

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Nutrição enteral como fator de risco para diarreia
em adultos hospitalizados**

Vivian Cristine Luft

Prof^a Orientadora: Carísi Anne Polanczyk

Prof^a Co-orientadora: Elza Daniel de Mello

Porto Alegre, julho de 2006.

AGRADECIMENTOS

Tenho a agradecer a pessoas que me possibilitaram a oportunidade de vivenciar a pesquisa, o mestrado, especialmente na companhia de quem admiro enormemente:

à Profa. Carísi Polanczyk, de quem tive o grande privilégio de ser aluna, obrigada por receber-me tão abertamente, e acreditar que todo incentivo depositado valeria por minha tamanha disposição e interesse;

à Profa. Elza Mello, por desde muito cedo ter me aberto possibilidades, consolidando minha formação em Nutrição;

à amiga Mariur Beghetto, pelos melhores empurrões que pude receber, presente e atuante em todos os momentos;

às colegas Jaqueline Fink, Aline Gerlach e Michele Drehmer, pelo esforço e dedicação junto aos pacientes;

ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, por possibilitar minha formação;

aos professores deste Programa, pela gratificante oportunidade de aprender;

à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio com a bolsa de estudos;

aos amigos, que sempre souberam o quanto isso tudo já faz parte do que sou, e do que quero ser;

aos meus pais, Eugenio e Martha, e meu irmão, Eduardo, por entenderem meu esforço, obrigada pelo que nunca foi preciso ser dito;

a todos vocês, para quem é evidente minha felicidade por ter vivido momentos tão preciosos, muito obrigada.

SUMÁRIO

Resumo	5
Introdução	7
1. Revisão da literatura – Diarréia hospitalar	9
Definição e freqüência	10
Fatores de Risco	11
Agentes infecciosos	11
Uso de medicamentos	12
Nutrição enteral	15
Conclusão	21
Referências bibliográficas	21
2. Artigo original – Nutrição enteral e incidência de diarréia em adultos hospitalizados	31
Resumo	33
Introdução	34
Método	35
Delineamento e pacientes	35
Coleta de dados	36
Desfecho	37
Análise dos dados	38
Resultados	39
Discussão	42
Referências bibliográficas	46
Tabelas e figuras	52

3. Artigo original (versão inglês) – Role of enteral nutrition in the occurrence of diarrhea among hospitalized adult patients	61
Abstract	63
Introduction	64
Method	65
Study design and patients	65
Data collection	66
Outcome	66
Data analysis	67
Results	68
Discussion	71
References	75
Tables and figures	80
4. Anexo – Projeto de pesquisa	89

RESUMO

Diarréia, especialmente em ambiente hospitalar, gera mudanças no manejo do paciente, contribuindo para aumento no tempo e custos com a hospitalização. Na prática clínica, o uso de nutrição enteral é amplamente apontado como fator de risco para diarréia, demandando freqüentes alterações na terapia nutricional.

Neste sentido, o objetivo desta dissertação é determinar o efeito independente do uso de nutrição enteral no risco para diarréia em adultos hospitalizados, controlando para outras variáveis clínicas relacionadas com o desfecho.

Para tanto, primeiramente foi realizada revisão da literatura, a fim de identificar diferentes fatores associados à ocorrência de diarréia hospitalar. Foram utilizados como termos de busca *diarrhea, diarrhoea, bowel movements, hospital, enteral nutrition, tube feeding, drug e pharmaceutical preparations*, através do *Pubmed, Cochrane Library e Scielo*. Foram também avaliadas referências citadas em publicações selecionadas. Contatos com autores foram empregados quando textos completos não estavam disponíveis para consulta.

A incidência de diarréia observada na literatura, dentre adultos hospitalizados, foi de 5% a 70%, variando de acordo com os critérios adotados para sua definição e do perfil clínico do grupo de pacientes estudados. Poucos estudos foram delineados para identificar variáveis associadas à diarréia. Uso de antibióticos, antiácidos, quimioterápicos, gravidade clínica do paciente, número de dias de hospitalização e uso de nutrição enteral foram fatores descritos como de risco para diarréia. O efeito isolado de cada um destes fatores, no entanto, não é suficientemente claro.

Por esta razão, entre junho de 2004 e maio de 2005, foi conduzido um estudo de dupla coorte, de acordo com a exposição e não-exposição dos pacientes à nutrição enteral. Foram acompanhados adultos internados em

unidades clínicas e cirúrgicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital geral universitário de alta complexidade. A fim de minimizar a variabilidade associada ao manejo dos pacientes pelas equipes assistentes e estabelecer perfil clínico comparável, o grupo não-exposto à nutrição enteral foi constituído de acordo com a unidade de internação, equipe assistente/especialidade e exposição a antimicrobianos do grupo em uso de nutrição enteral. Para identificação dos fatores de risco independentemente associados à diarreia, foi realizada regressão múltipla de Cox.

A incidência de diarreia identificada neste estudo foi de 18% entre expostos à nutrição enteral e de 6% nos não-expostos ($p < 0,01$). Foi verificado que pacientes em uso de nutrição enteral apresentam 2,7 (IC95%:1,6-4,7) vezes o risco de desenvolver diarreia do que aqueles não-expostos à nutrição enteral, se hospitalizados durante o verão o risco é 2,4 (IC95%:1,5-3,9) vezes em comparação a outros períodos do ano e, a cada acréscimo de 1 ano na idade, o risco aumenta em 1,6% (IC95%: 0 - 3,3).

Dentre os pacientes em uso de nutrição enteral, aqueles para quem foram mais frequentemente observadas (em mais de 75% dos dias avaliados) adesão às rotinas de higienização e troca de equipos de administração da dieta (verificadas em uma visita realizada em dias intercalados, observando a identificação da data no equipo e pela informação de entrega para a lavagem pelas atendedoras de nutrição) apresentaram menor incidência de diarreia (6,5% vs. 20,3% e 5,9% vs. 19,8%, respectivamente).

Assim, é elevada a incidência de diarreia em ambiente hospitalar, sendo a exposição à nutrição enteral fator de risco independente para este desfecho, além da idade avançada e hospitalização durante o verão.

