O desequilíbrio da microbiota humana pode expressar características sintomáticas, entre os quais é possível encontrar os sintomas gastrointestinais, como por exemplo, a diarreia, muitas vezes causadas pelo desequilíbrio da microbiota devido ao excesso de agentes patogênicos com características invasivas ou produtores de toxinas. Esta deficiência na eficácia de ação protetora da barreira também pode

evoluir para translocação de bactérias em quantidade considerável para promover complicações, particularmente de bactérias do gênero aeróbio e gram negativos. Além disso, esta condição pode levar a complicações como a ruptura da barreira epitelial, possibilitando que as bactérias sejam disseminadas por meio de canais linfáticos, podendo infectar órgãos como o baço, fígado e gânglios linfáticos mesentéricos. As infecções podem evoluir para sepse, agravando mais a condição clínica e resultando em choque e falência múltipla dos órgãos (GUARNER, 2007).

Microrganismos como bacilos gram-negativos são divididos em diversos gêneros e, quando relacionados com o trato GI, proporcionam grande incidência de doenças infecciosas, além de serem uma causa recorrente de diarreia, principalmente em países em desenvolvimento. A diarreia causada por essas espécies pode ser mediada por enterotoxinas, que estimulam o adenilato-ciclase presente nas células intestinais, e mecanismo invasivo-inflamatório, expresso no Quadro 2.

Quadro 2 - Bacilos gram-negativos que causam diarreia

| Espécies | Leucócitos nas fezes | Dose infectante |
|---|----------------------|-----------------|
| Mediada por enterotoxina | | |
| 1. Escherichia coli | - | ? |
| 2. Vibrio cholerae | - | 10 ⁷ |
| Invasiva-inflamatória | | |
| 1. Salmonella (p. ex., Sal. typhimurium) | + | 10 ⁵ |
| 2. Shigella (p. ex. Shi. dysenteriae) | + | 10 ² |
| 3. Campylobacter jejuni | + | 10 ⁴ |
| 4. Escherichia coli (linhagens enteropatogênicas) | + | ? |
| 5. Escherichia coli O157:H7 | +/- | ? |

Fonte: Levinson, 2014.

Entre os sintomas gastrointestinais também é possível encontrar a constipação intestinal. Estudos mostram que a constipação intestinal atinge mais mulheres do que homens, devido a possível influência dos hormônios sexuais, assim como um esvaziamento gástrico mais lento de líquidos e sólidos quando comparados com os homens. A constipação intestinal também é prevalente em pessoas mais velhas, devido à redução significativa da velocidade da peristalse (ZHAO et al., 2011).

De acordo com estudos, esse é um quadro comumente identificado em pacientes em terapia intensiva e consiste na ausência de evacuação num período de aproximadamente 4 dias após a internação. Segundo um estudo realizado em uma

unidade de terapia intensiva, com amostra final de 43 pacientes do sexo feminino e masculino, no qual avaliou-se a incidência de constipação intestinal, sendo eles divididos em dois grupos: pacientes que apresentaram constipação intestinal no período de 4 dias após a internação e um grupo controle de pacientes que evacuaram dentro deste mesmo período. Em pelo menos 72% da amostra, foi possível obter uma média de 5,6 dias para a primeira evacuação após a data de internação no grupo de pacientes constipados, enquanto isso o grupo controle levou em média 2,8 dias (GUERRA, 2013).

A constipação intestinal também é apontada como um dos precursores da translocação de bactérias, devido sua possível relação com a hiperproliferação bacteriana e lesão da mucosa intestinal. Sendo assim, o tratamento da constipação intestinal contribuiria para o melhor prognóstico de pacientes em tratamento intensivo, diminuindo suas complicações causadas pela translocação bacteriana (AZEVEDO, 2009).

2.5 RELAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E DISBIOSE

Pacientes em unidades de terapia intensiva estão sujeitos a maior quantidade de fármacos prescritos durante o período de tratamento. Esta maior exposição a medicamentos pode acarretar em ações que submetem o doente hospitalizado a fatores de risco, devido seu potencial para modificar o sistema digestivo, afetando sua estrutura e/ou função e prejudicando o processo digestivo. Fármacos mais específicos, com efeito antibiótico e antidiarreico apresentam maior potencial para ocasionar erosões ou mudanças na estrutura do epitélio digestivo (HELDT, 2013).

2.5.1 Antibióticos

Fármacos como antibióticos causam grande impacto sobre a microbiota intestinal devido sua capacidade de modificá-la. Estas alterações estão relacionadas com a sua dosagem, espectro de ação, tempo de administração, farmacocinética e potencial de ação antimicrobiana sobre bactérias gram positivas e negativas também aumentam seu impacto. A dosagem, juntamente com o tempo de administração de um antibiótico, são fatores que permitem avaliar a magnitude dos efeitos causados

por sua utilização sobre a microbiota intestinal, afetando não apenas os agentes patogênicos, mas também bactérias mais específicas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, as quais atuam sobre a ação do sistema imune. A taxa de absorção do medicamento também contribui para especificar seus efeitos adversos, visto que a má absorção no intestino pode ocasionar alterações significativas sobre os microrganismos presentes no cólon (MYERS, 2004).

O elevado uso de antibióticos torna o organismo mais propenso a desenvolver infecções, pois alguns fármacos tem a capacidade de alterar a função dos macrófagos, células apresentadoras de antígenos que exercem a função de fagocitose e produção de citocinas (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2009).

Os antibióticos proporcionam, não somente o desequilíbrio da microbiota intestinal, como também a incidência de diarreia, resultando no aumento significativo de bactérias nocivas, como algumas estirpes de *Clostridium difficile*, responsáveis pela produção de toxinas precursoras da colite pseudomembranosa (GUARNER, 2007).

Um estudo sobre diarreia nosocomial em uma UTI, com amostragem de 457 participantes, no qual 29,5% apresentaram diarreia, apresentou o antibiótico entre os principais fatores de risco para a promoção deste quadro, devido seu uso indiscriminado, tanto em quantidade quanto em duração. Também foi possível concluir que apenas um dia a mais de antibioticoterapia aumentou cerca de 16% o risco para desenvolvimento de diarreia, e a adição de apenas um antibiótico em determinado tratamento antimicrobiano elevou a incidência de risco em até 65%. O antibiótico pode causar esses efeitos por estimular alterações na microbiota intestinal, levando à disbiose, e conduz também para aumento da peristalse e redução da fermentação de carboidratos. Portanto, a adequação e controle do uso desses medicamentos poderia causar grande influência sobre a redução de morbimortalidade de pacientes críticos (BORGES, 2008).

Sendo assim, o antibiótico representa um dos fatores mais impactantes sobre as mudanças da microbiota intestinal, podendo repercutir efeitos sobre a aceleração do crescimento de bactérias já existentes e *Clorstridium difficile*, afeta a produção de AGCC, o que resultou na redução da sua quantidade, fator que por consequência, aumenta a proliferação de microrganismos patogênicos, além de reduzir os efeitos benéficos de alimentos fonte de fitoestrógeno, visto que tais nutrientes atuam por

meio da metabolização de processos enzimáticos realizados no cólon através de bactérias (WAITZBERG, 2009)

2.5.2 Inibidores de bomba de prótons

Os inibidores de bomba de prótons (IBP), também denominados como protetores gástricos, reduzem a quantidade de ácido gástrico produzido pelo estômago, inibindo especificamente a enzima H^+/K^+ -ATPase na superfície das células, podendo reduzir em até 95% a secreção diária de ácido gástrico (BRASIL, 2004).

O uso de IBP é aplicado no tratamento de refluxo gastroesofágico, esofagite, úlceras pépticas e, quando aliado a antibióticos, no combate à *Helicobacter pylori*. A inibição da produção gástrica causada pelos protetores gástricos, leva também ao aumento do pH intragástrico por aproximadamente 24 a 48 horas (METZGER; COSTA; SANTOS, 2006).

Apesar das indicações e tolerância do uso de IBP, há alguns efeitos adversos ocasionados pela sua administração em pelo menos 10% dos pacientes, sendo os mais comumente observados: distúrbios gastrintestinais, constipação, flatulência, diarreia e cefaleia. Também são identificados efeitos adversos raros como: hipomagnesemia, nefrite aguda intestinal, hipopotassemia, hiponatremia, pancreatite e síndromes, como a de Stevens-Johnson (HOEFLER; LEITE, 2009).

Recentemente, estudos tem demonstrado que o uso crônico de IBP está relacionado com as alterações proliferativas gástricas. Um estudo com base na análise de 22 pacientes que utilizaram inibidores de bomba de prótons no período mínimo de 3 meses, constatou que 27,3% da amostra manifestou alterações proliferativas da mucosa oxíntica. Os pólipos foram as únicas mudanças encontradas, sendo prevalente em 9,1%, porém não foi encontrada ocorrência de displasia nos pólipos da amostra estudada, o que coincidiu com estudos descritos em literatura que associam os pólipos às síndromes polipoides. A alteração proliferativa foi achada, de forma microscópica, exclusivamente na formação cística glandular. A maior incidência de alterações foi identificada nos indivíduos com mais de 60 anos de idade, podendo ser associado ao uso de IBP, pois os indivíduos apresentaram tempo de administração do fármaco superior a 24 meses (MANEGASSIM et al., 2010).

A junção entre o uso de IBP e a presença de *Helicobacter pylori* pode estar relacionada com gastrite crônica, atrofia e metaplasia, visto que *H. pylori* aliada a gastrite crônica pode evoluir para o desenvolvimento de atrofia gástrica, metaplasia intestinal e câncer gástrico. Portanto, *H. pylori* e IBP podem levar ao desenvolvimento de uma gastrite crônica do antro gástrico para uma gastrite crônica de caráter predominante para o corpo gástrico, essa condição pode ser um fator de risco para manifestação do câncer gástrico (UEMURA et al., 2000 apud THONSON, 2010).

No entanto, os estudos publicados não expressam uma relação definitiva entre a administração contínua de IBP e a prevalência de complicações graves, entretanto os indícios são suficientes para indicar maiores critérios e monitoramentos em sua utilização em pacientes (HOEFLER; LEITE, 2009).

O uso a longo prazo de IBP pode aumentar secreção de gastrina, levando à hipergastrinemia devido a grande supressão ácida promovida. Na hipergastrinemia, a taxa de concentração de gastrina geralmente não atinge o quádruplo do limite máximo superior do seu estado de normalidade e retorna para os níveis adequados logo após a suspensão de IBP. Além disso, estudos mostraram que a gastrina pode ocasionar atrofia da mucosa gástrica em ratos medicados com omeprazol (fármaco que atua como IBP) por um período de pelo menos dois anos, também foi detectado um aumento significativo das células enterocromifinas (ECL), assim como o desenvolvimento de tumores gástricos envolvidos com a dose administrada. A hipergastrinemia crônica pode evoluir para câncer gástrico nos ratos estudados, mas ainda não há incidências confirmadas de sua progressão em humanos. (HOEFLER; LEITE, 2009)

Segundo o estudo de Rodríguez, Ruigómez e Panés (2007), o uso de IBP também pode estar relacionado à gastroenterite bacteriana, pois, por se tratarem de drogas supressoras do ácido gástrico, interferem na defesa do trato GI contra a proliferação de microrganismo em função do aumento do pH. De acordo com o estudo, o crescimento bacteriano também é influenciado pela quantidade de dias em que o pH esteve superior a 4,0. No entanto, se o pH for inferior a 4,0 por algumas horas durante o tempo de 24h, é possível inibir o crescimento bacteriano.

O estudo também demonstrou que o percentual de crescimento bacteriano foi de 53% em pacientes tratados com omeprazol quando comparados com cimetidina, no

qual o percentual foi de 17%. O aumento do risco de infecções foi relacionado à dose administrada, tornando-se um fator determinante para a infecção por *Salmonella* e *Campylobacter*. Outros estudos também relacionaram o uso de supressores de ácidos com maior risco para manifestação de *Clostridium*, porém a pequena incidência neste estudo impediu tal associação. Portanto, as evidências possibilitaram identificar a influência negativa de inibidores de bomba de prótons sobre a primeira linha de mecanismo de defesa, o ácido gástrico, sobre a proliferação de microrganismos patogênicos, favorecendo assim o desequilíbrio populacional (RODRÍGUES; RUIGÓMEZ; PANÉS, 2007).

2.5.3 Laxantes e Antidiarreicos

Os laxantes são fármacos aplicados no tratamento de constipação intestinal. Um estudo com indivíduos em tratamento de constipação, apresentou resultados com efeitos negativos sobre o sistema gastrointestinal, sendo observado que os pacientes que utilizaram o fármaco por pelo menos uma vez por semana, demonstraram sinais de agravamento da constipação. Dentre os pacientes estudados, um total de 110, 91 indivíduos (78,4%) fizeram uso de laxante por 20 dias, tendo também como resultado o agravamento da constipação (AMENTA et al., 2006).

