

## **Fatores associados à diarreia em uma unidade de terapia intensiva: estudo de coorte**

### **Factors associated with diarrhea in a unit of intensive therapy: cohort study**

Rodrigues de Barros, Josiane<sup>1</sup>; Fraga Lobo, Iza Maria<sup>2</sup>; Melo Soares, Fabiana<sup>1</sup>; Ferreira de Almeida, Daniela Santos Silva<sup>2</sup>

1 Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju-SE.

2 Hospital de Urgências de Sergipe Governador João Alves Filho. Aracaju-SE.

Recibido: 28/diciembre/2017. Aceptado: 1/julio/2018.

#### **RESUMO**

**Introdução:** A diarreia é considerada uma das complicações mais frequentes em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). A variação dos dados sobre sua incidência pode ser resultado da inconsistência das definições adotadas. As causas são complexas e multifatoriais, mas vários fatores contribuintes são descritos.

**Objetivos:** Determinar a incidência e fatores associados à diarreia nos pacientes internados em uma UTI de um hospital público.

**Métodos:** Trata-se de um estudo analítico tipo coorte prospectivo, cuja população foi composta por 103 pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) em uso de terapia nutricional enteral exclusiva internados em UTI adulta clínica em hospital público de urgência. A ocorrência da diarreia foi definida como a presença de 3 ou mais evacuações líquidas ou pastosas em 24 horas e os possíveis fatores associados foram: terapia nutricional, presença de febre, infecção, hipoalbuminemia, medicamentos em uso. A análise estatística descritiva e cálculo do risco relativo foram realizados utilizando o programa Epi-info® versão 7. Para comparações entre os grupos utilizou-se o teste t de Student e o teste qui quadrado ou exato de Fischer, quando apropriado, com nível de significância estatística estabelecido em  $P < 0,05$ .

**Resultados:** Do total de 103 pacientes, 46,6% (48) apresentaram diarreia com duração média de 1,3 dias ( $\pm 2,1$ ). O grupo com diarreia teve um tempo de permanência maior do que os pacientes sem diarreia - 37 x 20,3 dias ( $p=0,002$ ). Os fatores de risco que estiveram associados com o desenvolvimento de diarreia foram: presença de febre (RR=1,96), presença de hipoalbuminemia (RR=1,54), uso de procinético (RR=1,86), uso de carbapenêmicos (RR=1,71) e glicopeptídeos (RR=2,1).

**Conclusão:** A incidência de diarreia nos pacientes em uso de terapia nutricional na unidade pesquisada foi alta, mas semelhante a outros dados reportados na literatura.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Diarreia, fatores associados, terapia nutricional enteral.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Diarrhea is considered one of the most frequent complications in intensive care unit (ICU) patients. The variation of the data on its incidence may be a result of the inconsistency of the definitions adopted. The causes are complex and multifactorial, but several contributing factors are described.

**Objectives:** To determine the incidence and factors associated with diarrhea in patients admitted to an ICU of a public hospital.

**Methods:** This is a prospective cohort-type study, whose population was composed of 103 adult patients ( $\geq 18$  years old) using exclusive enteral nutritional therapy hospitalized in

#### **Correspondencia:**

Josiane Rodrigues de Barros  
josirodrigues.se@hotmail.com

a clinical adult ICU at a public emergency hospital. The occurrence of diarrhea was defined as the presence of 3 or more liquid or pasty stools in 24 hours and the possible associated factors were: nutritional therapy, presence of fever, infection, hypoalbuminemia, medications in use. Descriptive statistical analysis and relative risk calculation were performed using the Epi-info® version 7 program. For comparisons between the groups, Student's t-test and chi-square or Fischer's exact test were used, where appropriate, with level of statistical significance established at  $P < 0.05$ .

**Results:** Out of 103 patients, 46.6% (48) presented diarrhea with a mean duration of 1.3 days ( $\pm 2.1$ ). The group with diarrhea had a longer residence time than patients without diarrhea - 37 x 20.3 days ( $p = 0.002$ ). Risk factors associated with diarrhea were: presence of fever (RR = 1.96), presence of hypoalbuminemia (RR = 1.54), prokinetic use (RR = 1.86), use of carbapenems (RR = 1.71) and glycopeptides (RR = 2.1).

**Conclusion:** The incidence of diarrhea in patients using nutritional therapy in the unit studied was high, but similar to other data reported in the literature.