INTRODUÇÃO

As características e a frequência das evacuações podem fornecer informações clínicas relevantes sobre o adequado funcionamento do aparelho digestório, aceitação da dieta e efeitos adversos do uso de medicamentos. O acompanhamento sistemático destas informações permite detectar precocemente desvios do esperado, justificando sua inclusão nas anamneses clínicas e rotinas de acompanhamento de indivíduos hospitalizados. Em pacientes pediátricos, dadas as complicações clínicas de rápida evolução, há maior atenção dos profissionais de saúde com a instituição do quadro clínico de diarreia, motivando o desenvolvimento de diretrizes nesta área (1). Enquanto isto, em adultos, poucos estudos bem delineados têm buscado averiguar a etiologia, fisiopatologia e fatores de risco associados a esta condição.

A desnutrição hospitalar é um problema freqüente em 50% dos adultos hospitalizados (2;3), contribuindo para o aumento da morbimortalidade (4-6). A terapia nutricional desempenha importante papel no manejo destes pacientes (7-9), visto que o estímulo intestinal por parte de nutrientes contribui para a manutenção da estrutura e funções intestinais (10). A nutrição enteral precoce está associada a uma menor resposta catabólica à doença (11) e menor risco para translocação bacteriana (12). Entretanto, a tolerância dos pacientes à nutrição enteral pode não ser total, sendo a ocorrência de diarreia apontada pelos profissionais de saúde como uma importante complicação (13). Diferentes teorias tentam explicar esta associação: como a contaminação da dieta ou dos dispositivos de administração (14-16), colonização retrógrada da sonda (17;18), composição da fórmula dietética (19-22), volume e velocidade de infusão (23;24), dentre outras.

Apesar da ausência de evidências que suportem algumas práticas, como a alteração da densidade calórica, composição e modo de administração da dieta (20-27), a presença de diarreia costuma ser motivo para alteração de condutas, em especial da nutrição enteral (28;29), mas também da prescrição de medicamentos, como esquemas quimioterápicos (30) e antimicrobianos (31). Igualmente, o impacto da diarreia sobre o aumento dos custos hospitalares (+54%; IC95%: 17% a 103%) e sobre o período de hospitalização (+55%; IC95%: 23% a 94%), mesmo tendo sido estimados unicamente para diarreia de origem infecciosa (32), indicam a necessidade de identificação dos possíveis fatores de risco, a fim de direcionar medidas de manejo, controle e prevenção.

1. REVISÃO DA LITERATURA

DIARRÉIA HOSPITALAR

1. Definição e frequência

Ainda que diarreia seja usualmente caracterizada pela simples presença de evacuações de consistência líquida, ou semi-líquida (33), outras características, além desta, como o número de evacuações em 24 horas (19;34;35) e o volume ou peso das fezes (36), são descritas em algumas das definições disponíveis na literatura (36;37). Entretanto, frequência e consistência das evacuações são, de fato, as características de mais fácil observação, contribuindo para que sejam valorizadas pelos profissionais de saúde (38) e mais frequentemente adotadas como critério para definir diarreia (36;37).

A incidência de diarreia em adultos hospitalizados é de grande variabilidade, sendo descrita como de 5% a 70% (13;32;35;39-43). Essa variabilidade está intimamente associada às diferentes definições adotadas para diagnosticar diarreia (36). Desta forma, em um mesmo grupo de pacientes (37), a incidência de diarreia pode variar de 20 a 70% somente pela alteração do critério adotado: do mais restrito (5 ou mais evacuações ao dia) ao mais abrangente (ao menos 1 evacuação de consistência líquida).

Por outro lado, a incidência de diarreia pode ser subestimada em decorrência de pouca vigilância pela equipe ou por falta de registro no prontuário do paciente. A vigilância passiva, a partir de anotações de enfermagem, ou sumários de alta, detecta somente 13% dos casos identificados através de busca ativa de indivíduos com diarreia (41). De fato, descrição quanto às características das fezes, de forma detalhada, raramente está presente nos prontuários dos pacientes. Em 10% ou mais dos registros estas informações são ausentes e, em outros 15%, dados incompletos comprometem o diagnóstico de diarreia (35). Neste sentido, ao se estabelecer os critérios objetivos para o diagnóstico de diarreia, como características e frequência das evacuações, deve haver preocupação com a implementação e registros destes procedimentos, de modo que facilmente

sejam incorporados à prática clínica diária, visto que, por exemplo, aferir o volume e peso das fezes é pouco operacional na rotina hospitalar. Neste cenário, a presença de 3 ou mais episódios de evacuações líquidas ou semi-líquidas em 24 horas (34) parece ser a definição para diarreia mais apropriada, tanto em termos operacionais quanto em significado clínico.

2. Fatores de risco

Diferentes fatores, como uso de medicamentos (39-41;44-50), severidade do estado clínico (40;43), número de dias de hospitalização (47) e uso de sonda para nutrição enteral (19;40;41) têm sido apontados como de risco para diarreia. O efeito isolado de cada um destes fatores, entretanto, em função da ausência de estudos bem delineados para este fim, não é suficientemente claro. Há de ser lembrado que em indivíduos doentes, especialmente nos hospitalizados, estes fatores podem estar simultaneamente presentes e, por isto, haver confusão de seus efeitos ou mesmo interação entre os diferentes fatores de risco (40). Pacientes que, por exemplo, permanecem por longo período hospitalizados tendem a ser mais criticamente doentes e mais intervistos, podendo ter complicações, como diarreia, inerentes a sua própria doença, decorrentes da terapêutica instituída, ou da maior exposição ao meio (51).

2.1. Agentes infecciosos

Apesar da ampla variedade de possíveis fatores envolvidos à diarreia, grande parte dos estudos restringe-se a estudar diarreia de origem infecciosa, sendo que quase que totalidade destes avaliou *Clostridium difficile* como seu agente infeccioso (19;35;39;40;45;47-50;52-58). Poucos outros patógenos, como *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* e *Salmonella enteritidis*, foram também abordados, estando presentes em somente cerca de 5% dos casos de diarreia hospitalar (51).