Entre as principais causas de diarreia estão as bactérias *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Campylobacter*, e para o seu tratamento, utiliza-se comumente fármacos antidiarreicos, que são medicamentos com propriedades antimotilidade, com efeito antagonista dos receptores muscarínicos. Entre seus componentes encontra-se os adsorventes, que atuam adsorvendo bactérias e toxinas, promovendo a alteração da microbiota intestinal (GILMAN, 2005).

2.6 PREVENÇÕES E TRATAMENTOS PARA DISBIOSE

2.6.1 Fibras

A microbiota do cólon e epitélio intestinal, juntamente com o sistema imune, estão intimamente associados ao intestino e são muito importantes para a promoção do

funcionamento normal do intestino. Por ser um sistema suscetível a sofrer grande influência em sua atividade em função de componentes da dieta, desenvolveu-se a manipulação do intestino através de alimentos com a finalidade de beneficiar a saúde, prevenir e tratar diagnósticos de doença intestinais. A utilização de fibras da dieta atua com efeito positivo sobre o funcionamento adequado do trânsito intestinal, contribuindo também para a evacuação intestinal. A utilização de fibras insolúveis permite o controle da motilidade intestinal, pois aumentam o volume fecal e proporcionam maior capacidade de absorção de água. As fibras também possuem funções mais específicas, pois atuam como substratos para fermentação e combustível para colônias de bactérias comensais presentes no intestino (WAITZBERG, 2009).

A ingestão de fibras está altamente relacionada com a redução de riscos para o desenvolvimento de doenças como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares (DCV), câncer colorretal, constipação, síndrome do cólon irritável e diverticulose, devido suas propriedades físico-químicas que contribuem para a redução de peso e glicemia pós-prandial. Além disso, reduzem a incidência de constipação intestinal e aumentam a saciedade. No entanto, apesar de seus benefícios, o consumo de alimentos fonte de fibras está diminuindo na população nos últimos anos. A população brasileira, como demonstrado através dos dados de aquisição de alimentos obtidos pelas Pesquisas de Orçamento Familiar (POF) durante o período entre 2002/2003 e 2008/2009, permitiram concluir que o consumo médio diário da população foi de, respectivamente, 15,4 e 12,5g/dia (GIUNTINI; MENEZES, 2011). Sendo assim, a ingestão média de fibras no Brasil, que pode ser obtida por alimentos como grãos integrais, frutas e vegetais, não atinge metade das metas de consumo recomendadas pela Organização Mundial da Saúde e a Organização da Alimentação e Agricultura (2003), as quais estabelecem a ingestão igual ou maior a 25g/dia ou acima de 20g/dia quando se trata de polissacarídeos não amido, assim como o consumo acima de 400g/dia de frutas e vegetais.

Os benefícios adquiridos por meio da ingestão de fibras são ampliados quando relacionados a fatores como atividade física e dieta com ingestão controlada de lipídios. Estudos mostram que a prevalência adequada de fibra na dieta está diretamente envolvida na redução de DCV e infarto do miocárdio, no qual foi

possível constatar que se trata de um componente importante como medida primária para a redução significativa desses riscos (COMINETTI; COZZOLINO, 2013).

Uma análise realizada nos Estados Unidos e na Europa, a partir de estudos tipo coorte, permitiu concluir que, para cada 10g de consumo diário de fibras de alimentos, como cereais integrais e frutas, foi identificada a diminuição de 14% de doenças cardiovasculares e 27% de mortalidade dos indivíduos estudados (PEREIRA et al., 2004).

2.6.2 Prebióticos

Dentre os tratamentos para a disbiose estão os prebióticos, mas para uma substância ter esta denominação, deve atender a alguns critérios como: ser de origem vegetal, pertencer a um conjunto de moléculas de grande complexidade com caráter heterogêneo, não sofrer processo de hidrólise por enzimas digestivas, não ser absorvida na parte superior do trato GI, ser ativa osmoticamente e fermentável por bactérias (MOROTI et al., 2014).

Os prebióticos classificados como carboidratos de cadeia curta, apresentam em sua composição componentes não-digeríveis, como por exemplo, a inulina e oligossacarídeos, que atuam como substratos para fermentação por meio de agentes benéficos que agem no cólon. Estes componentes são considerados funcionais devido sua influência em processos fisiológicos e bioquímicos, podendo contribuir para melhorias na saúde e menor incidência de riscos para a promoção de doenças (SAAD, 2006).

A inulina, classificada como frutano, promove a proliferação de lactobacilos e bifidobactérias, bactérias com características benéficas que atuam no cólon intestinal e promovem a redução de microrganismos patogênicos. As bifidobactérias também participam da produção de vitaminas, como por exemplo, piridoxina, vitamina B12, ácido nicotínico e ácido fosfórico. Além disso, o consumo de frutanos contribui para o controle e redução da insulina, triacilglicerol, colesterol e fosfolípidos, assim como o aumento da absorção de cálcio (WAITZBERG, 2009).

Outros prébióticos são utilizados na prática clínica, como os fruto-oligossacarídeos (FOS), obtidos através da hidrólise de inulina ou por meio da sacarose a partir da

aplicação de uma enzima chamada frutossiltransferase, e os galacto-oligossacarídeos (GOS), produzidos através da atuação da β -galactosidase sobre a lactose. Ambos são usados extensamente na indústria de alimentos por suas características prebióticas ideais, devido a maior resistência durante o processo de digestão no trato intestinal superior, por ser um material completamente fermentável e favorecer o crescimento de bactérias benéficas (WAITZBERG, 2009).

As bifidobactérias compõem aproximadamente 25% da população de microrganismos presentes no intestino de um ser humano em fase adulta. Estudos mostraram que os prebióticos têm efeito positivo sobre o aumento da quantidade dessas bactérias em pacientes tratados com fruto-oligossacarídeos (FOS), devido a sua capacidade de atingir o cólon sem sofrer ação hidrolítica, o que permite maior estímulo para o crescimento e/ou avivamento do metabolismo de agentes benéficos que promovem a fermentação de substratos, participam da produção de ácidos graxos de cadeia curta e redução do pH. Além de promover a inibição do crescimento de bactérias benéficas, reduzindo a colonização por microrganismos patogênicos através da produção de ácidos acetato e lactato. Outros benefícios do tratamento com frutooligossacarídeos são as mudanças no trânsito intestinal, prevenção de câncer de cólon, redução do colesterol plasmático e aumento significativo da biodisponibilidade de minerais, como cálcio e ferro, presentes no cólon (BURIGO et al., 2007).

De forma geral, os prebióticos promovem uma série de benefícios quando incluídos na dieta, visto que levam a minimização da ativação de xenobióticos e possuem a capacidade de trabalhar na modulação da produção de muco no trato GI e sistema imune. Além disso, beneficiam no aumento da secreção de nitrogênio, estimulam a produção e secreção de hormônios de origem intestinal, promovem a redução do Ph intestinal, induzem a apoptose, regulam a produção de lipídios e glicose realizadas pelo fígado e, por fim, modulam a microbiota intestinal humana. No entanto, se o seu uso for interrompido, a composição da microbiota retorna ao seu estado anterior (WAITZBERG, 2009).

2.6.3 Probióticos

Probióticos são definidos pela Organização Mundial de Saúde, juntamente com a Organização de Alimentos e Agricultura (2003) como microrganismos vivos que fornecem benefícios à saúde do organismo quando administrados em quantidade adequada.

A Legislação Brasileira, por meio da RDC nº 323, define os probióticos como microrganismos que favorecem o equilíbrio da microbiota através de efeitos benéficos para o hospedeiro. Sendo considerado também o seu potencial probiótico, que consiste na capacidade de exercer sua função benéfica sobre o local por intermédio de seus mecanismos de ação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Os probióticos, diferente dos prebióticos, têm em sua composição microrganismos vivos e, quando consumidos de acordo com o recomendado, promovem benefícios para a microbiota intestinal por meio do equilíbrio populacional. Esta ação benéfica dos probióticos ocorre devido a maior proteção contra patógenos e aumento na quantidade de agentes que estimulam a defesa. As estirpes mais comuns são de bactérias lácteas que produzem ácido lático, definidos como *Lactobacillus*, encontradas em maior quantidade no intestino delgado, e *Bifidobacterium*, as quais são encontradas em sua maioria no cólon (SANTOS, 2010).

Os efeitos dos probióticos também atuam sobre a resposta imune através do seu auxílio no controle de citocinas pró e antiinflamatórias, além da melhora nas ações da IgA. Esta capacidade de estimular a imunidade, uma das funções exercidas pelas bifidobactérias, é estabelecida principalmente por meio do aumento da produção de anticorpos, da atividade de células apresentadoras de antígenos como os macrófagos, maior produção de células NK e células T (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2009).

Na prática clínica, a administração de alguns microrganismos com características probióticas, como o *Lactobacillus rhamnosus* que contribui para a redução significativa de diarreia nosocomial. Os efeitos benéficos também podem ser observados quanto a levedura *Saccharomyces boulardii*, pois impacta de forma positiva sobre a redução de diarreia causada por *Clostridium difficile*, estimulado também pelo uso de antibióticos (LEVINSON, 2014).

Os *Lactobacillus*, um dos principais componentes dos probióticos, são bactérias gram-positivas e tem o como produto o ácido láctico, produzido através da fermentação de açúcares. Deste grupo de bactérias lácteas, as que apresentam maior interação com o hospedeiro humano e exercem grande influência sobre o equilíbrio dos ambientes em que habitam, são: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus rhamnosus* (BURITI, 2007).

Assim como os *Lactobacillus*, as bactérias do gênero *Bifidobacterium* possuem grande potencial probiótico. As *Bifidobacterium* compreendem cerca de 30 espécies e são, geralmente, caracterizadas por serem gram positivas, com ausência de flagelos, não esporuladas e anaeróbias, sendo capazes de utilizar glicose, frutose, lactose, galactose como fontes de carboidrato (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2009).

A suplementação de diferentes bactérias com características probióticas, como *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus casei*, podem resultar no aumento de outras bactérias probióticas, como as populações de *Bifidobacterium*, demonstrando seu efeito também sobre o crescimento de alguns filotipos de bactérias comensais presentes no trato GI (SANDERS et al., 2011)

Um estudo realizado por Ewaschuk e colaboradores (2008), avaliou os fatores bioativos produzidos por bifidobactérias na melhora da ação das células da barreira epitelial. Para isso, foi realizada a indução das citocinas inflamatórias IFN- γ e TNF- α , com a finalidade de promover uma perturbação nas junções das células epiteliais, interferindo na localização das proteínas que permitem a junção celular. Durante o período de 24 horas, as citocinas promoveram queda na resistência da barreira epitelial, porém o quadro foi revertido com o acionamento de cepas de *Bifidobacterium infantis*, impedindo a ruptura da barreira por meio dessas citocinas. O estudo também mostrou que o tratamento via oral à base de bifidobactérias em ratos com deficiência de IL-10, apresentou redução importante da permeabilidade do cólon, juntamente com a redução dos níveis das citocinas na mucosa, resultando na melhora expressiva da colite, assim como uma alteração na resposta sistêmica para antígenos bacterianos.

As alterações na permeabilidade intestinal contribuem para estabelecer um quadro inflamatório, favorecendo assim o desenvolvimento de doenças autoimunes. Sendo assim, o tratamento com produtos probiótico, como as bifidobactérias, podem

beneficiar não apenas no aumento da resistência da barreira epitelial, mas também pode ter outras aplicações clínicas importantes (EWASCHUCK et al., 2008).

SAAD (2006, p. 5) explica assim alguns benefícios para a microbiota intestinal por meio do tratamento com probióticos:

Os benefícios à saúde do hospedeiro atribuídos à ingestão de culturas probióticas que mais se destacam são: controle da microbiota intestinal; estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos; promoção da resistência gastrointestinal à colonização por patógenos; diminuição da população de patógenos através da produção de ácidos acético e láctico, de bacteriocinas e de outros compostos antimicrobianos; promoção da digestão da lactose em indivíduos intolerantes à lactose; estimulação do sistema imune; alívio da constipação; aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas.

Estudos também apontam que o papel dos probióticos sobre o sistema imune também pode ser aplicado na modulação de diversas células, entre as quais estão Th1, Th2, células dendríticas, células do sistema inato (NK), macrófagos, entre outras. Dessa forma, as bactérias benéficas para a microbiota intestinal possuem capacidade para influenciar a atividade de diversas células do sistema imunitário, incluindo respostas agudas de microrganismos nocivos a nível intracelular ou extracelular, podendo também modular respostas sobre condições crônicas, como por exemplo, doenças imunes desreguladas (HARDY et al., 2013)

Portanto, essa composição de microrganismos aplicada em tratamento para o desequilíbrio da microbiota intestinal, ecossistema sensível que, em desordem, pode potencializar a manifestação de diversas doenças, é de fundamental importância para promoção da saúde humana devido a sua capacidade de inibir a multiplicação de determinados patógenos, estimulando a produção de anticorpos e células do tipo linfócito T, favorecendo a ação do sistema imunológico e resgatando a homeostase (BURITI, 2007).