## KEY WORDS

Diarrhea, associated factors, enteral nutritional therapy.

## INTRODUÇÃO

A diarreia é considerada uma das complicações mais frequentes em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). Embora não exista uma definição padronizada na literatura, a diarreia é definida pela Organização Mundial de Saúde pela presença de três ou mais episódios de fezes líquidas ou pastosas por dia<sup>1,2</sup>. A frequência e a consistência das evacuações ainda são as características de fácil aplicabilidade na prática da equipe, entretanto, persistem variadas definições de diarreia<sup>6</sup>. A variação dos dados sobre sua incidência em pacientes críticos, de 2 a 95%, pode ser resultado da inconsistência das definições adotadas, dentre outros fatores<sup>3</sup>. Borges et al.<sup>4</sup>, por exemplo, observaram prospectivamente que 29,5% dos pacientes em uma UTI tiveram diarreia, definida por pelo menos duas evacuações líquidas ou pastosas por mais de 2 dias consecutivos. Nos pacientes em uso de terapia nutricional enteral, por sua vez, os números variam de 2 a 68%<sup>5</sup>.

Dentre os fatores associados na ocorrência de diarreia na UTI destacam-se: número de dias de hospitalização, infecção, desnutrição, hypoalbuminemia, nutrição artificial e medicamentos prescritos<sup>7,8</sup>. Outro fator importante associado à diarreia nosocomial é a infecção por *Clostridium difficile*, agente etiológico da colite pseudomembranosa, decorrente do uso intensivo de antibióticos como clindamicina, cefalosporinas, penicilinas e fluorquinolonas<sup>9</sup>.

Já em pacientes sob nutrição enteral outros fatores são importantes: composição da dieta (alta osmolaridade - acima 350 mOsm/L e ausência de fibras) e taxa de infusão podem estar relacionados à diarreia. São exemplos de fármacos que podem influenciar na motilidade e alterar a microflora intestinal os laxantes, procinéticos, antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> e bloqueadores da bomba prótons, além de diferentes classes de antibióticos<sup>10</sup>.

A diarreia no ambiente hospitalar impacta diretamente as condições clínicas com aumento do tempo de permanência, morbimortalidade, e econômicas com elevação dos custos hospitalares. Além de interferir na evolução do estado nutricional, consequentemente na recuperação global dos pacientes, aumenta ainda o risco de lesão por pressão e predispõe a outras infecções hospitalares<sup>11,12</sup>.

Nesse sentido, a diarreia é um evento adverso que tem efeito sobre a segurança do paciente, visto que o controle de sua frequência e identificação das causas é essencial para adoção de medidas preventivas e corretivas; refletindo qualidade e segurança na assistência à saúde<sup>12</sup>. A incidência de diarreia é um indicador de qualidade utilizada para controle da qualidade da Terapia Nutricional, estando em consonância com o proposto pelo Ministério da Saúde, a partir de 2013, com lançamento da Política Nacional de Segurança do Paciente e a publicação da RDC 36, elegendo a vigilância das terapias nutricionais enteral e parenteral bem como a vigência de eventos adversos<sup>13</sup>. Deste modo, seu monitoramento é de fundamental importância para o controle da frequência, identificação das causas e, consequentemente, implantação de medidas profiláticas.

O presente estudo teve como objetivo determinar a incidência e os fatores associados à diarreia nos pacientes internados em uma UTI de hospital público.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo analítico tipo coorte prospectivo, realizado em uma UTI de pacientes adultos de perfil predominantemente clínico de um hospital público de alta complexidade em Sergipe, desenvolvido no período de julho a outubro de 2016. Foram acompanhados os pacientes consecutivamente admitidos e com permanência maior que 24 horas até a saída do setor. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, uso exclusivo de Terapia Nutricional Enteral (TNE). Foram excluídos os pacientes que receberam terapia mista: nutrição oral e/ou parenteral (TNO e TNP) concomitante com a TNE e com internação hospitalar ocasionada por diarreia.