Entretanto, ainda que 20 a 60% dos casos de diarreia possam estar associados à colonização por *Clostridium difficile* (35;43;48;58), de 15 a 85% dos indivíduos que apresentam este microorganismo nas fezes não manifestam diarreia (35;43;54;56;57). O ambiente, as equipes de saúde e outros pacientes, são potenciais fontes de infecção (49;50;52), mas a contaminação por *Clostridium difficile* e o desenvolvimento de diarreia são influenciados por outros fatores, possivelmente inerentes ao próprio indivíduo, dada a grande proporção de portadores assintomáticos que não desenvolve diarreia durante a hospitalização (52;57).

As relações entre alterações na flora intestinal e diarreia são complexas. Acredita-se que estas modificações possam ocorrer, em especial, em indivíduos mais criticamente doentes, em presença de doença intestinal, ou pelo uso de medicamentos (51). Este desequilíbrio caracteriza-se pelo predomínio de algumas bactérias em detrimento de outras, ocasionando perda do “efeito natural de barreira”, assim possibilitando a infecção por bactérias patogênicas.

Assim como para outros processos infecciosos, também para que ocorra diarreia de origem infecciosa a colonização por algum microorganismo é pré-requisito. No entanto, diferente de um contexto ambulatorial, a diarreia infecciosa hospitalar pode ocorrer em presença de microorganismos patógenos causadores de outras infecções, ou de microorganismos usualmente não patógenos, dependendo de fatores de exposição e outros relacionados ao paciente e seu tratamento (59).

2.2. Uso de medicamentos

Poucos estudos clínicos avaliaram o risco associado ao uso de fármacos sobre a ocorrência de diarreia, mas alguns grupos de medicamentos, como antibióticos (43;45;47-50;54;55;60), antineoplásicos (30;44) e antiácidos (39;40;48) foram estudados.

A fisiopatologia envolvida na diarreia secundária ao uso de medicamentos não é completamente conhecida. Teoricamente, antibióticos poderiam reduzir substancialmente a concentração de microorganismos

usualmente presentes na flora intestinal e, como consequência, além de (a) facilitar infecções oportunistas, poderiam (b) diminuir o metabolismo de carboidratos, ocasionando diarreia osmótica (61), da mesma forma que (c) diminuiriam a taxa de decomposição de ácidos biliares que, em excesso, irritariam a mucosa, exercendo efeitos secretórios (31).

Diferentes classes de antibióticos foram investigadas e o risco para diarreia descrito como de 2 vezes (IC95%:1,1-6,6) com o uso de cefalosporinas (48), de 3,6 vezes (IC95%:1,3-8,4) com o uso de penicilinas (48) e de 4 vezes (IC95%:2,1-8,4) com o uso de clindamicina (49). Ainda que isto possa sugerir que estes grupos de antibióticos contribuam para diarreia, e que outros estudos apontem neste sentido (43;45;47-50;54;55), a generalização destes resultados ainda não é possível dado que as comparações são restritas a grupos específicos de pacientes (43;47;50;55), que limitam-se à diarreia por *Clostridium difficile* (47-50;54;55) e que outros fatores, que possivelmente também contribuem para diarreia, não foram considerados (45;48-50;54). Contrariando resultados anteriores, mais recentemente um estudo multicêntrico de caso-controle demonstrou que o uso de antibióticos, controlado para idade e tempo de hospitalização, não esteve associado à colonização por *Clostridium difficile* e ocorrência de diarreia (60). Estes achados, no entanto, também restringem-se a casos de diarreia vinculados unicamente a esta bactéria, não podendo haver generalização para diarreia hospitalar em sua totalidade.

A associação entre diarreia e presença de infecção, em diferentes sítios anatômicos, foi sugerida por McFarland (41) ao verificar que pacientes com diarreia apresentam maior frequência desta comorbidade. No entanto, não é possível, por este estudo, avaliar o efeito independente da presença de infecção do uso de antibióticos para seu tratamento, do perfil clínico do paciente, do comprometimento de sua imunidade, ou ainda de outras características que possam contribuir para diarreia.

Diarreia é também descrita como efeito adverso da administração oral e parenteral de macrolídeos, em especial eritromicina (62). O mecanismo estaria relacionado ao fato deste fármaco atuar como procinético,

aumentando a velocidade de esvaziamento gástrico e acelerando o trânsito intestinal, como metoclopramida e cisaprida (63).

Indivíduos debilitados, com pouca mobilidade, por outro lado, podem apresentar irregularidade dos movimentos intestinais, com dificuldade para evacuar, o que faz com que o uso de laxantes seja bastante comum no contexto hospitalar (64-66). Laxantes de ação estimulante promovem o acúmulo de água e eletrólitos no cólon por efeito secretório, como bisacodil e fenolftaleína. Laxantes osmóticos, como a lactulose, são substâncias não absorvíveis que, por pressão osmótica, retêm a água proveniente dos alimentos e ocasionam a passagem de água do interstício para o lúmen intestinal. Tanto pelo mecanismo secretório quanto o osmótico, o aumento do volume do conteúdo fecal aciona o reflexo de peristaltismo, promovendo a evacuação (67). Quanto maior a dose, maior a velocidade do trânsito intestinal (68). Agentes lubrificantes, como óleo mineral, por outro lado, não estimulam o peristaltismo diretamente, mas facilitam os movimentos intestinais e as evacuações, sendo pouco provável a ocorrência de diarreia (67). Seu uso, no entanto, é menos recomendável em pacientes com doenças neurológicas, dado o risco de broncopneumonia aspirativa (69).

Agentes quimioterápicos, por sua vez, podem gerar dano à mucosa intestinal, provocando resposta inflamatória local, podendo facilitar infecções oportunistas (70). Por esta razão, diarreia é considerada sinal de toxicidade de esquemas quimioterápicos. Um estudo italiano, ao tentar identificar características clínicas e da quimioterapia para prever a ocorrência de diarreia, verificou que, além da presença de câncer cólon-retal como sítio primário da doença e de episódios prévios de diarreia relacionada à quimioterapia, realizar o tratamento em período de verão foi fator de risco independente para diarreia (44).