2.6.4 Simbióticos

Simbióticos é a denominação dada para produtos com combinação entre prebióticos probióticos. A junção entre esses dois componentes ocorre através da interação entre a cultura do probiótico e substrato oferecido pelo prebiótico, a qual proporciona maior tempo de sobrevivência dos microrganismos no alimento e no meio gástrico, visto que terá o substrato para fermentação durante a passagem pela parte superior

do trato GI, favorecendo maior eficácia para sua ação desde a parte superior (intestino delgado) até a parte inferior (intestino grosso). O efeito simbiótico pode ser diferenciado, dependendo da combinação de cepas probióticas e a escolha dos substratos (prebiótico), como por exemplo, o uso de bifidobactérias e frutoligosacarídeos (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2009; MOROTI et al., 2015).

Na prática clínica, os simbióticos apresentam indícios de eficácia sobre o tratamento de algumas doenças, como explica Raizel e outros (2011, p. 71).

[...]diarréia viral aguda, diarréia dos viajantes, infecções e complicações gástricas pelo *Helicobacter pylori*, encefalopatia hepática, diarréia em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, síndrome do intestino irritável, diarréia em pacientes em nutrição enteral por sonda nasogástrica, radioterapia envolvendo a pelve, doença inflamatória intestinal, carcinogênese, alergia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, constipação, melhoria da saúde urogenital de mulheres, redução do colesterol e triacilglicerol plasmático, efeitos benéficos no metabolismo mineral, particularmente densidade e estabilidade óssea.

Os efeitos benéficos da ação dos simbióticos sobre o controle populacional da microbiota intestinal foram avaliados em um estudo com 37 pacientes diagnosticados com câncer no cólon e mais 43 pacientes polipectomizados, sendo possível observar intervenções na população de microrganismos através de análises da flora fecal. As bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* (em ambos os grupos estudados) e *Lactobacillus* (pacientes com pólipos), apresentaram aumento significativo, enquanto o número de *Clostridium perfringens* sofreu uma redução significativa em pacientes diagnosticados com pólipos. O resultado deste estudo coincidiu com outros similares que registraram o aumento de bifidobactérias e lactobacilos ao mesmo tempo em que foi identificada a redução de clostrídios e coliformes após tratamento (RAFTER et al., 2007).

Entre outras indicações para o uso de simbióticos, estão o tratamento para indivíduos com intolerância à lactose, pois há evidências do aumento significativo da absorção de micronutrientes como sais minerais, por exemplo, o cálcio, importante para grupos populacionais em tratamento de osteoporose, mulheres em período de menopausa e, inclusive, adolescentes (WAITZBERG, 2009).

Os simbióticos podem contribuir para reverter quadros inflamatórios, como mostra um estudo em que essa categoria de imunomoduladores apresenta efeitos sobre pacientes com câncer colorretal através da análise dos níveis de Proteína C Reativa (PCR). Durante o período de 12 meses do estudo, foi possível observar a diferença

nas médias de PCR, sofrendo redução nas análises do 6º e 12º mês quando comparadas ao 1º mês. Como mostrado no estudo, as médias do 1º, 6º e 12º mês foram 14,7ml/L, 5,0 ml/L e 8,3ml/L, respectivamente, observando-se assim que o 6º mês apresentou o menor resultado. No 1º mês os pacientes não faziam uso de suplementação de simbióticos e apresentavam muitas variações na média de PCR. No 6º mês todos apresentaram redução significativa das proteínas, enquanto que no 12º houve aumento, porém permaneceu abaixo da média determinada no 1º mês. Sendo assim, os dados sugerem que o uso de simbióticos participam de forma benéfica também na redução da PCR (OLIVEIRA; AARESTRUP, 2012).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa de campo baseada em um estudo transversal com abordagem quantitativa e caráter analítico, realizado através da coleta de dados secundários presentes em prontuários de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), por meio de um formulário elaborado pelo Inquérito Nacional de Disbiose (INDIS) (Anexo A). O estudo foi desenvolvido em um hospital localizado no município da Grande Vitória, no estado do Espírito Santo.

3.2 AMOSTRA POPULACIONAL

A amostra populacional do estudo foi composta por pacientes com registro de internação na UTI de um hospital da Grande Vitória durante os meses de abril e maio de 2016. A realização do cálculo da amostra foi realizado por meio do uso de uma calculadora amostral online, com nível de confiança de 95%, a qual utiliza a seguinte fórmula: $n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / e^2 \cdot (N-1) + 1$, onde estão presentes as informações “n” (amostra calculada), “N” (população), “Z” (variável normal padronizada ao nível de confiança), “p” (verdadeira probabilidade do evento) e “e” (erro amostral) (SANTOS, [20--]). O cálculo resultou em uma amostra final representativa de 78 indivíduos, baseada na média de 47 internações mensais durante o período de dois meses. Os critérios para inclusão contemplaram pacientes do sexo feminino e masculino, com idade igual ou maior a 18 anos e acima de 60 anos, enquanto o critério de exclusão retirou a participação de pacientes com idade inferior a 18 anos.

3.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O instrumento para a coleta de dados do seguinte trabalho foi baseado em um formulário composto por nove questões fechadas, desenvolvido pelo Inquérito Nacional de Disbiose, no mês de junho do ano de 2015, o qual compreende oito questões apresentadas com o intuito de obter como resultado uma escala de

estratificação de risco de disbiose e uma questão para avaliar a ocorrência de tratamento nutricional. As variáveis analisadas foram: perfil do paciente, patologias e/ou condição clínica, tipo de tratamento atual, sintomas gastrointestinais, medicamentos, tabagismo, consumo de álcool, mobilidade e tipo de dieta aplicada durante o tratamento (dieta atual).

As variáveis foram subdivididas e pontuadas de acordo com o grau de importância para o desenvolvimento de disbiose. Sendo assim, o fator Perfil contempla o fator acima de 60 anos (1 ponto); 20 a 59 anos (0 pontos); 11 a 19 anos (0 pontos) e 0 a 10 anos (0 pontos), com pontuação máxima de 1 ponto. Já o fator Patologias e/ou Condição Clínica é subdividido em cardiologia (1 ponto); endócrino e metabolismo (1 ponto); gastroenterologia (1 ponto); ginecologia (1 ponto); hepatologia (1 ponto); imunologia/alergia (1 ponto); infectologia (1 ponto); neurologia/psiquiatria (1 ponto); oncologia (1 ponto); ortopedia/reumatologia (1 ponto); pneumologia (1 ponto); terapia intensiva (1 ponto) e não apresenta nenhuma patologia (0 pontos), no qual permite uma pontuação máxima de 4 pontos.

A variável Tratamento Atual aborda sobre os tratamentos: cirúrgico (1 ponto); quimioterapia/radioterapia (1 ponto); clínico (0 pontos) e outros (0 pontos), o qual possibilita a pontuação máxima de 1 ponto. O fator Sintomas Gastrointestinais trata sobre: diarreia (5 pontos); constipação (5 pontos); distensão abdominal (0 pontos); dor abdominal (0 pontos) e flatulência – gases (0 pontos), onde a maior pontuação obtida é de 5 pontos.

O fator Medicamento foi subdividido em 5 categorias, onde é possível encontrar: antibiótico (4 pontos); protetor gástrico (3 pontos); laxante (1 ponto) e antidiarreico (1 ponto), contabilizando um valor total de 8 pontos. Em relação ao Tabagismo, são abordados: fumante (1 ponto) e não fumante (0 pontos), com pontuação máxima de 1 ponto.

O Consumo de Álcool abrange as seguintes subdivisões: consome frequentemente (1 ponto); consome eventualmente (0 pontos) e não consome (0 pontos). Por fim, o fator Mobilidade contempla: não deambula (1 ponto) e deambula (0 pontos), permitindo também uma pontuação máxima de 1 ponto para a categoria.

Em relação ao campo Informações Complementares – Dieta Atual, é possível identificar e especificar o tipo de dieta que o paciente recebeu durante o tratamento,

podendo ser classificada em dieta oral (restrita em fibras, normal em fibras, rica em fibras e o tipo de fibra); dieta enteral (sem fibras, com fibras e tipo de fibra) e parenteral.

Para a caracterização do grau de risco apresentado pelos participantes, foi estabelecida uma escala de estratificação, com base no somatório de pontos obtidos pelo preenchimento dos campos do formulário, com pontuação mínima de 0 pontos e pontuação máxima de 22 pontos.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de um estudo com base na participação de seres humanos, porém sem intervenção direta, sendo restrito à obtenção de dados através de registros hospitalares, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, da instituição proponente Inspeção São João Bosco, da Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, para o desenvolvimento da pesquisa, sendo o número do CAAE: 55225416.1.0000.5068 (Anexo B). Além da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com linguagem clara e objetiva, assinado pelo paciente ou responsável legal (Apêndice A).

3.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados obtidos por meio de prontuários foram tabulados em planilhas do software Excel 2016, desenvolvido pela empresa Microsoft (MICROSOFT, 2016). Para a realização da análise dos dados, foram utilizadas técnicas de estatística descritiva, com medidas de média, frequência e desvio padrão.

A análise comparativa dos dados foi realizada através do software *Action*, o qual é disposto sob a plataforma do R e que atua como complemento do programa Excel. Diferente do Excel, o software estatístico *Action* trata-se de um pacote livre (ACTION, [20--]). A caracterização dos dados foi realizada pela frequência observada, porcentagem, medidas de tendência central e de variabilidade.

Para comparar se os medicamentos e os sintomas gastrointestinais diferem significativamente em proporção dos simbióticos, se utilizou o teste Z para duas

proporções. A mesma metodologia de análise foi adotada para a comparação de estratificação de risco e idade dos pacientes participantes do estudo. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. O nível de significância adotado nas análises dos dados foi de 5% com intervalo de confiança de 95%.

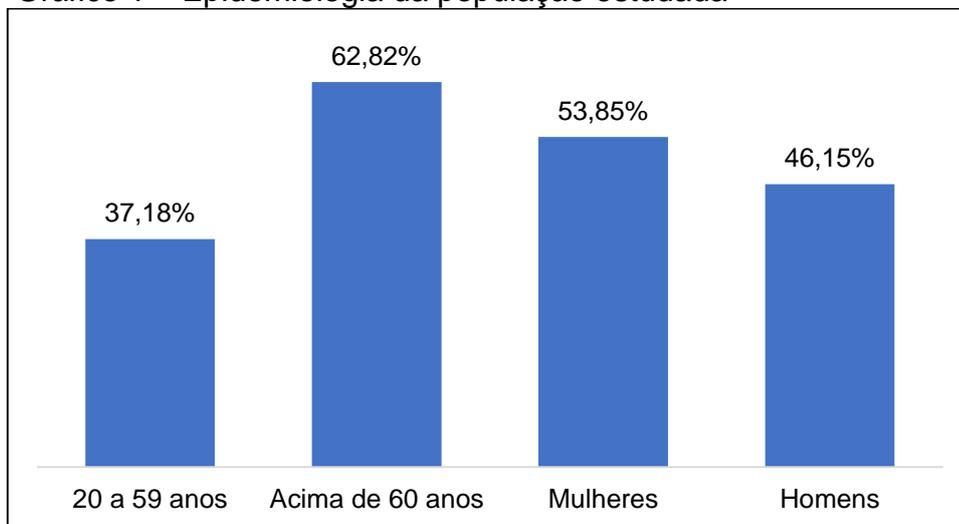
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Caracterização da População do Estudo

O estudo obteve um total de 78 pacientes. Dentre os participantes da pesquisa, com base na análise dos prontuários, constatou-se uma predominância do sexo feminino, que foi de 53,85% (n= 42) de mulheres, enquanto o sexo masculino representou 46,15% (n= 36) da população. Em relação à classificação da faixa etária, foi encontrado um maior número de pacientes com idade acima de 60 anos (idosos), abrangendo um total de 62,82% (n= 49) dos indivíduos, enquanto a faixa etária com idade entre 20 a 59 anos (jovens e adultos) obteve o total de 37,18% (n= 29) dos participantes, conforme caracterizado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Epidemiologia da população estudada



Fonte: elaboração própria.

Em síntese, também foi possível observar que a idade mínima dos participantes do estudo foi de 25 anos, enquanto máxima foi de 99 anos, com média de 62,5 anos (\pm 17,4 anos), enquanto a mínima e máxima de peso ficou entre 45Kg e 95Kg, com média de 65,27Kg (\pm 13,66Kg). A altura apresentou máxima e mínima de 1,52m e 1,80m, com média de 1,62m (\pm 7,59m), já o Índice de Massa Corporal (IMC), ficou com mínimo de 17,57Kg/m² e máximo de 32,87Kg/m² com média de 24,71Kg/m² (\pm

4,18Kg/m²), conforme demonstrado na Tabela 1. Os valores da mediana das variáveis também estão expressos na tabela acima citada.