A coleta de dados foi realizada diretamente dos prontuários dos pacientes, utilizando o método de busca ativa diária na UTI, por meio de uma ficha de vigilância das diarreias (APÊNDICE A) a fim de identificar sua ocorrência e características. Para o levantamento dos fatores de risco associados, foram registrados dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, a saber: sexo, idade, diagnóstico principal, duração da interna-

ção na UTI até a alta ou óbito do paciente, terapia nutricional, presença de febre, infecção, hipoalbuminemia, medicamentos em uso (incluindo número de drogas e duração do tratamento), número de evacuações por dia, consistência e característica das fezes. Considerou-se como diarreia a presença de 3 ou mais evacuações líquidas ou pastosas em 24 horas<sup>1</sup>.

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel 2013. A análise estatística foi realizada utilizando o programa Epi-info®, versão 7. Foi realizada a estatística descritiva básica das variáveis categóricas relevantes (frequências e proporções) e das variáveis quantitativas (média  $\pm$  desvio padrão). Na estatística analítica, para comparações entre os grupos utilizou-se o teste t de Student para variáveis discretas e contínuas e o teste qui-quadrado ou exato de Fischer, quando apropriado, para variáveis categóricas. O nível de significância estatística estabelecido foi de  $p < 0,05$ . O risco relativo foi calculado para estabelecer as possíveis associações entre incidência de diarreia na UTI e fatores de risco a que foram expostos (tipo de terapia nutricional, presença de febre, infecção, hipoalbuminemia, medicamentos em uso).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAEE nº40699614.0.00 00.5546) com autorização da instituição.

## RESULTADOS

Foram admitidos 119 pacientes, destes 16 foram excluídos por não se enquadrarem aos critérios de inclusão. Assim, a população estudada correspondeu a 103 pacientes admitidos no período do estudo. A média de idade dos pacientes foi de  $50,1 \pm 17,2$  anos, sendo 68 (66%) do sexo masculino. O tempo médio de internação na UTI foi de  $28,1 \pm 27$  dias (mediana 23, variação 12 a 33 dias). Do total, 38 pacientes (36,9%) foram a óbito durante a hospitalização. O trauma (traumatismo cranioencefálico e ferimento por arma de fogo) foi o principal diagnóstico de internação, perfazendo 35 pacientes (33,9%), seguido das doenças vasculares (20,4%).

Ao todo, 48 pacientes apresentaram diarreia, incidência de 46,6% e duração média de  $1,3 \pm 2,1$  dias (variação 1 a 11 dias). Ter diarreia aumentou significativamente o tempo de internação na UTI - permanência média de 37 dias ( $DP \pm 34,3$ ) no grupo com diarreia e 20,3 dias ( $DP \pm 14,9$ ) no grupo sem ( $p = 0,002$ ). Apenas os fatores febre e hipoalbuminemia associaram-se com a ocorrência de diarreia ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,041$ , respectivamente). A composição da dieta enteral (ausência de fibras e hiperosmolaridade) não se associou significativamente com ocorrência de diarreia ( $p = 0,508$ ). A Tabela 1 apresenta

**Tabela 1.** Características clínicas e TNE dos pacientes com e sem diarreia na UTI (n = 103), Aracaju, 2016.

Variáveis	Com Diarreia (n = 48)	Sem Diarreia (n = 55)	P	RR (Intervalo de Confiança 95%)
Idade (anos)	50,3 $\pm$ 17,2	49,9 $\pm$ 17,3	0,8869a	1,00 (0,97-1,02)
Sexo				
Feminino	21 (60)	14 (40)	0,051b	1,51 (1,01-2,25)
Masculino	27 (39,7)	41 (60,3)	0,051b	0,66 (0,44-0,98)
Tempo de internação Na UTI (dias)	37 $\pm$ 34,3	20,3 $\pm$ 14,9	0,002a	1,04 (1,01-1,07)
Mortalidade	19 (50)	19 (50)	0,104b	1,12 (0,73- 1,70)
Febre	37 (56,9)	28 (43,1)	0,006b	1,96 (1,14- 3,37)
Hipoalbuminemia	28 (57,1)	21 (42,9)	0,041b	1,54 (1,00-2,35)
Infecção	21 (55,3)	17 (44,7)	0,178b	1,33 (0,88-1,99)
Nutrição Enteral				
Alta Osmolaridade	32 (43,8)	41 (56,2)	0,508b	0,82(0,53-1,25)
Ausência de fibras	32 (43,8)	41 (56,2)	0,508b	0,82(0,53-1,25)

UTI – Unidade de terapia intensiva; RR – Risco relativo. Resultados expressos em n (%), média $\pm$  desvio padrão. a: Teste T-Student; b: Qui quadrado.

o cálculo do risco relativo, valor de p e Intervalo de Confiança para cada variável testada comparando os dois grupos.