Também o uso de inibidores da bomba de prótons, por diminuir a acidez gástrica, possibilitaria a colonização do trato gastrointestinal superior, predispondo infecções oportunistas. A incidência de diarreia, associada a *Clostridium difficile*, foi descrita para usuários deste grupo de medicamentos como de 2 vezes (IC95%:1,4-3,4) àquela de pacientes não-expostos a antiácidos (39). No entanto, esta estimativa não considera o efeito

potencialmente confundidor do uso de nutrição enteral, dado que estes pacientes são os que frequentemente fazem uso desta medicação por refluxo gastroesofágico secundário ao uso da sonda (71). Outro antiácido, o hidróxido de magnésio, exerceria propriedades laxativas por efeito osmótico (72)

2.3. Nutrição enteral

A nutrição enteral é a alternativa terapêutica de primeira escolha em pacientes com impossibilidade parcial ou total de manter a via oral como rota de alimentação, viabilizando a manutenção do estado nutricional, sendo mais fisiológica, menos onerosa e com menos efeitos adversos que a nutrição parenteral (73). Entretanto, a nutrição enteral não é de todo inócua. Diarréia é apontada como uma de suas principais complicações (13) e, ainda que não haja evidências consistentes que demonstrem esta associação, isto parece senso comum entre os profissionais de saúde.

O risco para diarréia pelo uso de nutrição enteral por período de até 20 dias já foi estimado em 9 vezes (IC95%: 1,0 - 79,8) comparado a pacientes alimentados exclusivamente por via oral (19). Entretanto, esta estimativa refere-se à diarréia de origem infecciosa, por *Clostridium difficile*, e ainda não se conhece o impacto do uso de sonda por período diferente ao estudado. Além disto, a dieta enteral utilizada era isenta de fibras, o que tem sido associado a maior freqüência de diarréia (74), embora de modo controverso (75).

Diferentes etapas do processo de preparo e administração podem constituir pontos críticos para contaminação das dietas enterais (14-16). Atualmente, no Brasil, todas as etapas envolvidas no preparo e administração da nutrição enteral são regulamentadas por legislação específica do Ministério da Saúde, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos inerentes à prática (76).

Hospitais podem optar por adotar sistema aberto de nutrição enteral, envolvendo o preparo e envase da dieta previamente à sua administração, ou sistema fechado, quando a nutrição enteral é adquirida industrializada

pronta para o uso, estéril, acondicionada em recipiente hermeticamente fechado e apropriado para conexão ao equipo de administração. Vantagens e desvantagens são discutidas para cada sistema. Enquanto o sistema fechado diminui a manipulação, eliminando pontos críticos para contaminação, o sistema aberto possibilita maior flexibilidade na prescrição dietética, permitindo manipular dietas de acordo à terapia nutricional, e com menor custo imediato. Em um ensaio clínico randomizado que comparou os dois sistemas foi verificado que, de fato, a proporção de dietas contaminadas ($>10^4$ unidades formadoras de colônias de bactérias por mililitro, UFC/ml) foi maior com o sistema aberto (78% vs. 39%), considerando o uso dos dispositivos de administração por até 48 horas para ambos. A incidência de diarreia, no entanto, foi similar entre os usuários dos dois sistemas, não sendo verificada associação entre contaminação das dietas e impacto clínico. Os custos estimados (considerando fórmulas e equipos) foram de \$4,78 e \$7,85/paciente/dia para os sistemas aberto e fechado, respectivamente, sendo o tempo demandado pelas equipes assistentes semelhante entre os sistemas (77). Por outro lado, em uma auditoria realizada em 11 hospitais universitários nos Estados Unidos, entre 1996 e 1997, onde 92% dos pacientes utilizavam sistema aberto para nutrição enteral, foi verificado o uso de 10 a 21 diferentes fórmulas dietéticas, demandando maior tempo e mão-de-obra dos profissionais envolvidos na produção e na dispensação das dietas, onerando em até \$66.000,00 ao ano cada hospital, em gastos adicionais, comparados aqueles em uso de sistema fechado (78). Sendo assim, na prática, a decisão de uma instituição quanto a qual sistema adotar considera que, quando é possível dispor de uma infra-estrutura específica e apropriada para o preparo das dietas enterais, o sistema aberto pode ser adotado para uma maior flexibilização da prescrição dietética e menor custo imediato, enquanto o sistema fechado, com adoção de dietas industrializadas prontas para administração, é alternativa em locais que não podem contar com ampla estrutura ou que optam como medida de segurança microbiológica por evitar a manipulação das dietas.

Estudos para avaliar métodos de higiene e tempo de uso dos dispositivos de administração da dieta foram conduzidos (79-82). As atuais rotinas de higienização e descarte de equipos seguem recomendações do início da década de 1990 (79). Nesta ocasião, foi verificado que equipos, lavados com água a cada nova administração, devem ser descartados após 24 horas (79), visto que assumem contagens microbiológicas progressivamente crescentes com o tempo de uso, tornando-se inaceitáveis após este período. Surpreendentemente, há pouco mais de 10 anos, frascos e equipos ainda eram utilizados por mais de 7 dias em hospital universitário no Japão (80). Como poderia ser esperado neste contexto, todas as amostras obtidas imediatamente após a administração continham concentrações microbiológicas inaceitáveis (10^3 a 10^6 UFC/ml) para consumo.

Mas além da contaminação por fontes externas, a contaminação retrógrada, de origem do próprio paciente, proveniente do posicionamento gástrico ou intestinal da sonda, pode também ocorrer (17;18). Em estudo clínico onde foi utilizada dieta estéril, foram observadas concentrações microbiológicas superiores a 10^4 UFC/ml em três modelos distintos de equipo após 12 horas de administração em infusão contínua. Após 36 e 48 horas, a mesma contagem foi identificada na dieta contida no frasco (18). A remoção do fio guia da sonda contribui para a colonização da superfície interna da sonda e subsequente contaminação da ponta distal do equipo (17). Isto se deve ao contato da guia com o conteúdo microbiológico gástrico e/ou entérico e, no momento da sua remoção, a contaminação da luz da sonda, na sua extensão.

Embora não se tenha claramente evidenciado o impacto clínico exercido por diferentes níveis de contaminação microbiológica (14;16;18;77), dados sugerem que dietas enterais contaminadas possam causar eventos graves, como sepse (83). Levy e col. estudaram a associação entre culturas obtidas de dietas enterais e a ocorrência de sepse por *E. cloacae*, por um período de 7 anos (1979-1985). Dos 40 casos de sepse ocorridos neste período, 10 foram confirmados como associados às dietas contaminadas, através da identificação do padrão de DNA do microorganismo (83).