Tabela 1 – Caracterização biológica da amostra estudada

| Parâmetros | Média | Desvio Padrão | Mediana | Mínimo | Máximo |
|------------|-------|---------------|---------|--------|--------|
| Idade | 62,5 | 17,4 | 63,5 | 25 | 99 |
| Peso* | 65,27 | 13,66 | 60 | 45 | 95 |
| Altura** | 1,62 | 7,59 | 1,6 | 1,52 | 1,8 |
| IMC | 24,71 | 4,18 | 24,24 | 17,57 | 32,87 |

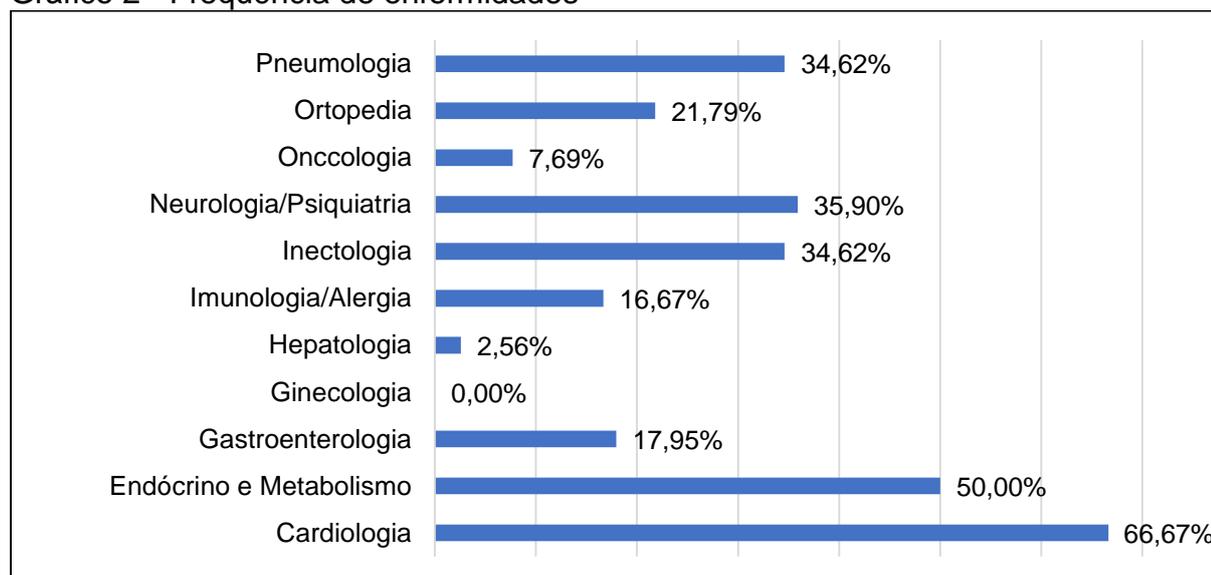
Fonte: elaboração própria.

*Peso em quilos por grama.

**Altura por metro.

Em relação à caracterização da frequência de enfermidades identificadas na população do estudo, foi observada uma maior prevalência de indivíduos com diagnóstico de doenças do sistema cardiovascular (66,67%), seguida de doenças endócrinas e metabolismo (50%), doenças neurológicas/psiquiátricas (35,90%), doenças do sistema respiratório e infecções gerais, ambas com o percentual de 34,62%. No entanto, as patologias com menor incidência foram relacionadas à ortopedia (21,79%), gastroenterologia (17,95%), imunologia/alergia (16,67%), oncologia (7,69%), hepatologia (2,56%) e ginecologia (0,00%), de acordo com os dados demonstrados no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Frequência de enfermidades



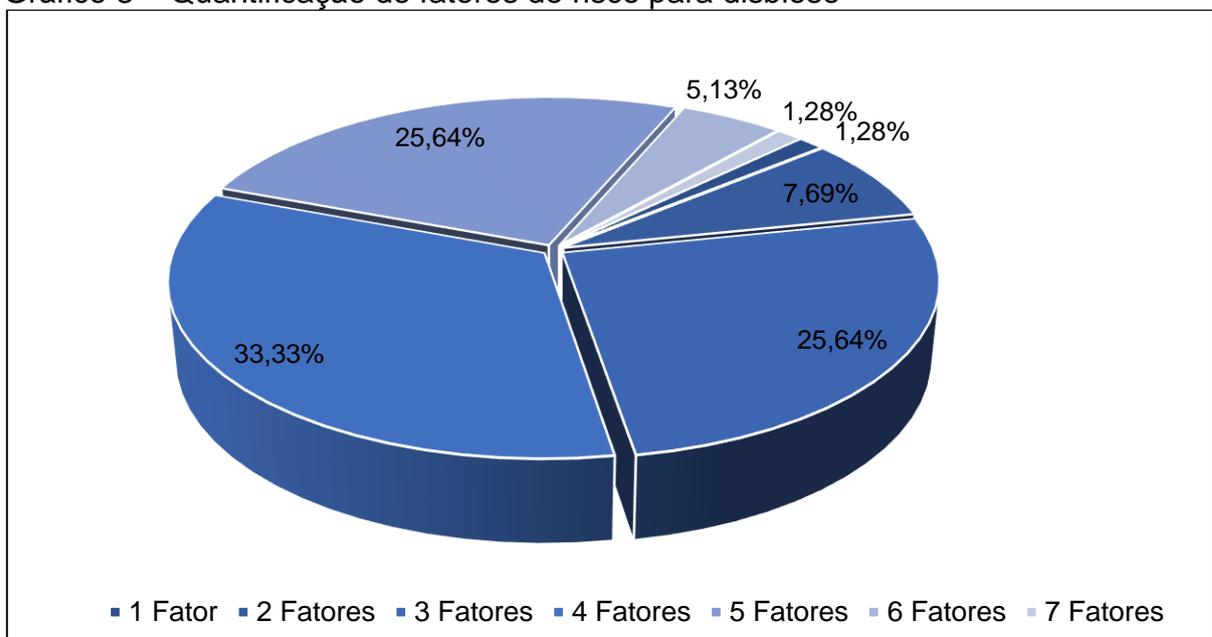
Fonte: elaboração própria.

4.1.2 Identificação dos Fatores de Risco para Disbiose

Após o preenchimento do formulário elaborado pelo Inquérito Nacional de Disbiose, foi possível obter dados sobre a incidência de fatores de risco nos pacientes participantes do estudo, sendo avaliados fatores de 0 a 8, no qual os indivíduos envolvidos na pesquisa apresentaram um total de 1 a 7 fatores de risco, visto que não foram contabilizados participantes com 0 (zero) fator, assim como não foram contabilizados participantes com 8 (oito) fatores, portanto não foram obtidos dados significativos para estas duas variáveis.

Entre os números de fatores registrados da população de estudo, foi possível identificar que apenas 1,28% (n=1) apresentaram 1 fator de risco, sendo o mesmo percentual para os que registraram 7 fatores. No entanto, o número de 3, 4 e 5 fatores de risco foram identificadas em maior incidência nos pacientes, sendo representado em 25,64% (n=20), 33,33% (n=26) e 25,64% (n=20), respectivamente. Os demais pacientes que apresentaram 2 e 6 fatores de risco para disbiose, representaram 7,69% (n=6) e 5,13% (n=4) da população, conforme demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Quantificação de fatores de risco para disbiose

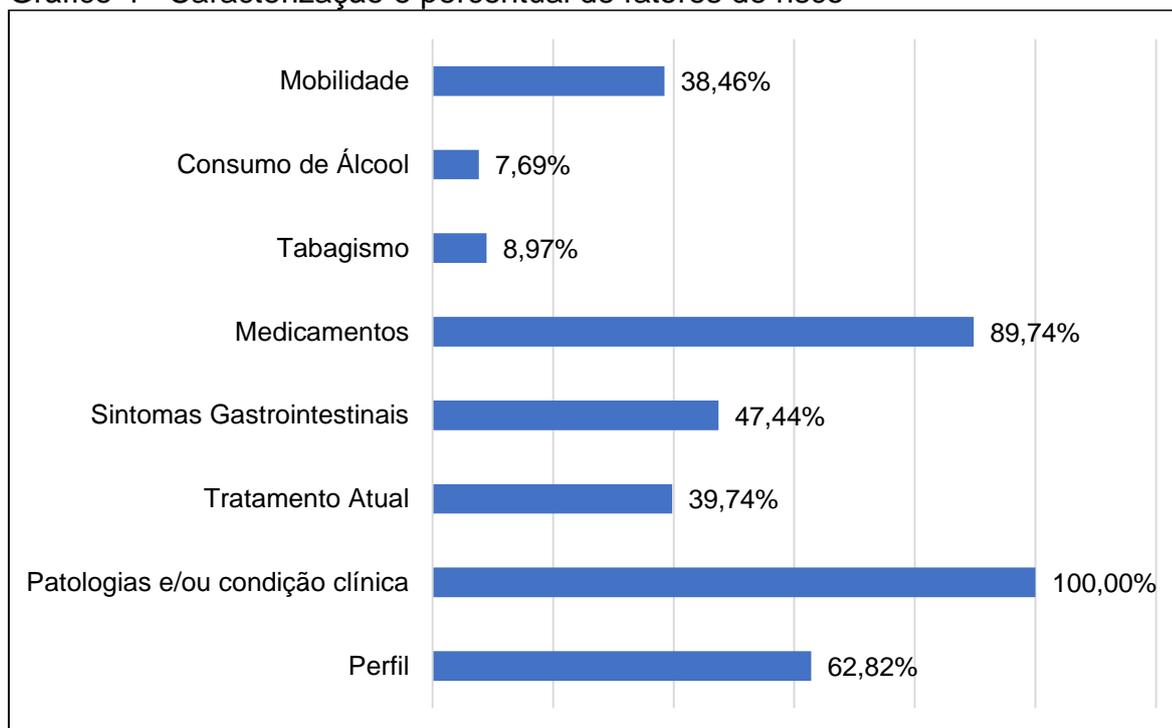


Fonte: elaboração própria

Os fatores de risco avaliados e que estavam predominantemente envolvidos na disbiose dessa população foram avaliados e caracterizados obtendo os percentuais.

Para isto, foi estabelecido o percentual de indivíduos em cada fator, os quais foram representados por: Perfil; Patologias e/ou Condição Clínica; Tratamento Atual; Sintomas Gastrointestinais; Medicamentos; Tabagismo; Consumo de Álcool e Mobilidade (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Caracterização e percentual de fatores de risco



Fonte: elaboração própria.

O fator Perfil, idade acima de 60 anos, foi identificado em 63,0% (n= 49) dos pacientes, o qual caracteriza a população com predominância de idosos. Ainda segundo informações dispostas no Gráfico 4, o fator relacionado às Patologias e/ou Condições Clínicas obteve um total de 100% (n= 78), portanto todos os pacientes internados em UTI apresentaram pelo menos uma patologia e/ou condição clínica que poderia contribuir para desencadear a redução da população de microrganismos comensais do trato GI. Em relação à variável Tratamento Atual, pelo menos 39,74% (n= 31) dos participantes apresentaram a condição de tratamento cirúrgico e quimioterápico/radioterápico, sendo 33,33% e 6,41%, respectivamente, os quais também são classificados como fatores para a ocorrência de disbiose.

Os Sintomas Gastrointestinais apresentaram um percentual significativo, visto que 47,44% (n= 37) dos participantes tiveram registro de diarreia ou constipação intestinal, os quais são estabelecidos como critérios para a identificação do quadro

de desequilíbrio de microrganismos comensais e patogênicos no trato GI humano. A prescrição de fármacos percussores de disbiose, como antibióticos, protetor gástrico, laxante e antidiarreicos, foi encontrada em 89,74% (n= 70) dos participantes do estudo.

4.1.3 Fatores de Risco e Intervenção Nutricional

4.1.3.1 Fármacos e Intervenção Nutricional

A partir da realização de teste Z, foi possível identificar que o uso de Antibiótico + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (11,54%) obteve menor proporção quando comparado a Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%) nos prontuários alisados. Já o Antibiótico (21,79%) foi considerado semelhante em proporção ao Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização e comparação de antibiótico e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Variáveis | n* | % |
|---|------------------|-------|
| Antibiótico | 17 ¹² | 21,79 |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 25 ² | 32,05 |
| Antibiótico + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 9 ¹ | 11,54 |

Fonte: Elaboração própria.

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

*. A frequência total de cada Variável é 78.

A Tabela 3 abaixo demonstra as comparações entre as proporções de antibióticos e prebiótico, probiótico e simbiótico, no qual foi possível observar que houve diferença significativa ($p < 0,002$) em relação aos pacientes com prescrição de prebiótico, probiótico e simbiótico quando comparados aos pacientes que tinham prescrição de antibióticos e também faziam uso de prebiótico, probiótico e simbiótico. No entanto, as demais comparações não apresentaram valores de $p < 0,05$.