Na comparação dos dois grupos, o uso de antibioticoterapia não mostrou associação significativa com a presença de diarreia ( $p=0,863$ ). Entretanto, o uso de carbapenêmicos, cefalosporinas e glicopeptídeos associou-se com diarreia ( $p<0,05$ ), bem como o número de dias de uso de antibioticoterapia ( $p=0,006$ ) [Tabela 2].

O uso de procinéticos também associou-se significativamente com a ocorrência de diarreia ( $p = 0,026$ ). Nenhuma diferença foi observada no uso de laxantes, antagonistas dos receptores  $H_2$  e bloqueadores da bomba de prótons entre os pacientes que apresentaram e os que não apresentaram diarreia. (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

A diarreia é um problema comum e potencialmente grave, principalmente em pacientes que recebem cuidado intensivo. As causas são complexas e multifatoriais, podendo também representar uma das complicações da terapia nutricional enteral, mas vários fatores contribuintes são descritos na literatura<sup>14,16</sup>.

A incidência de diarreia encontrada no presente estudo foi de 46,6%, estando de acordo com a variação observada em

pacientes usando terapia nutricional enteral, como descrito em Elpern et al.<sup>15</sup>, que avaliaram pacientes em uso de terapia nutricional enteral admitidos na UTI e registraram a incidência de 72% de diarreia, usando a definição de três ou mais evacuações líquidas ao dia. Trabal et al.<sup>7</sup> e Catafesta<sup>16</sup> relataram incidência de diarreia de 41% e 38,9%, respectivamente, considerando pacientes sob nutrição enteral exclusiva. Já Petros e Engelmann<sup>17</sup> relataram apenas 9,6% de incidência de diarreia. Esta grande variedade na incidência de diarreia é influenciada pela falta de definição específica.

A duração média da diarreia foi de 1,3 dias, variando de 1 a 11 dias, o que demonstra que o quadro costuma ser autolimitado. Quanto maior sua duração, pior prognóstico e complicações relacionadas aos pacientes. McFarland<sup>18</sup> observou resultados diferentes,  $5\pm 2$  dias.

Observou-se aumento do tempo de internação na UTI dos pacientes que apresentaram diarreia, em média 17 dias, corroborando com outros estudos que evidenciaram aumento de 11 a 26 dias<sup>19,20</sup>. Essa adição, impacta diretamente sobre os custos hospitalares, com aumento global das despesas e diminuindo a disponibilidade de leitos. Os pacientes ficam expostos a outras infecções, aumentando o uso de medicamentos de alto custo como os antimicrobianos<sup>21,22</sup>.

Neste estudo, variáveis relacionadas à gravidade clínica dos pacientes internados na UTI como febre e hipoalbuminemia

**Tabela 2.** Comparação do uso de medicamentos em pacientes com e sem diarreia na UTI (n =103), Aracaju, 2016.

Variáveis	Com Diarreia (n = 48)	Sem Diarreia (n = 55)	P	RR (Intervalo de Confiança 95%)
Uso de antibióticos	45 (46,4)	52 (53,6)	0,863b	0,92 (0,40-2,12)
Tipo de antibiótico				
Carbapenêmicos	38 (53,5)	33 (46,5)	0,036b	1,71 (1,08-2,99)
Cefalosporinas	12 (29,3)	29 (70,7)	0,004b	0,50 (0,29-0,84)
Aminoglicosídeos	20 (52,6)	18 (47,4)	0,463b	1,22 (0,80-1,84)
Glicopeptídeos	26 (70,3)	11 (29,7)	0,000b	2,10 (1,14-3,14)
Polimixina	11 (57,9)	8 (42,1)	0,275b	1,31 (0,83-2,06)
Número total de antibióticos	2,5±1,5	2,0±1,1	0,086a	1,28 (0,96-1,71)
Uso de laxantes	25 (44,6)	31 (55,4)	0,664b	0,91(0,60-1,37)
Uso de procinéticos	8 (80)	2 (20)	0,026c	1,86(1,26-2,74)
Uso de Antagonistas H2	13 (41,9)	18 (58,1)	0,533b	0,86(0,53-1,39)
Uso de Inibidores da Bomba H	39 (48,1)	42 (51,9)	0,546b	1,17(0,67-2,04)