A orofaringe de pacientes em uso de sonda nasogástrica provê um ecossistema próprio à colonização de bactérias e fungos (84). Acredita-se que esta colonização possa ocorrer por uma série de fatores, tais como a falta de mastigação e da ação de deglutir, eliminando o efeito mecânico de limpeza, e possibilitando a adesão de colônias à superfície externa da sonda. Bactérias gram-negativas foram encontradas até oito vezes mais freqüentes em pacientes idosos em uso de sonda comparados a pacientes também idosos alimentados por via oral (84). Bactérias, ou fungos, quando em alto grau de organização formam comunidades estruturadas sob a forma de biofilmes. As vantagens ecológicas para esses microorganismos incluem proteção, disponibilidade de nutrientes, cooperação metabólica e aquisição de novas tipagens genéticas. Microorganismos sob a forma de biofilmes podem exercer um papel em persistir a colonização da orofaringe destes pacientes, dificultando a erradicação por antimicrobianos, explorando a sonda em seu comprimento, criando um cenário propício à ocorrência de diarreia (84). *Pseudomonas aeruginosa*, por exemplo, possui capacidade de aderir e formar biofilme em dispositivos plásticos, como tubos orotraqueais para assistência ventilatória, e também sonda para nutrição enteral (84). A formação de biofilme por bactérias em sondas para nutrição enteral ocorre rapidamente, de modo que 3 em 5 sondas são colonizadas dentro das primeiras 24 horas de uso, e 100% em até 48 horas (85).

A composição da dieta enteral também é fator discutido na predisposição à diarreia. A dieta pode ser classificada como a) elementar, quando os nutrientes são apresentados sob sua forma estrutural mais simples (como aminoácidos livres e ácidos graxos), b) oligomérica, quando proteínas são apresentadas hidrolisadas em peptídeos e aminoácidos e os lipídeos sob a forma de triglicerídeos de cadeia média, ou c) polimérica, quando constituída de nutrientes na forma intacta. A osmolaridade da dieta, ou seja, o número de partículas em miliosmois (mOsm) por quilograma de água, é tão maior quanto mais hidrolisados os nutrientes da dieta, ou quanto maior a proporção de açúcares simples, por exemplo. A escolha da dieta a ser administrada através da sonda é então determinada pela integridade das funções intestinais. Assim, em situações em que não há distúrbio de

motilidade ou incapacidade absorptiva, o uso de dieta polimérica é preferível, sendo as dietas oligomérica ou elementar utilizadas somente em situações especiais (86). Neste sentido, a presença de diarreia, como intercorrência, costuma motivar mudanças na prescrição da dieta (28;29). No entanto, não está claramente evidenciado em quanto a composição da dieta possa interferir na característica e frequência das evacuações. Dietas oligoméricas, por sua maior osmolaridade, poderiam estimular a passagem de água para as fezes, efeito que seria ainda maior com dietas elementares. De igual forma, dietas onde a concentração de calorías/ml é maior também poderiam favorecer o efeito osmótico (86). Entretanto, quando comparados grupos semelhantes de pacientes, randomizados para o uso de dieta oligomérica (650 mOsm/L) ou dieta polimérica (300 mOsm/L), foi verificada igual frequência de diarreia (25). Do mesmo modo, indivíduos em uso de dieta elementar e dieta polimérica tiveram valores de balanço nitrogenado e tolerância à dieta semelhantes (20;27). Sendo assim, parece que o trofismo intestinal desempenha papel mais significativo neste processo e que, se o intestino está normal, a osmolaridade da fórmula enteral é pouco relevante para a diarreia (20-22).

De fato, ainda que em estudo experimental animal tenha sido observado aumento da motilidade intestinal ao início da infusão de fórmulas enterais hipertônicas (hiperosmolares), o concomitante aumento do aporte de calorías reduz o trânsito intestinal, demonstrando que, quando há capacidade absorptiva, há *feedback* inibitório à motilidade em função ao maior aporte calórico (87). Também em outro estudo, em suínos, foi verificado que, independentemente da osmolaridade da fórmula dietética (250 a 700 mOsm/L), a osmolaridade medida no duodeno converge a aproximadamente um mesmo valor, quase que isosmolar, em 30 minutos após infusão gástrica, por induzir maior velocidade de absorção (88). Entretanto, estas funções podem não estar preservadas em situações de doenças do trato gastrointestinal, como em casos de cirurgias digestivas (89), doença inflamatória intestinal e síndrome do cólon irritável (90), ou de comprometimento do esvaziamento gástrico (91), quando fórmulas hiperosmolares podem favorecer a ocorrência de diarreia osmótica,

especialmente quando a dieta é administrada em *bolus* ou em taxas de infusão irregulares (92;93).

Além da dieta, pacientes costumam receber medicamentos pela sonda. As formas farmacêuticas empregadas são as mesmas utilizadas para administração por via oral. No entanto, algumas delas, como xaropes, soluções e outras apresentações líquidas, contêm agentes não absorvíveis, como sorbitol, por exemplo. Edes e col. avaliaram a osmolaridade medida nas fezes de pacientes em uso de nutrição enteral e verificaram que 48% dos casos de diarreia poderiam ser atribuídos ao uso de medicamentos (94).

A taxa de infusão da dieta, ou seja, o volume administrado em determinado intervalo de tempo, usualmente descrito em mililitros por hora (ml/h), parece estar também implicada na tolerância à dieta, além de sua composição. Em modelo canino, foi observado que o trânsito intestinal é maior em taxas de infusão maiores (100ml vs 50ml/h). Além disto, foi verificado que o trânsito é retardado com o uso de fórmula suplementada com fibras, independentemente da taxa de infusão. Estes achados sugerem, portanto, que diminuir a taxa de infusão com o intuito de diminuir o trânsito intestinal poderá ter algum impacto quando utilizada fórmula isenta de fibras, não sendo observado mesmo efeito quando em uso de dietas com fibras, que já conferem menor trânsito, independentemente da taxa de infusão (24).