Tabela 3 - Comparação entre as proporções do antibiótico e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Comparações entre as variáveis | % | % | Valor p* |
|---|-------|-------|----------|
| Antibiótico x Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 21,79 | 32,05 | 0,149 |
| Antibiótico x Antibiótico + Pré, Pró e Simbiótico | 21,79 | 11,54 | 0,086 |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico x Antibiótico + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 32,05 | 11,54 | 0,002 |

Fonte: elaboração própria.

*. Teste Z para proporções.

O Protetor Gástrico obteve maior proporção (79,49%) quando comparado à utilização de Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%) e Protetor Gástrico em junção ao uso de Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (24,36%), conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Caracterização e comparação de protetor gástrico e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Variáveis | n* | % |
|---|-----------------|-------|
| Protetor Gástrico | 62 ² | 79,49 |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 25 ¹ | 32,05 |
| Protetor Gástrico + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 19 ¹ | 24,36 |

Fonte: Elaboração própria.

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções.

*Teste Z para proporções.

*. A frequência total de cada Variável é 78.

Em relação às comparações entre as proporções do uso de protetor gástrico e prebiótico, probiótico e simbiótico, identificou-se uma diferença significativa, sendo também observada uma diferença entre protetor gástrico e a prescrição de protetor gástrico junto a prebiótico, probiótico e simbiótico, visto que ambas as comparações apresentaram valor de $p < 0,001$, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação entre as proporções do protetor gástrico e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Comparações entre as variáveis | % | % | Valor p* |
|---|-------|-------|-------------------|
| Protetor Gástrico x Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 79,49 | 32,05 | < 0,001 |
| Protetor Gástrico x Protetor Gástrico + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 79,49 | 24,36 | < 0,001 |

Fonte: elaboração própria.

*. Teste Z para proporções.

4.1.3.2 Sintomas Gastrointestinais e Intervenção Nutricional

Na análise de dados referente ao uso de Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%), verificou-se que esta variável obteve maior proporção quando comparada a Diarreia (5,13%) e a Diarreia + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (2,56%), porém a ocorrência de Diarreia e a Diarreia + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico foram consideradas semelhantes entre si (Tabela 6). Esta semelhança permite assimilar o uso de intervenção dietética e ocorrência de diarreia em pacientes de UTI. No entanto, a comparação entre diarreia e o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico apresentou o valor de $p < 0,001$.

Tabela 6 - Caracterização e comparação de diarreia e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Variáveis | n* | % | Valor p* |
|--|-----------------|-------|------------------|
| Diarreia | 4 ¹ | 5,13 | - |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 25 ² | 32,05 | - |
| Diarreia + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 2 ¹ | 2,56 | <0,001 |

Fonte: Elaboração própria

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

*. A frequência total de cada Variável é 78.

A variável Constipação + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (14,10%) obteve menor proporção quando comparada às variáveis Constipação (42,31%) e o Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%). Não houve diferença entre as proporções de Constipação e o Prebiótico, Probiótico e Simbiótico, conforme demonstrado na Tabela 7. Diferente da análise anterior relacionada à diarreia e a aplicação de intervenção nutricional. Portanto, constatou-se que a proporção de constipação intestinal, juntamente com o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos, não foi comparável às demais variáveis, permitindo identificar que a intervenção dietética, por meio do uso de fibras e/ou microrganismos comensais, não é aplicada de forma ampla sobre os quadros de constipação intestinal.

Tabela 7 - Caracterização e comparação da constipação e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Variáveis | n* | % | Valor p* |
|---|-----------------|-------|----------|
| Constipação | 33 ² | 42,31 | - |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 25 ² | 32,05 | - |
| Constipação + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 11 ¹ | 14,10 | 0,185 |

Fonte: Elaboração própria

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

*. A frequência total de cada Variável é 78.

Em relação à análise dos Sintomas Gastrointestinais + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (16,67%) obtiveram menor proporção do que os Sintomas Gastrointestinais (47,44%) e o Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (32,05%). E os Sintomas Gastrointestinais não se diferiram proporcionalmente do Prebiótico, Probiótico e Simbiótico. Portanto, a variável sintomas gastrointestinais, em junção com o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico não se comparou os sintomas gastrointestinais e intervenção nutricional apresentada, evidenciando a baixa incidência de intervenção dietética na prevenção e/ou tratamento do desequilíbrio da microbiota intestinal dos pacientes do estudo (Tabela 8).

Tabela 8 - Caracterização e comparação dos sintomas gastrointestinais e prebiótico, probiótico e simbiótico

| Variáveis | n* | % | Valor p* |
|--|-----------------|-------|----------|
| Sintomas Gastrointestinais | 37 ² | 47,44 | - |
| Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 25 ² | 32,05 | - |
| Sintomas Gastrointestinais + Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | 13 ¹ | 16,67 | 0,051 |

Fonte: Elaboração própria

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

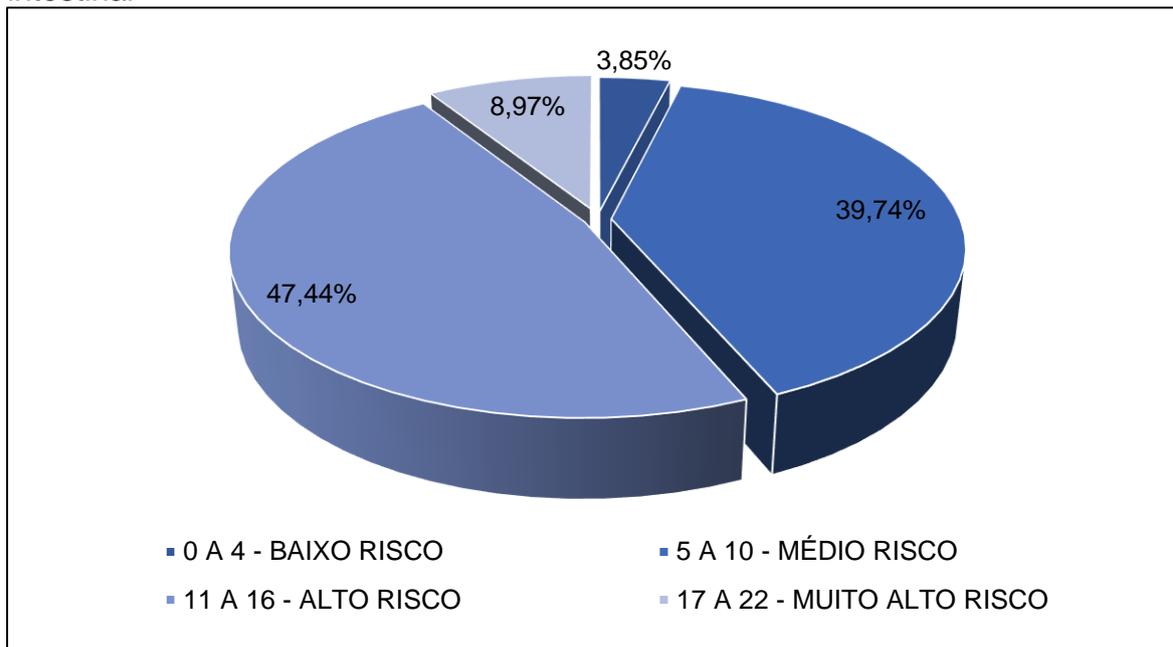
*. A frequência total de cada Variável é 78.

4.1.3.3 Estratificação de Risco e Intervenção Nutricional

Para estabelecer a estratificação de risco para disbiose, foi realizada a somatória dos pontos de cada paciente, com base na pontuação de cada tipo de fator, em seguida, a pontuação foi subdivida e classificada em categorias de 0 a 4 pontos; 5 a 10 pontos; 11 a 16 pontos e 17 a 22 pontos. Posteriormente, os participantes foram separados em níveis de risco, conforme foi exposto no Gráfico 5. De acordo com a análise dos dados, foi possível identificar que o nível de maior proporção, ou seja,

maior número de pacientes, foi o de Alto Risco (47,44%), seguido do nível de Médio Risco (39,74%) e, posteriormente, Muito Alto Risco (8,97%) e Baixo Risco (3,85%). Desta forma, os dados demonstraram que mais da metade da população de estudo, ou seja, 56,41% (n= 44) apresenta a classificação mais grave para estado de desequilíbrio da microbiota intestinal.

Gráfico 5 – Percentual de estratificação de risco para o desequilíbrio da microbiota intestinal



Fonte: elaboração própria.

A Tabela 9 abaixo apresenta a caracterização e comparação entre a estratificação de risco para o desequilíbrio da microbiota intestinal e o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico, estabelecendo comparações para baixo risco, médio risco, alto risco e muito alto risco.

Tabela 9 - Caracterização e comparação da estratificação de risco para o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico.

| | Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | |
|------------------|-------------------------------------|------|
| | n | % |
| Baixo risco | 0 ¹ | 0,0 |
| Médio risco | 8 ² | 32,0 |
| Alto risco | 15 ³ | 60,0 |
| Muito alto risco | 2 ¹ | 8,0 |

Fonte: elaboração própria.

¹²³. Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

Houve diferença entre baixo e muito alto risco com o médio e alto risco, onde baixo (0,0%) e muito alto risco (8,0%) foram menores que o médio risco (32,0%) e o alto risco (60,0 %), também houve diferença entre o médio risco (32,0%) com o alto risco (60,0%). A comparação entre alto risco e muito alto risco demonstrou diferença significativa ($p < 0,001$). Os demais valores de p das comparações estão expostos na Tabela 10.

Tabela10 - Comparação entre as proporções de estratificação dos riscos e o uso de prebiótico, probiótico e simbiótico.

| Comparações entre as variáveis | % | % | Valor p* |
|--------------------------------|------|------|----------|
| Baixo risco x médio risco | 0,0 | 32,0 | 0,002 |
| Baixo risco x alto risco | 0,0 | 60,0 | < 0,001 |
| Baixo risco x muito alto risco | 0,0 | 8,0 | 0,149 |
| Médio risco x alto risco | 32,0 | 60,0 | 0,047 |
| Médio risco x muito alto risco | 32,0 | 8,0 | 0,334 |
| Alto risco x muito alto risco | 60,0 | 8,0 | < 0,001 |

Fonte: elaboração própria.

*. Teste Z para proporções.

A faixa etária de pacientes com idade acima de 60 anos obteve a maioria de prescrição de Prebiótico, Probiótico e Simbiótico (84,0%) quando comparada a faixa entre 20 a 59 anos (16,0%). A aplicação de intervenção nutricional nessas variáveis apresentou uma diferença significativa, visto que o valor foi abaixo de $p < 0,05$ (Tabela 11).

Tabela 11 - Caracterização e comparação da faixa etária para prescrição de prebiótico, probiótico e simbiótico

| | Prebiótico, Probiótico e Simbiótico | | Valor de p |
|------------------|-------------------------------------|------|-------------------|
| | n | % | |
| 20 a 59 anos | 4 ¹ | 16,0 | |
| Acima de 60 anos | 21 ² | 84,0 | < 0,001 |

Fonte: elaboração própria.

¹². Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para proporções).

4.2 DISCUSSÃO

A população estudada apresentou uma predominância do sexo feminino (53,85%), enquanto o sexo masculino representou 46,15%. Em relação a faixa etária, foi

encontrado um número maior de pacientes com idade acima de 60 anos, abrangendo um total de 49 indivíduos (62,82%), enquanto a faixa etária com idade entre 20 a 59 anos obteve o total de 29 (37,18%) pacientes (Gráfico 1). Enquanto, outros estudos realizados com populações de UTI, demonstraram uma predominância de pacientes do sexo masculino, com variação de 58% e 66,7% (FAVARIN; CAMPONOOGARA, 2012; AMAZÔNIA, 2007). Os mesmos estudos constataram uma variação de idade média entre 53,3 anos ($\pm 18,6$ anos) a 64,8 anos ($\pm 5,65$ anos), os quais são semelhantes aos dados apresentados neste estudo, visto que a idade média foi de 62,5 anos ($\pm 17,4$ anos), conforme Tabela 1.

De acordo com os dados apresentados (Gráfico 1) 62,82%% dos participantes apresentaram idade acima de 60 anos, o qual foi classificado como fator de risco existente para o desequilíbrio da microbiota gastrointestinal da população estuda, conforme demonstrado no Gráfico 4. Diferente de outros estudos realizados em UTI, no qual foi encontrada uma predominância de pacientes com faixa etária igual ou menor que 59 anos, com variação de 36,1% a 47% (FAVARIN; CAMPONOOGARA, 2012; AMAZÔNIA, 2007). No entanto, pesquisas anteriores corroboraram com os resultados presentes neste estudo, pois apontaram uma maioria de pacientes com idade acima de 60 anos internados em UTI (VIEIRA, 2012; FEIJÓ et al., 2006). Esta característica de prevalência de pacientes idosos pode ser influenciada pelo maior atendimento hospitalar de pessoas com mais de 60 anos de idade, visto que se trata de um hospital de referência para tratamento em geriatria.