UTI – unidade de terapia intensiva; RR – Risco relativo; Resultados expressos em n (%), média± desvio padrão; a: Teste T- Student; b: Qui quadrado; c: Fisher.

foram estatisticamente associadas a ocorrência de diarreia, reforçando os achados de outros estudos onde o perfil clínico mais crítico predisponha a complicações como a diarreia<sup>23,24</sup>. A hipoalbuminemia reflete a gravidade da doença, podendo indicar desnutrição e influenciar no aumento da motilidade intestinal. A febre relaciona-se a infecção sendo, por sua vez, marcador indireto do uso de antibióticos, o qual provoca alteração da flora intestinal<sup>8,25</sup>.

A diarreia é apontada como uma das principais complicações dos pacientes em uso de nutrição enteral, porém os dados são bastante inconsistentes<sup>26</sup>. A composição da nutrição enteral não foi associada como fator de risco para diarreia no presente estudo. Dietas hiperosmolares e isentas de fibras solúveis podem estar relacionadas à diarreia, pois aumentam a passagem de água, por efeito osmótico, acelerando o trânsito intestinal<sup>27</sup>. As fibras solúveis retardam e normalizam o funcionamento intestinal, auxiliando na prevenção e tratamento da diarreia<sup>28</sup>. O método de infusão contínuo (bombas de infusão) e o controle microbiológico atribuído ao sistema fechado (dietas industrializadas prontas para o uso) podem contribuir para evitar a ocorrência da diarreia.

A interrupção da dieta na vigência dessa intercorrência na prática clínica não é justificável, tendo em vista as inúmeras vantagens que o suporte nutricional enteral adequado proporciona ao paciente crítico, desde a redução da translocação bacteriana, preservação da mucosa intestinal, melhora do estado nutricional, da imunidade, custo menor que a nutrição parenteral até prevenção de eventos adversos<sup>29</sup>.

O uso de antibióticos pode alterar a microflora intestinal, aumentando a motilidade e favorecendo a infecção por *Clostridium difficile*, principal causa infecciosa da diarreia nosocomial<sup>19</sup>. A relação da contaminação por este patógeno e o desenvolvimento de diarreia depende de outros fatores inerentes ao próprio indivíduo. Quanto aos antimicrobianos, não houve associação significativa entre o número de antimicrobianos usados e o aparecimento da diarreia, porém o número de dias de uso de antibioticoterapia e as classes dos carbapenêmicos, cefalosporinas e glicopeptídeos foram estatisticamente associadas a diarreia, justificados pelo amplo espectro de atividade. Em consonância, Borges et al.<sup>4</sup> evidenciaram uma antibioticoterapia de longa duração com a ocorrência de diarreia. A duração do uso de antimicrobianos foi considerada fator de risco para a diarreia nosocomial, visto o maior tempo de exposição dos pacientes.

Diferentes antibióticos têm sido associados com diarreia, principalmente aqueles de largo espectro de atividade como cefalosporinas, penicilinas e vancomicinas<sup>25</sup>. Os mais frequentemente associados a infecção por *Clostridium difficile* são as quinolonas, clindamicina e cefalosporinas<sup>11</sup>.

Alguns estudos trazem outros medicamentos que alteram o peristaltismo como os laxantes e aqueles que diminuem a se-

creção ácida gástrica também influenciando na motilidade intestinal como antagonistas do receptor H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons associados com aumento do risco de diarreia, porém o presente estudo não observou diferença significativa no que se refere ao uso dessas drogas<sup>29,30</sup>. Foi observada associação entre o uso de procinético e a ocorrência de diarreia, possivelmente relacionado ao mecanismo de ação: aumentando a velocidade do esvaziamento gástrico e acelerando o trânsito intestinal<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

A incidência de diarreia nos pacientes em uso de terapia nutricional na unidade pesquisada foi alta, mas semelhante a outros dados reportados na literatura. Os principais fatores associados à ocorrência de diarreia foram febre, hipoalbuminemia e uso de antibióticos da classe dos carbapenêmicos e glicopeptídeos, além de medicamentos procinéticos. Pacientes com diarreia apresentaram aumento significativo no tempo de internação.