No entanto, mesmo em voluntários saudáveis, quando volumes maiores (500 a 750ml) são administrados à elevada taxa de infusão de 85ml/min, o que corresponde a infundir todo este volume em apenas 9 minutos, maior período é necessário para retornar à motilidade normal, com maior frequência de desconforto abdominal, náusea e cólicas. O volume, entretanto, teve pouco efeito sintomático sobre a tolerância quando a taxa de infusão foi de 30ml/min, correspondente a 25 minutos para administração dos 750ml (23). Deste modo, este estudo sinaliza que mais importante que o volume administrado é a taxa de infusão adotada, ainda que se tenha utilizado quantidade por fracionamento e velocidade de administração bastante acima do rotineiramente empregado na prática hospitalar.

3. Conclusão

Diarréia no contexto hospitalar tem frequência variável, dada a falta de adoção de critérios precisos. Características clínicas, medicamentos e nutrição enteral são os fatores mais frequentemente citados como de risco para diarréia. Parece urgente, entretanto, a condução de estudos clínicos que avaliem a contribuição independente de cada uma destas e outras variáveis, a fim de guiar condutas terapêuticas e preventivas para este quadro.

Referências

- (1) King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1-16.
- (2) Mello ED, Beghetto MG, Teixeira LB, Luft VC. Desnutrição hospitalar: cinco anos após o IBRANUTRI. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18:65-69.
- (3) Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19(10):823-825.
- (4) Naber TH, Schermer T, Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clinical Nutrition* 1997; 66:1232-9.
- (5) Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 1978; 95(5):584-594.
- (6) Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(1):5-8.
- (7) Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients: A Prospective Randomized Study. *Arch Surg* 2002; 137(2):174-180.

- (8) Bokhorst-de V, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, Van Leeuwen PA. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19(6):437-444.
- (9) Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(8):639-645.
- (10) Shin ED, Estall JL, Izzo A, Drucker DJ, Brubaker PL. Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent on the physiologic actions of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology* 2005; 128(5):1340-1353.
- (11) Saito H, Trocki O, Alexander JW, Kopcha R, Heyd T, Joffe SN. The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):1-7.
- (12) Wildhaber BE, Yang H, Spencer AU, Drongowski RA, Teitelbaum DH. Lack of enteral nutrition-effects on the intestinal immune system. *J Surg Res* 2005; 123(1):8-16.
- (13) Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27(8):1447-1453.
- (14) Belknap DC, Davidson LJ, Flournoy DJ. Microorganisms and diarrhea in enterally fed intensive care unit patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(6):622-628.
- (15) Carvalho MLR, Morais TB, Amaral DF, Sigulem DM. Hazard analysis and critical control point system approach in the evaluation of environmental and procedural sources of contamination of enteral feedings in three hospitals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(5):296-303.

- (16) Freedland CP, Roller RD, Wolfe BM, Flynn NM. Microbial contamination of continuous drip feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(1):18-22.
- (17) Beattie TK, Anderton A. Enteral feeding tube guidewire-another factor in the retrograde contamination of enteral feeding systems? *J Hum Nut Diet* 1998; 11:85-93.
- (18) Payne-James JJ, Rana SK, Bray MJ, McSwiggan DA, Silk DB. Retrograde (ascending) bacterial contamination of enteral diet administration systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(4):369-373.
- (19) Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients Receiving Tube Feeding. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):1012-1019.
- (20) Keohane PP, Attrill H, Love M, Frost P, Silk DB. Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *BMJ* 1984; 288:678-680.
- (21) Pesola GR, Hogg JE, Eissa N, Matthews DE, Carlon GC. Hypertonic nasogastric tube feedings: do they cause diarrhea? *Crit Care Med* 1990; 18(12):1378-1382.
- (22) Zarling EJ, Parmar J, Mobarhan S, Clapper M. Effect of enteral formula infusion rate, osmolality, and chemical composition upon clinical tolerance and carbohydrate absorption in normal subjects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10(6):588-590.
- (23) Heitkemper ME, Martin DL, Hansen BC, Hanson R, Vanderburg V. Rate and volume of intermittent enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5(2):125-129.
- (24) Lin HC, Zhao XT, Chu AW, Lin YP, Wang L. Fiber-supplemented enteral formula slows intestinal transit by intensifying inhibitory feedback from the distal gut. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6):1840-1844.
- (25) Dietscher JE, Foulks CJ, Smith RW. Nutritional response of patients in an intensive care unit to an elemental formula vs a standard enteral formula. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(3):335-336.

- (26) Ford EG, Hull SF, Jennings LM, Andrassy RJ. Clinical comparison of tolerance to elemental or polymeric enteral feedings in the postoperative patient. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(1):11-16.
- (27) Jones BJ, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DB. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut* 1983; 24(1):78-84.
- (28) Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997; 23(3):261-266.
- (29) Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van deMark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23(6):1055-1060.
- (30) Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr. et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2918-2926.
- (31) Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5):334-339.
- (32) Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34(3):346-353.
- (33) Medline Plus Medical Encyclopedia. The United States National Library of Medicine (NLM) and National Institutes of Health (NIH). Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003126.htm>. Acesso em: 15 de agosto de 2005.
- (34) Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, Kositchaiwat C, Leelakusolvong S, Ramakrishna BS et al. Working Party Report. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: 54-71.
- (35) Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med* 1996; 100(5):487-495.

- (36) Lebak KJ, Bliss DZ, Savik K, Patten-Marsh KM. What's New on Defining Diarrhea in Tube-Feeding Studies? *Clin Nurs Res* 2003; 12(2):174-204.
- (37) Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients--what a mess! *Am J Clin Nutr* 1992; 55(3):753-759.
- (38) Whelan K, Judd PA, Taylor MA. Defining and reporting diarrhoea during enteral tube feeding: do health professionals agree? *J Hum Nutr Diet* 2003; 16(1):21-26.
- (39) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J* 2004; 171(1):33-38.
- (40) Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(11):653-659.
- (41) McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control* 1995; 23(5):295-305.
- (42) Pancorbo-Hidalgo PL, Garcia-Fernandez FP, Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* 2001; 10(4):482-490.
- (43) Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1):43-50.
- (44) Cascinu S, Barni S, Labianca R, Del Ferro E, Rocchi MB, Ligi M et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) study. *Support Care Cancer* 1997; 5(4):314-317.
- (45) 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 an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1):9-15.