Segundo um estudo realizado por Biagi e colaboradores (2010), com indivíduos nativos da Itália, não foram encontradas diferenças significativas na microbiota intestinal quando comparados os resultados de jovens adultos e idosos com idade até 65 anos, pois os níveis de Bacteroidetes e Firmicutes ainda estavam em níveis comparáveis, porém o mesmo estudo demonstrou que os indivíduos com idade acima de 65 anos sofreram uma pequena redução destes microrganismos acima citados, além de um enriquecimento de proteobactérias, principalmente em indivíduos centenários, as quais são consideradas bactérias oportunistas do ecossistema intestinal, podendo, em algumas circunstâncias, ocasionar inflamações e estimular o desenvolvimento de patologias. Sendo assim, o processo de envelhecimento pode afetar significativamente a composição da microbiota intestinal, apresentando efeitos danosos de forma progressiva.

No presente estudo, pode-se observar que houve uma prioridade na suplementação de prebiótico, probiótico e simbiótico de indivíduos idosos, conforme descrito na Tabela 11.

Os resultados de um estudo que caracterizou as condições clínicas de pacientes internados em UTI de hospitais públicos e privados do estado de São Paulo, identificaram que a frequência de enfermidades da população foi relacionada à cardiologia (56,17%), seguida de doenças endócrinas e metabólicas (27,83%) e neoplasias (18,83%) (NOGUEIRA, 2012). Outro estudo com pacientes de UTI mostrou maior frequência de doenças relacionadas ao aparelho respiratório (31,3%), doenças do trato GI (23,9%) e também neoplasias (10,4%) (VIEIRA, 2012). Sendo assim, o presente estudo apresentou resultados semelhantes aos acima citados, pois as enfermidades com maior incidência foram relacionadas à cardiologia (66,67%), endócrino e metabolismo (50%), neurologia/psiquiatria (35,90%), pneumologia e infectologia, ambas com percentual de 34,62% (Gráfico 2).

Em relação ao tipo de tratamento hospitalar, foram abordados como fatores de risco os tratamentos com procedimento cirúrgico e quimioterápico/radioterápico. De acordo com o estudo de caracterização de pacientes Internados em Unidade de Terapia intensiva, o percentual de pacientes em tratamento cirúrgico atingiu 36,06% da população, enquanto o tratamento para neoplasias foi de 18,83% (NOGUEIRA, 2012). Outro estudo apresentou resultado semelhante, no qual o tratamento com intervenções cirúrgicas foi representado por 44,3% dos pacientes (AMAZÔNIA, 2007). Sendo assim, os resultados do presente estudo foram comparáveis a estudos anteriores, visto que 33% dos pacientes passaram por intervenção cirúrgica, enquanto apenas 6,41% apresentaram tratamento quimioterápico/radioterápico (Gráfico 4).

Pacientes internados em UTI, geralmente, possuem uma grande prescrição de fármacos durante o período de tratamento hospitalar (HELDT, 2013). Todos os pacientes do estudo continham prescrição de fármacos em seu prontuário, alcançando o percentual de 89,74% (n= 70) dos participantes que apresentaram prescrição de medicamentos percussores de disbiose, como antibióticos e/ou protetores gástricos (Gráfico 4). O percentual de pacientes que apresentaram prescrição de antibióticos foi de 21,79%, resultado comparável a um estudo que

analisou a prescrição de fármacos de pacientes internados em UTI, o qual resultou em 25,2% de pacientes que faziam uso de antibióticos (HINRICHSEN, 2009).

Um estudo também realizado com pacientes de UTI, avaliou o uso de protetores gástricos (inibidores de bombas de prótons) e relatou que 41% dos pacientes faziam uso do medicamento durante o período de internação, sendo um percentual diferente do estudo, visto que 79,49% dos participantes tinham a prescrição de protetores gástricos (MACHADO, 2010)

Neste estudo, também foi possível observar que dentre os 89,74% de pacientes com prescrição de fármacos com potencial para promover o desequilíbrio da microbiota intestinal, 43,59% (n= 34) apresentaram alto risco e 8,97% dos participantes foram classificados com muito alto risco, segundo a estratificação de risco para disbiose.

Um estudo analisou os efeitos do tratamento com antibióticos sobre intestino, avaliando mudanças à níveis estruturais e funcionais. Durante o período de tratamento, observou-se uma importante mudança na microbiota intestinal, devido à redução da variação de microrganismos do ecossistema da microbiota intestinal (PÉREZ-COBAS et al., 2013).

Outros estudos também demonstram que antibióticos possuem capacidade de causar grande impacto sobre a microbiota intestinal devido a sua capacidade de modificá-la. Estas alterações estão relacionadas com a sua dosagem, espectro de ação, tempo de administração, farmacocinética e potencial de ação antimicrobiana sobre bactérias gram positivas e negativas. A dosagem, juntamente com o tempo de administração de um antibiótico, são fatores que permitem avaliar a magnitude dos efeitos causados por sua utilização sobre a microbiota intestinal, afetando não apenas os agentes patogênicos, mas também bactérias mais específicas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, as quais atuam sobre a ação do sistema imune. A taxa de absorção do medicamento também contribui para especificar seus efeitos adversos, visto que a má absorção no intestino pode ocasionar alterações significativas sobre os microrganismos presentes no cólon (MYERS, 2004).

Em relação ao uso de protetores gástricos, o estudo realizado por Rodríguez, Ruigómez e Panés (2007), relatou que o uso de IBP também pode estar relacionado à gastroenterite bacteriana, pois, por se tratarem de drogas supressoras do ácido gástrico, interferem na defesa do trato GI contra a proliferação de microrganismo

patógenos em função do aumento do pH. Outro estudo, desta vez com ratos, demonstrou que o uso de IBP acarreta em um quadro de disbiose, no qual foi observado uma redução de actinobactérias e *Bifidobacterias* a nível de 80%, evidenciando os efeitos negativos sobre os agentes comensais resistentes da microbiota intestinal humana (WALLACE et al., 2011)

A comparação entre a intervenção dietética, por meio de prebiótico, probiótico e simbiótico, relacionada com o uso dos medicamentos com potencial para desenvolvimento de disbiose, demonstrou que apenas 11,54% e 24,36% dos pacientes fizeram uso de antibiótico e protetor gástrico junto ao uso de intervenção nutricional, respectivamente. A comparação se agrava ainda mais devido o valor de $p < 0,001$ para uso de protetor gástrico e intervenção dietética, enquanto o valor de p para antibióticos é $p > 0,05$ (Tabelas 3 e 5).

Em relação a ocorrência de diarreia, um estudo, também realizado com pacientes de UTI, identificou que 29,5% da população apresentou o sintoma gastrointestinal, diferente do dado apresentado pelo estudo, o qual teve 5,13% (Tabela 6). Estudos referentes à incidência de constipação intestinal em pacientes de UTI registraram um percentual mais elevado quando comparado a este, com variação entre 72% e 83% (GUERRA; MENDONÇA; MARSHALL, 2013; MOSTAFA et al., 2003). Ainda segundo Mostafa e colaboradores (2003), dentre os 83% de pacientes diagnosticados com constipação intestinal, apenas 16,5% receberam tratamento por meio de intervenção nutricional, confirmando assim os resultados expostos pelo presente estudo, que apresentou intervenção em apenas 14,10% dos pacientes com constipação intestinal (Tabela 7).

Um estudo sobre o uso de fibras alimentares e produtos simbióticos avaliou a sua aplicação e eficácia como método de tratamento dos sintomas gastrointestinais em pacientes internados em UTI, o qual comprovou os benefícios da intervenção dietética sobre o quadro de disbiose (FIRNKES, 2013). Infelizmente são escassos os estudos associados à incidência de sintomas gastrointestinais e o uso de intervenção dietética em pacientes de UTI, inviabilizando maiores comparações.

Conforme apresentado nas Tabelas 9 e 10, houve uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os níveis de estratificação de risco dos pacientes estudados e a identificação de intervenção dietética por meio da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos. Sendo assim, foi possível observar maior incidência de

intervenção nutricional nos pacientes de médio e alto risco, porém a incidência foi menor nos pacientes de baixo e muito alto risco. O declínio de prescrições de módulos de fibras e microrganismos comensais, especificamente para indivíduos caracterizados com muito alto risco, pode ser explicado pela o aumento de exposição aos riscos em relação ao estado de saúde geral do paciente, devido à instabilidade hemodinâmica. Apesar da segurança e tolerância quando ingeridos via oral por indivíduos saudáveis, casos de infecções sistêmicas ocasionadas por *Lactobacillus spp* e *Lactobacillus GG* foram identificados e relacionadas com o uso de probióticos com tais cepas em sua composição, ocasionando quadros de endocardite e abscessos hepáticos, respectivamente. Os riscos de bacteriemia ocasionada por probióticos são pequenas, porém as condições de indivíduos imunossuprimidos e instáveis hemodinamicamente podem potencializar as chances de infecção e mortalidade (SALMINEN et al., 2004).

No entanto, há resultados evidenciando respostas positivas sobre o tratamento de pacientes graves e pacientes críticos, baseado na utilização prebióticos, probióticos e simbióticos, visto que são pacientes com elevada incidência de mortalidade por infecção, principalmente do trato GI. Sendo assim, o tratamento terapêutico com fibras microrganismos comensais podem ser de grande ajuda também para esse grupo de risco (WAITZBERG, 2009).

Apesar dos diversos estudos relatando a eficiência do uso de módulos de fibras e/ou microrganismos comensais, a ampla evidência de fatores de risco para a microbiota intestinal e as consequências oriundas da disbiose, ainda há uma carência de estudos com análises sobre a aplicação destes meios para tratamento e/ou prevenção do desequilíbrio da microbiota intestinal, principalmente em unidades de terapia intensiva, no qual há pacientes em estados potencialmente graves, caracterizando grandes percentuais de risco para disbiose, no entanto, como visto no presente estudo, o tratamento por meio de intervenção dietética não é aplicado na maioria dos casos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal exerce um papel essencial para a homeostase, assim como em diversos processos metabólicos. Seu desequilíbrio pode afetar seriamente a condição da saúde do hospedeiro, propiciando processos inflamatórios e o desenvolvimento de doenças, afetando também a absorção e produção de diversos nutrientes. Enquanto a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos como método terapêutico apresenta grande eficácia sobre a recuperação do equilíbrio da microbiota. No entanto, a análise dos dados permitiu identificar que a prática hospitalar não aborda, de forma criteriosa, as formas de tratamento e/ou prevenção de disbiose na população estudada, visto que as análises de comparação entre fármacos nocivos para a saúde da microbiota intestinal e sintomas gastrointestinais, relacionados com a aplicação de intervenção nutricional, demonstrou ter diferenças significativas, não atendendo de forma efetiva os casos com fatores potenciais para crescimento de agentes patogênicos no trato GI, o que implica diretamente na maior necessidade da cobertura dos casos com risco para disbiose e aplicabilidade de maiores critérios para a prescrição de prebióticos, probióticos e simbióticos como métodos nutricionais de caráter importante para a prevenção e/ou tratamento de disbiose.

No entanto, os pacientes classificados como médio risco e alto risco para disbiose, apresentaram maior participação de módulos de fibras e microrganismos benéficos para o trato intestinal, sendo contrário aos pacientes com muito alto risco, o que pode ser explicado pela instabilidade hemodinâmica.

REFERÊNCIAS

ACTION Stat. [20--]. Disponível em: <<http://www.portalaction.com.br/sobre-o-action>>. Acesso em: 10 mai. 2016;

ALMEIDA, Luciana Barros et al. Disbiose intestinal. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2008. Disponível em: <<http://nutricore.com.br/app/webroot/img/bibliotecas/disbiose%20intestinal.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 323 de 10 de novembro de 2003**. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro de medicamentos probióticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2003/rdc/323_03rdc.htm>. Acesso em: 21 nov. 2015.

AMAR, Jacques et al. Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the DESIR study. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e54461, 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054461>>. Acesso em: 18 jan. 2016.

AMAZÔNIA, Pública da. Características Clínico-Epidemiológicas de Adultos e Idosos Atendidos em Unidade de Terapia Intensiva. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v19n3/v19n3a06>>. Acesso em: 15 mai. 2016.

AZEVEDO, Rodrigo Palácio de et al. Constipação intestinal em terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 21, n. 3, p. 324-331, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v21n3/a14v21n3>>. Acesso em: 16 set. 2015.

BIAGI, Elena et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. **PLoS one**, v. 5, n. 5, p. e10667, 2010. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010667>>. Acesso em: 15 mai. 2016.

BORGES, Sérvulo Luiz et al. Diarréia nosocomial em unidade de terapia intensiva: incidência e fatores de risco. **Arq. gastroenterol**, v. 45, n. 2, p. 117-123, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032008000200005>. Acesso em: 18 set. 2015.