Explorar e determinar as causas da diarreia é a maneira mais adequada para a implementação de medidas efetivas no manejo da mesma, com impacto significativo na prática clínica amplamente corrente de imputar a dieta como causa básica das diarreias, implicando na suspensão do aporte nutricional dos pacientes o que pode contribuir com perdas nutricionais expressivas, particularmente em pacientes críticos.

Protocolos diagnósticos e terapêuticos com medidas de manejo, controle e prevenção da diarreia em pacientes críticos devem ser baseados na definição da etiologia do evento diarreico, assim como o monitoramento contínuo dos indicadores de qualidade da TNE. Seria importante a reformulação do indicador que define a presença da diarreia de forma global como sinalizador da qualidade da TNE. Dadas as múltiplas causas de diarreia, muitas delas significativamente associadas aos eventos, é fundamental que este indicador seja modificado para diarreia ligada especificamente a TNE.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Diarrhoeal disease. 2013. (Acessado em 20 de janeiro de 2017).
2. World Health Organization. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers [internet]. 4rev. Geneva: World Health Organization; 2005:1-44. (Acessado em 20 de janeiro de 2017).
3. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. Current Opinion in Critical Care 2006; 12(2):149-154.
4. Borges SL, Pinheiro BV, Pace FHL, Chebli JMF. Diarréia nosocomial em unidade de terapia intensiva: incidência e fatores de risco. Arq. Gastroenterol 2008; 45(2):117-123.



5. Brito-Ashurst I, Preiser JC. Diarrhea in Critically Ill Patients: The Role of Enteral Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(7): 913-923.
6. Lordani CRF, Eckert RG, Tozetto AG, Lordani TVA, Duarte PAD. Conhecimento de profissionais de unidade de terapia intensiva sobre diarreia. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(3):299-304.
7. Trabal J, Leyes P, Hervás S, Herrera M, Forga MT. Factores associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral tube feeding. *Nutr Hosp* 2008; 23: 500-504.
8. Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2013; 16 (5): 588-594.
9. Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvain N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Critical Care* 2013;17(4):R153.
10. Einstein A. Diarreia em Terapia Nutricional Enteral. Grupo de Suporte em Terapia Nutricional; 2010.
11. Blaser AR, Poeze M, Malbrain MLNG, Bjorck M, Straaten HMO, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med* 2013;3: 899 – 909.
12. Waitzberg DL, Enck CR, Miyahira NS, Mourão JRP, Faim MMR, Oliseski M et al. Terapia Nutricional: Indicadores de Qualidade. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Associação Brasileira de Nutrologia. 2011; 9:1-11.
13. Brasil. PORTARIA Nº 529, DE 1º DE ABRIL DE 2013. - Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). 2013<sup>a</sup>. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis>. (Acessado em 20 de janeiro de 2017).
14. Whelan W, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:152-159.
15. Elpern EH, Stutz L, Peterson S, Gurka DP, Skipper A. Outcomes associated with enteral tube feedings in a medical intensive care unit. *American Journal of Critical Care* 2004; 13(3): 221-227.
16. Catafesta J. Frequência de eventos adversos gastroenterológicos em pacientes com terapia nutricional enteral no hospital das clínicas de Porto Alegre [dissertação de mestrado]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
17. Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients *Clin Nutr* 2006; 25:51-59.
18. McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect. Control* 1995; 23:195-305.
19. Tirlapur N, Puthuchearu ZA, Cooper JA, Sanders J, Coen PG, Moonesinghe SR et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci. Rep* 2016; 6:24691.
20. Forster AJ, Taljaard M, Oake NO, Wilson K, Koth V. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ* 2012; 10:37-42.
21. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3):717-722.
22. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile* associated disease on the adult wards of a urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1):9-15.
23. Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moysé D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 1997; 23:517-523.
24. Leibovitz A, Baumoehl Y, Steinberg D, Segal R. Biodynamics of biofilm formation on nasogastric tubes in elderly patients. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(7):428-430.
25. Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2006; 10:384-389.
26. Luft VC, Beghetto MG, Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 2008; 24(6): 528-535
27. Stephen A. McClave AS, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2): 159-211.
28. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* 2013; 5(4):1417-1435.
29. Verotti, CC; Torrinhas, RSMM; Cecconello, I; Waitzberg, DL. Selection of Top 10 Quality Indicators for Nutrition Therapy. *Nutrition in Clinical Practice* 2012; 27 (2): 261-267.
30. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003; 54:243-245.