- (46) Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003; 52(2):260-263.
- (47) Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2001; 48(2):93-97.
- (48) McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162(3):678-684.
- (49) Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3):717-722.
- (50) Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(9):572-575.
- (51) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1):1-15.
- (52) Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 1992; 166(3):561-567.
- (53) Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004; 53(5):673-677.
- (54) Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990; 336(8707):97-100.
- (55) Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(9):628-632.
- (56) Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994; 18(2):181-187.

- (57) Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998; 351(9103):633-636.
- (58) Yablon SA, Krotenberg R, Fruhmann K. Diarrhea in hospitalized patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71(2):102-107.
- (59) Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1327-1331.
- (60) Vesta KS, Wells PG, Gentry CA, Stipek WJ. Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. *Am J Infect Control* 2005; 33(8):469-472.
- (61) Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, Bruce C, Read NW. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology* 1988; 94(4):928-932.
- (62) Weber FH, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(4):485-490.
- (63) Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30(7):1429-1435.
- (64) Koh NY, Koo WH. Polypharmacy in palliative care: can it be reduced? *Singapore Med J* 2002; 43(6):279-283.
- (65) Pahor M, Mugelli A, Guralnik JM, Manto A, Carosella L, Sgadari A et al. Age and laxative use in hospitalized patients. A report of the "Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano--GIFA". *Aging* 1995; 7(2):128-135.
- (66) Beers MH, Dang J, Hasegawa J, Tamai IY. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(8):679-683.
- (67) Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000; 22(1):53-72.

- (68) Diggory RT, Cuschieri A. The effect of dose and osmolality of lactulose on the oral-caecal transit time determined by the hydrogen breath test and the reproducibility of the test in normal subjects. *Ann Clin Res* 1985; 17(6):331-333.
- (69) Spickard A, III, Hirschmann JV. Exogenous lipoid pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154(6):686-692.
- (70) Wadler S, Benson AB, III, Engelking C, Catalano R, Field M, Kornblau SM et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 1998; 16(9):3169-3178.
- (71) Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(5):419-422.
- (72) Fine KD, Santa Ana CA, Fordtran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991; 324(15):1012-1017.
- (73) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33(1):213-220.
- (74) Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C, Opdenacker G, Suys E, Huyghens L. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20(4):301-305.
- (75) Yang G, Wu XT, Zhou Y, Wang YL. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005; 11(25):3935-3938.
- (76) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 63, de 06 de julho de 2000. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, 07 de julho de 2000.
- (77) Herlick SJ, Vogt C, Pangman V, Fallis W. Comparison of open versus closed systems of intermittent enteral feeding in two long-term care facilities. *Nutr Clin Pract* 2000; 15(6):287-298.

- (78) Silkroski M, Allen F, Storm H. Tube feeding audit reveals hidden costs and risks of current practice. *Nutr Clin Pract* 1998; 13:283-290.
- (79) Kohn CL. The relationship between enteral formula contamination and length of enteral delivery set usage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15(5):567-571.
- (80) Oie S, Kamiya A, Hironaga K, Koshiro A. Microbial contamination of enteral feeding solution and its prevention. *Am J Infect Control* 1993; 21(1):34-38.
- (81) Perez SK, Brandt K. Enteral feeding contamination: comparison of diluents and feeding bag usage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(3):306-308.
- (82) Grunow JE, Christenson JC, Moutos D. Contamination of enteral nutrition systems during prolonged intermittent use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 23-25.
- (83) Levy J, Van Laethem Y, Verhaegen G, Perpete C, Butzler JP, Wenzel RP. Contaminated enteral nutrition solutions as a cause of nosocomial bloodstream infection: a study using plasmid fingerprinting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(3):228-234.
- (84) Leibovitz A, Dan M, Zinger J, Carmeli Y, Habor B, Segal R. *Pseudomonas aeruginosa* and the oropharyngeal ecosystem of tube-fed patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):956-959.
- (85) Leibovitz A, Baumohl Y, Steinberg D, Segal R. Biodynamics of biofilm formation on nasogastric tubes in elderly patients. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(7):428-430.
- (86) Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52:1-12.
- (87) Schmid HR, Ehrlein HJ. Effects of enteral infusion of hypertonic saline and nutrients on canine jejunal motor patterns. *Dig Dis Sci* 1993; 38(6):1062-1072.
- (88) Case GL, Lewis LD, Phillips RW, Cleek JL. Effects of osmolality of liquid nutrient diets on meal passage and nutrient absorption in Yucatan miniature swine. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(9):1868-1878.

- (89) Adachi Y, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Miyahara M, Kitano S. Factors influencing bowel function after low anterior resection and sigmoid colectomy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(31):155-158.
- (90) Bassotti G, de Roberto G, Chistolini F, Sietchiping-Nzepa F, Morelli O, Morelli A. Twenty-four-hour manometric study of colonic propulsive activity in patients with diarrhea due to inflammatory (ulcerative colitis) and non-inflammatory (irritable bowel syndrome) conditions. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(5):493-497.
- (91) Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3044-3052.
- (92) Bleichner G, Thomas O, Sollet J. Diarrhea in intensive care: diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1993;(3):33-48.
- (93) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, Halfacre S, Rodeheaver GT, Edlich RF. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5(1):73-75.
- (94) Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88(2):91-93.

2. ARTIGO ORIGINAL

Nutrição enteral e incidência de diarreia em adultos hospitalizados

Vivian Cristine Luft, RD, MSc
Mariur Gomes Beghetto, RN, MSc
Elza Daniel de Mello, MD, ScD
Carísi Anne Polanczyk, MD, ScD

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Nutrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Este estudo contou com apoio do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma bolsa de estudos foi concedida à Vivian Luft, através do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

Endereço para correspondência:

Vivian Cristine Luft
Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 635.
Porto Alegre, RS, Brasil
CEP: 90035-903
Fone/Fax: +55 51 21018199 / +55 51 21018001
e-mail: vivi_luft@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Embora a incidência e fatores associados à diarreia hospitalar não sejam suficientemente conhecidos, a nutrição enteral é frequentemente apontada como importante fator neste quadro clínico. Neste sentido, este estudo tem por objetivo determinar o efeito independente da nutrição enteral no risco para diarreia em adultos hospitalizados.