BÚRIGO, Telma et al. Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. **Rev. nutr**, v. 20, n. 5, p. 491-497, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732007000500005>. Acesso em: 25 set. 2015.

BURITI, Flávia Carolina Alonso; SAAD, Susana Marta Isay. **Bactérias do grupo Lactobacillus casei**: caracterização, viabilidade como probióticos em alimentos e sua importância para a saúde humana. 2007. Disponível em: <http://www.researchgate.net/profile/Susana_Saad/publication/242758588_Bactrias_

do_grupo_Lactobacillus_casei_caracterizacao_viabilidade_como_probiticos_em_alimentos_e_sua_importancia_para_a_sade_humana/links/0c960529e38a214630000000.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2015.

BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. **Pediatria**, v. 2, n. 28, p.117-127, 2006. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=450873&indexSearch=ID>>. Acesso em: 24 nov. 2015.

CARROLL, Ian M.; MAHARSHAK, Nitsan. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease-pathophysiology and clinical implications. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 43, p. 7531-7543, 2013. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i43/7531.htm>>. Acesso em 20 mai. 2016.

CHASSARD, C. et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 35, n. 7, p. 828-838, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x/full>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

EWASCHUK, Julia B. et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 295, n. 5, p. G1025-G1034, 2008. Disponível em: <<http://ajpgi.physiology.org/content/295/5/G1025>>. Acesso em: 28 nov. 2015.

FAVARIN, Simoni Spiazzi; CAMPONOGARA, Silviamar. Perfil dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 2, n. 2, p. 320-329, 2012. Disponível em: <<http://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/5178/3913>>. Acesso em: 15 mai. 2016.

FEIJÓ, Carlos Augusto Ramos et al. Gravidade dos pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva de um hospital universitário brasileiro. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 18-21, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a04v18n1>>. Acesso em: 18 mai. 2016.

FEUERER, Markus et al. How punctual ablation of regulatory T cells unleashes an autoimmune lesion within the pancreatic islets. **Immunity**, v. 31, n. 4, p. 654-664, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998796/>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

FIRNKES, Raquel. Uso de módulo de fibras para constipação e módulo simbiótico para diarreia em pacientes internados em um Hospital Privado de Pelotas/RS: Resultados parciais. 2013. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/91464/Poster_29296.pdf?sequence=2>. Acesso: 19 mai. 2016.

FOOLADI, Abbas Ali Imani et al. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. **Hepatitis monthly**, v. 13, n. 2, 2013. Disponível em: < http://hepatmon.com/?page=article&article_id=7521>. Acesso em: 20 jan. 2016.

FUCHS, Anja; COLONNA, M. Natural killer (NK) and NK-like cells at mucosal epithelia: Mediators of anti-microbial defense and maintenance of tissue integrity. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 1, n. 4, p. 257-266, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419564/>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

FRANCINO, M. Pilar. Early development of the gut microbiota and immune health. **Pathogens**, v. 3, n. 3, p. 769-790, 2014. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/2076-0817/3/3/769/htm>>. Acesso em: 05 out. 2015.

CHEN, Xiao; D'SOUZA, Roshan; HONG, Seong-Tshool. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives. **Protein & cell**, v. 4, n. 6, p. 403-414, 2013. Disponível em: <<http://search.proquest.com/openview/a98f6d8aad81d26f605c051bfe4e6377/1?pq-origsite=gscholar>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

GERRITSEN, Jacqueline et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes & nutrition**, v. 6, n. 3, p. 209-240, 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s12263-011-0229-7>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

GILMAN, A. G. As Bases farmacológicas da Terapêutica. 10 edição. Rio de Janeiro: Mc-Graw Hill, 2005.

GIUNTINI EB, MENEZES EW. Fibra Alimentar: Funções Plenamente reconhecidas de nutrientes. Série e publicações ILSI BRASIL. v. 18. São Paulo, 2010.

GORI, Andrea et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. **Journal of clinical microbiology**, v. 46, n. 2, p. 757-758, 2008. Disponível em: < <http://jcm.asm.org/content/46/2/757.full#fn-group-1>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. **Nutrición Hospitalaria**, v. 22, p. 14-19, 2007. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s0212-16112007000500003&script=sci_arttext>. Acesso em: 21 out. 2015.

GUERRA, Tatiana Lopes de Souza; MENDONÇA, Simone Sotero; MARSHALL, Norma Guimarães. Incidence of constipation in an intensive care unit. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 25, n. 2, p. 87-92, 2013. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2013000200005&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 17 mai. 2016.

HAIJSHENGALLIS, George; DARVEAU, Richard P.; CURTIS, Michael A. The Keystone Pathogen Hypothesis. **Nature reviews. Microbiology**, v. 10, n. 10, p. 717,

2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498498/>>. Acesso em: 11 nov. 2015.

HAJISHENGALLIS, George; LAMONT, Richard J. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. **European journal of immunology**, v. 44, n. 2, p. 328-338, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925422/>>. Acesso em 11 nov. 2015.

HARDY, Holly et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. **Nutrients**, v. 5, n. 6, p. 1869-1912, 2013. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/5/6/1869/htm>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

HELDT, Tatiane; LOSS, Sergio Henrique. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 162-167, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v25n2/v25n2a15.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2015.

HINRICHSEN, Sylvia Lemos et al. Monitoramento do uso de medicamentos prescritos em uma unidade de terapia intensiva. **Rev. enferm. UERJ**, v. 17, n. 2, p. 159-164, 2009. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v17n2/v17n2a03.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2016.

HOEFLER, R.; LEITE, B.F. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. **Farmacoterapêutica**, Brasília, n.1 e 2, jan./abr. 2009. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/70/083a088_farmacoterapAutica.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2015.

INQUÉRITO NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015. Disponível em: <<http://www.bacteriasdobeminvictus.com.br/>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

JAIN, Nitya; WALKER, W. Allan. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 1, p. 14-25, 2015. Disponível em: <<http://wavesnz.org.nz/wp-content/uploads/2015/02/Diet-and-Infant-Microbiome.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2015.

JOINT FAO/WHO WORKING GROUP et al. **Guidelines for the evaluation of probiotics in food**: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food, London, Ontario, Canada. 2002. Disponível em <<ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>>. Acesso em: 03 out. 2015.

KOREN, Omry et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. Supplement 1, p. 4592-4598, 2011. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/108/Supplement_1/4592.full>. Acesso em: 18 jan. 2016.

KOREN, Omry et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. **Cell**, v. 150, n. 3, p. 470-480, 2012. Disponível em:

<[http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(12\)00829-X](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(12)00829-X)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

LARSSON, Erik et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. **Gut**, p. gutjnl-2011-301104, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3388726/>>. Acesso em: 10 set. 2015.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MARTIN-OROZCO, Natalia et al. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells. **European journal of immunology**, v. 39, n. 1, p. 216-224, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200838475/full#fig4>>. Acesso em: 19 nov. 2015.

MENEGASSI, Vivian de Souza et al. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **ABCD arq. bras. cir. dig**, v. 23, n. 3, p. 145-149, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202010000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 25 nov. 2015.

METZGER, Ingrid F.; COSTA, Débora S. C.; SANTOS, José Eduardo T. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402/403>>. Acesso em: 24 nov. 2015.

MICROSOFT Office 365. [20--]. Disponível em: <<https://products.office.com/pt-br/business/get-latest-office-365-for-your-business-with-2016>>. Acesso em: 10 mai. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Inibidores da bomba de prótons**: Indicações racionais. Brasília: Distrito Federal, 2004. 2 v. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_IBP_1204.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2015.

MACHADO, André Sant'Ana et al. Profilaxia para úlcera de estresse nas unidades de terapia intensiva: estudo observacional multicêntrico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 3, p. 229-233, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n3/v18n3a03.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2016.

MORAIS, Mauro Batista de; JACOB, Cristina Miuki Abe. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 5, p. S189-S197, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n5s0/v82n5s0a09.pdf>>. Acesso em: 03 nov. 2015.

MOROTI, Camila et al. Potencial da Utilização de Alimentos Probióticos, Prebióticos e Simbióticos na Redução de Colesterol Sanguíneo e Glicemia. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 11, n. 4, 2014. Disponível em: <

<http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/biologicas/article/view/1444/1383>>. Acesso em: 28 nov. 2015.

MOSTAFA, S. M. et al. Constipation and its implications in the critically ill patient†. **British journal of anaesthesia**, v. 91, n. 6, p. 815-819, 2003. Disponível em: <<https://bj.oxfordjournals.org/content/91/6/815.full>>. Acesso em: 16 mai. 2016.

MYERS, Stephen P. The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review. **Altern Med Rev**, v. 9, n. 2, p. 180-197, 2004. Disponível em: <http://www.anaturalhealingcenter.com/documents/Thorne/articles/intestinal_dysbiosis9-2.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2015.

NOGUEIRA, Lilia et al. Características clínicas e gravidade de pacientes internados em UTIs públicas e privadas. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 21, n. 1, p. 59-67, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v21n1/a07v21n1>>. Acesso em: 16 mai. 2016.

O'CONNOR, Richard A. et al. De ponta: células Th1 facilitar a entrada de células Th17 para o sistema nervoso central durante a encefalomielite autoimune experimental. **The Journal of Immunology**, contra 181, n. 6, p.3750-3754, 2008. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/181/6/3750.full>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

OLIVEIRA, Ana Livia de; AARESTRUP, Fernando Monteiro. Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 25, n. 3, p. 147-153, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-67202012000300003&script=sci_arttext>. Acesso em: 28 nov. 2015.

OLIVEIRA, Suzana Meira de et al. Gastrointestinal complications and protein-calorie adequacy in intensive care unit enteral nutrition patients. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 22, n. 3, p. 270-273, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2010000300009&script=sci_arttext>. Acesso em: 16 nov. 2105.

Organização Mundial da Saúde/Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura. Dieta, Nutrição e Prevenção de Doenças. Geneve: **OMS Série de Relatórios Técnicos**, 2003. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO_TRS_916.pdf?ua=1>. Acesso em: 24 jan. 2016.

Organização Mundial da Saúde. Classificação Internacional de Doenças Relacionais a Problemas de Saúde (CID 10). **Manual de Instrução**. 10 ed. Geneve; 2010. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2016.

PEREIRA MA, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: **a pooled analysis of cohort studies**. *Med* 2004; 164(4):370-6.

PÉREZ-COBAS, Ana Elena et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. **Gut**, v. 62, n. 11, p. 1591-1601, 2013. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/62/11/1591.full>>. Acesso em: 21 jan. 2016.

RAFTER, Joseph et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 2, p. 488-496, 2007. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/85/2/488.full>>. Acesso em: 27 nov. 2015.

RAIZEL, Raquel et al. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Ciência & Saúde**, v. 4, n. 2, p. 66-74, 2011. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/8352/7257>>. Acesso em: 27 nov. 2015.

RODRÍGUEZ, Luis Alberto García; RUIGÓMEZ, Ana; PANÉS, Julián. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 12, p. 1418-1423, 2007. Disponível em: <[http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(07\)00896-8/pdf](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(07)00896-8/pdf)>. Acesso em 26. No. 2015.

SAAD, Susana Marta Isay. Probiotics and prebiotics: the state of the art. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000100002>. Acesso em: 13 out. 2015.

SALMINEN, Minna K. et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG. **Clinical infectious diseases**, v. 38, n. 1, p. 62-69, 2004. Disponível em: <<http://www.jidonline.com/article.asp?issn=2229-5194;year=2013;volume=3;issue=2;spage=71;epage=78;aulast=Dhawan>>. Acesso: 17 mai. 2016.

SANTOS, Anna Carolina Accioly Lins. **Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal**. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <<http://www.nutricritical.com.br/core/files/figuras/file/TCC%20Carol.pdf>>. Acesso em: 13 out. 2015.

SANDERS, Mary Ellen. Impact of Probiotics on Colonizing Microbiota of the Gut. **J Clin Gastroenterol**, v. 45, p. S115-S119, 2011. Disponível em: <<http://superlactobacillus.com.br/wp-content/uploads/2013/05/Lacto-6.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

SEKIROV, Inna et al. Gut microbiota in health and disease. **Physiological reviews**, v. 90, n. 3, p. 859-904, 2010. Disponível em: <<http://physrev.physiology.org/content/90/3/859>>. Acesso em: 08 nov. 2015.

SHAPIRA, Iuliana et al. Evolving Concepts: How Diet and the Intestinal Microbiome Act as Modulators of Breast Malignancy. **ISRN Oncology**, v. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800670/>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

SHI, Fu-Dong et al. Organ-specific features of natural killer cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 10, p. 658-671, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620656/>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

STEFE, CAMILA DE ARAÚJO; ALVES, MIRNA ALBUQUERQUE RIBEIRO; RIBEIRO, Ricardo Laino. Probióticos, prebióticos e simbióticos-Artigo de revisão. **Saúde & Ambiente em Revista**, v. 3, n. 1, 2009. Disponível em: <<http://publicacoes.unigranrio.br/index.php/sare/article/viewFile/216/206>>. Acesso em: 28 nov. 2015.

THOMSON, Alan BR et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 16, n. 19, p. 2323, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874135/>>. Acesso em: 25 nov. 2015.

VIEIRA, Melina Sousa. Perfil geográfico e clínico de pacientes admitidos na UTI através da Central de Regulação de internações hospitalares. **Comun. ciênc. saúde**, v. 22, n. 3, p. 201-210, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v22_n3_a02_Perfil_geografico_clinico.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2016.

WAITZBERG, Dan L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. – 4. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

WEBER, Sarah E. et al. Adaptive islet-specific regulatory CD4 T cells control autoimmune diabetes and mediate the disappearance of pathogenic Th1 cells in vivo. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 8, p. 4730-4739, 2006. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/176/8/4730.full#fn-2>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

WENG, M.; WALKER, W. A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. **Journal of developmental origins of health and disease**, v. 4, n. 03, p. 203-214, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864895/>>. Acesso em: 08 nov. 2015.

ZHAO, Y.-F. et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 34, n. 8, p. 1020-1029, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x/full>>. Acesso em: 25 nov. 2015.

ANEXO A - FORMULÁRIO DO INQUÉRITO NACIONAL DE DISBIOSE

| INDIS - INQUÉRITO NACIONAL DE DISBIOSE - 2015 | | | |
|--|---|--|------------|
| Nome da Instituição: | | | |
| Nome do Paciente: | | Leito: | |
| Unidade de Internação: | | Idade: | |
| Nº do Prontuário: | | Data de Internação:/...../..... | |
| <p>Instruções para preenchimento: Preencha abaixo as lacunas correspondentes à avaliação do paciente. Os itens do questionário que se encontram em destaque (verde) são importantes fatores de risco para disbiose e ao serem preenchidos corresponderão à pontuação indicada na coluna à direita. Os itens sem destaque (branco) não correspondem a fatores de risco, portanto, não pontuam. Ao final de cada item haverá um subtotal cujos pontos deverão ser somados e posicionados na escala de estratificação de risco.</p> | | | |
| | | PONTUAÇÃO | |
| 1. PERFIL | | | |
| Sexo | | | |
| <input type="checkbox"/> Masculino | | <input type="checkbox"/> Feminino | |
| <i>Faixa Etária (classificação OMS):</i> | | | |
| Idoso | <input type="checkbox"/> Acima de 60 anos | 1 ponto | |
| Adulto | <input type="checkbox"/> 20 a 59 anos | | |
| Adolescente | <input type="checkbox"/> 11 a 19 anos | | |
| Criança | <input type="checkbox"/> 0 a 10 anos | | |
| Score 1: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 1 PONTO | | Subtotal = | |
| 2. PATOLOGIAS E/OU CONDIÇÃO CLÍNICA | | | |
| Cardiologia | <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> IAM <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca <input type="checkbox"/> Aterosclerose <input type="checkbox"/> Outras | 1 item = 1 ponto; 2 itens = 2 pontos; 3 itens = 3 pontos; 4 itens ou mais = 4 pontos | |
| Endócrino e Metabolismo | <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus I <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus II <input type="checkbox"/> Anemia Ferropriva <input type="checkbox"/> Intolerância à lactose <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Gastroenterologia | <input type="checkbox"/> Gastrite <input type="checkbox"/> Úlcera péptica <input type="checkbox"/> Retocolite ulcerativa <input type="checkbox"/> Síndrome do intestino curto <input type="checkbox"/> Síndrome do intestino irritável <input type="checkbox"/> Gastroenterocolite aguda <input type="checkbox"/> Pancreatite <input type="checkbox"/> Enterocolite necrosante <input type="checkbox"/> Doença de Crohn <input type="checkbox"/> Doença Celíaca <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Ginecologia | <input type="checkbox"/> Endometriose <input type="checkbox"/> Ovário policístico <input type="checkbox"/> Gestante <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Hepatologia | <input type="checkbox"/> Cirrose <input type="checkbox"/> Esteatose Hepática <input type="checkbox"/> Hepatopatia alcoólica <input type="checkbox"/> Encefalopatia hepática <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Imunologia/Alergia | <input type="checkbox"/> Alergia Alimentar <input type="checkbox"/> Dermatite atópica <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Infectologia | <input type="checkbox"/> HIV/AIDS <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> <i>Clostridium Difficile</i> <input type="checkbox"/> Neutropenia <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Neurologia/Psiquiatria | <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Alzheimer <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Doença de Parkinson <input type="checkbox"/> Autismo <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Oncologia | <input type="checkbox"/> Cabeça e pescoço <input type="checkbox"/> Cólon <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Pulmão <input type="checkbox"/> Gástrico <input type="checkbox"/> Linfático <input type="checkbox"/> Genitourinário <input type="checkbox"/> Ósseo <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Ortopedia/Reumatologia | <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> Fibromialgia <input type="checkbox"/> Artrite reumatoide <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Pneumologia | <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Insuficiência Respiratória <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Fibrose Cística <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Terapia Intensiva | <input type="checkbox"/> Queimadura <input type="checkbox"/> Ventilação mecânica <input type="checkbox"/> Outras | | |
| Não apresenta nenhuma patologia | <input type="checkbox"/> Ex. check up, etc. | | |
| Score 2: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 4 PONTOS | | | Subtotal = |
| 3. TRATAMENTO ATUAL | | | |
| <input type="checkbox"/> Cirúrgico | | 1 ponto | |
| <input type="checkbox"/> Quimioterapia/Radioterapia | | 1 ponto | |
| <input type="checkbox"/> Clínico | | | |
| <input type="checkbox"/> Outros | | | |
| Score 3: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 1 PONTO | | Subtotal = | |

Fonte: (INQUÉRITO NACIONAL DE DISBIOSE, 2015)

| 4. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|---|---|---|-------------------------|---|---|---|---|----|------------------------|----|----|----|----|----|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------------------|--|--|--|--|-------------------------|--|--|--|--|--|------------------------|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Diarreia | | 5 pontos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Constipação | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Distensão Abdominal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Dor Abdominal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Flatulência - Gases | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score 4: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 5 PONTOS | | Subtotal = | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. MEDICAMENTOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Antibiótico | | 4 pontos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Protetor gástrico | | 3 pontos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Laxante | | 1 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Antidiarreico | | 1 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Outros | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score 5: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 8 PONTOS | | Subtotal = | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. TABAGISMO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Fumante | | 1 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Não fumante | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score 6: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 1 PONTO | | Subtotal = | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. CONSUMO DE ÁLCOOL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Consome frequentemente | | 1 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Consome eventualmente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Não consome | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score 7: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 1 PONTO | | Subtotal = | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. MOBILIDADE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Não deambula | | 1 ponto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Deambula | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score 8: PONTUAÇÃO MÁXIMA = 1 PONTO | | Subtotal = | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TOTAL GERAL: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RESULTADO ESCALA DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE DISBIOSE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td> <td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> <td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td> <td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td> </tr> <tr> <td colspan="5">BAIXO RISCO DE DISBIOSE</td> <td colspan="6">MÉDIO RISCO DE DISBIOSE</td> <td colspan="6">ALTO RISCO DE DISBIOSE</td> <td colspan="5">MUITO ALTO RISCO DE DISBIOSE</td> </tr> </table> | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | BAIXO RISCO DE DISBIOSE | | | | | MÉDIO RISCO DE DISBIOSE | | | | | | ALTO RISCO DE DISBIOSE | | | | | | MUITO ALTO RISCO DE DISBIOSE | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BAIXO RISCO DE DISBIOSE | | | | | MÉDIO RISCO DE DISBIOSE | | | | | | ALTO RISCO DE DISBIOSE | | | | | | MUITO ALTO RISCO DE DISBIOSE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES - DIETA ATUAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Oral - especificar: <input type="checkbox"/> Restrita em fibras <input type="checkbox"/> Normal em fibras <input type="checkbox"/> Rica em fibras - Tipo de fibra: _____ <input type="checkbox"/> Enteral - especificar: <input type="checkbox"/> Sem fibras <input type="checkbox"/> Com fibras - Tipo de fibra: _____ <input type="checkbox"/> Parenteral | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RECOMENDAÇÃO DE CONDUTA PARA DISBIOSE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tipo | Posologia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Prebióticos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Probióticos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Simbióticos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Referências Bibliográficas completas em www.bacteriasdobeminvictus.com.br | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entrevistador: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Especialidade: | | Registro profissional (CRN, CRM): | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Assinatura: | | Data:/...../..... | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Este material é destinado exclusivamente à profissionais de saúde. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Junho/2015 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fonte: (INQUÉRITO NACIONAL DE DISBIOSE, 2015)

ANEXO B – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador: MÍRIAN PATRÍCIA CASTRO PEREIRA PAIXÃO

Versão: 1

CAAE: 55225416.1.0000.5068

Instituição Proponente: INSPETORIA SAO JOAO BOSCO

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 031705/2016

Patrocinador Principal: INSPETORIA SAO JOAO BOSCO

Informamos que o projeto FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA que tem como pesquisador responsável MÍRIAN PATRÍCIA CASTRO PEREIRA PAIXÃO, foi recebido para análise ética no CEP Faculdade Salesiana de Vitória/ Inspetoria São João/ ISJB/ FSV em 15/04/2016 às 11:55.

Endereço: Av. Vitória nº 950
 Bairro: Forte São João CEP: 29.017-950
 UF: ES Município: VITORIA
 Telefone: (27)3331-8518 Fax: (27)3222-3829 E-mail: cep@salesiano.com.br

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE ADEQUAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO EM BANCA



FACULDADE CATÓLICA SALESIANA
DO ESPÍRITO SANTO

DECLARAÇÃO

Declaro que o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado **FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**, elaborado pela aluna **LHUANNA FAGUNDES ALVARENGA**, concluinte do Curso de **NUTRIÇÃO**, orientada pela professora **MÍRIAN PATRÍCIA PAIXÃO** encontra-se:

() adequado. / () não adequado para a apresentação em banca. / () reprovado.

Para a determinação acima, os seguintes critérios foram analisados:

- número mínimo de 50 páginas de elementos textuais;
- número mínimo de 40 referências bibliográficas;
- análise do relatório do programa de detecção de Plágio, que não deve apontar mais de 10 trecho(s) copiado(s), sem a devida formatação de citação e indicação da referência; nem a constatação de plágio (parcial, integral, conceitual). Na contagem dos trechos serão adotados os seguintes critérios: 1) cada trecho sem referência equivale a 01 no somatório total das inadequações; 2) cada 02 trechos referenciados, mas copiados sem a devida formatação de citação direta, equivalem a 01 no somatório total das inadequações;
- impressão frente e verso e formatação conforme apresentada no *Guia de elaboração e normalização de trabalhos acadêmicos e de pesquisa da faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo* (2013).

Observações gerais:

- 1) Rever a formatação de et al., e outros (vide Guia online, p. 29);
 - 2) Rever a formatação de Figura/Fonte (vide Guia online, p. 16, 17);
- Todas as páginas referentes a estas observações estão marcadas no trabalho impresso
 - **A banca deverá atentar para as questões metodológicas apontadas nesta declaração e o trabalho final após apresentação, em caso de aprovação, deverá ser encaminhado ao NDA.**

Os trabalhos ADEQUADOS podem ser apresentados para a banca examinadora do TCC e para aprovação devem alcançar a nota mínima de 60 pontos.

Vitória, 15 de junho de 2016



Prof.ª Dra. Carla Valéria Siqueira Pinto da Silva
Orientadora Metodológica



Profa. Cláudia Câmara Weindler
Coordenadora do NDA

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) participante,

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa sobre os Fatores de Risco para o Desenvolvimento do Desequilíbrio da Microbiota Intestinal em Pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), que visa estudar os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de disbiose em pacientes de UTI por meio de identificação do estilo de vida, patologias, condição clínica, tratamento e medicação utilizada pelos pacientes e correlacionar seus efeitos sobre a microbiota intestinal.

Na condição de estudante do curso de Nutrição da Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, a pesquisa será realizada somente com acesso aos dados de prontuário do participante, após ter sido elaborado um projeto de pesquisa e, posteriormente, ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os resultados obtidos serão utilizados para produção de dados para o Trabalho de Conclusão de Curso, atividade desenvolvida pela Faculdade Católica Salesiana.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar a participação.

O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____,
portador da Carteira de identidade nº _____ expedida pelo Órgão _____, por me considerar devidamente informado (a) e esclarecido (a) sobre o conteúdo deste termo e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente expresse meu

consentimento para inclusão, como sujeito da pesquisa. Recebi uma cópia desse documento por mim assinado.

Atenciosamente, Faculdade Católica Salesiana,

Assinatura do Participante ou Responsável legal

Assinatura do Responsável pelo Estudo

Mirian Patrícia Paixão

Contato: (27) 3331-8500