Método: Entre junho/2004 e maio/2005, foram acompanhados pacientes adultos, clínicos e cirúrgicos, internados em um hospital universitário. Para cada paciente exposto à nutrição enteral (n=302) foi incluído outro não-exposto (n=302), da mesma unidade de internação, especialidade clínica, equipe médica e exposição a antimicrobianos. Para identificação dos fatores de risco independentemente associados à diarreia, foi realizada regressão múltipla de Cox.

Resultados: A incidência de diarreia foi 18% entre expostos à nutrição enteral e 6% nos não-expostos ($p < 0,01$). Pacientes em nutrição enteral eram mais velhos (64 ± 15 vs 58 ± 16 ; $p < 0,01$), usaram mais quimioterápicos (6% vs 2%; $p < 0,01$) e laxantes (30% vs 22%; $p = 0,03$), tiveram maior permanência hospitalar (23 ± 18 vs 19 ± 16 dias; $p < 0,01$) e mortalidade (25% vs 12%; $p < 0,01$). Uso de nutrição enteral (HR=2,7; IC95%:1,6-4,7), ajustado para idade (HR=1,02; IC95%:1,00-1,03) e hospitalização durante verão (HR=2,4; IC95%:1,5-3,9), foi fator independente de risco para diarreia. Pacientes para quem foi observada adesão (em mais de 75% dos dias) nas rotinas de higienização e troca dos equipos da nutrição enteral apresentaram menor incidência de diarreia (6,5% vs. 20,3%, $p = 0,02$; e 5,9% vs. 19,8%, $p = 0,05$, respectivamente).

Conclusão: É elevada a incidência de diarreia em ambiente hospitalar, sendo a exposição à nutrição enteral, além da idade avançada e hospitalização durante o verão, os fatores de risco para este desfecho.

Unitermos: Diarreia, Nutrição Enteral, Hospitalização, Pacientes, Adultos.

INTRODUÇÃO

A incidência de diarreia em adultos hospitalizados é descrita entre 5% a 70% (1-9), variando de acordo com os critérios adotados para sua definição e o perfil clínico dos pacientes. A presença de diarreia, especialmente em ambiente hospitalar, pode gerar mudanças no manejo terapêutico do paciente, principalmente no que se refere às características da dieta (composição, volume, frequência e modo de administração) (10;11), ainda que poucas evidências apontem a dieta como causa de diarreia (12-17). Outras alterações, na prescrição de medicamentos, são também adotadas, como a interrupção de esquemas quimioterápicos (18) e antimicrobianos (19), contribuindo para o aumento no tempo e custos com a hospitalização (4).

De fato, o uso de medicamentos (1;3;5;20-26), a gravidade clínica do paciente (3), o número de dias de hospitalização (6) e o uso de sonda para nutrição enteral (3;5;27) são freqüentemente apontados como de risco para diarreia. No entanto, o efeito isolado de cada um destes fatores ainda não é suficientemente claro.

Dentre os medicamentos, antibióticos são descritos como associados com aumento de duas vezes (24), ou até quatro vezes (25), no risco para diarreia. No entanto, a generalização destes e outros achados deve ser feita com cautela na medida que as comparações são restritas a grupos específicos de pacientes (7;23;26;28) e por não considerarem outros fatores confundidores possivelmente também associados à diarreia (21;26;29).

É plausível que quanto maior o número de dias de hospitalização, maior seja o risco para diarreia, visto que aumentam as chances de exposição a diferentes fatores. Além disto, pacientes que permanecem por longo período hospitalizados tendem a ser mais criticamente doentes e mais intervistos, podendo ter complicações inerentes a sua própria doença ou decorrentes da terapêutica instituída (30).

Dentre todos estes, o uso de sonda para nutrição enteral parece ser o fator mais apontado como de risco para diarreia entre as equipes de saúde. Acredita-se que a administração de soluções líquidas hiperosmolares, de

alta densidade calórica e em maiores volumes poderia favorecer a ocorrência de diarreia, especialmente em situações em que a função intestinal esteja comprometida (31). Entretanto, também em usuários de sonda para nutrição enteral, a frequência de diarreia e os fatores associados não são conhecidos.

Neste sentido, o objetivo deste estudo é determinar o efeito independente da exposição à nutrição enteral na incidência de diarreia em adultos hospitalizados, controlando para outras variáveis clínicas relacionadas com o desfecho.

MÉTODO

Delineamento e Pacientes

Entre junho de 2004 e maio de 2005, foi conduzido um estudo de dupla coorte, de acordo com a exposição e não-exposição dos pacientes à nutrição enteral. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, internados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nas unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital geral universitário de alta complexidade (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA), no sul do Brasil. Não foram incluídos pacientes internados no centro de terapia intensiva (CTI), aqueles com expectativa de hospitalização inferior a 72 horas, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), em uso de imunossupressores, com neutropenia documentada, ou que apresentavam diarreia no momento da admissão hospitalar.

O grupo exposto foi constituído pelos pacientes que consecutivamente fizeram uso de sonda para nutrição enteral durante o período. Diariamente era verificada a lista de pacientes em uso de nutrição enteral, existente no sistema informatizado de gerenciamento de pacientes na instituição, para identificação dos novos usuários desta modalidade de terapia nutricional. Na unidade de internação do paciente eram verificados os critérios de elegibilidade, através do prontuário médico e entrevista com o paciente, sendo todos os elegíveis incluídos no estudo e prospectivamente

acompanhados.

Para cada paciente exposto, era arrolado um outro não-exposto à nutrição enteral. A fim de minimizar a variabilidade associada ao manejo dos pacientes pelas equipes assistentes e estabelecer perfil clínico comparável, o grupo não-exposto foi constituído de acordo com a unidade de internação, equipe assistente e exposição a antimicrobianos do grupo exposto. Quando mais de um paciente não-exposto preencheu estes critérios, foi realizado sorteio simples.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e de todos os pacientes foi obtido consentimento livre e esclarecido.

Coleta de dados

Características demográficas, como sexo e idade, e de alocação dos pacientes (unidade, equipe assistente e especialidade clínica) foram registradas na inclusão do estudo, quando foi também realizada a avaliação do estado nutricional. Foi adotado o método da Avaliação Subjetiva Global, descrita por Detsky e cols. (32), que através de informações da história de ingestão e perda de peso, e exame físico para verificação de depleção muscular e de gordura, classifica o paciente, subjetivamente, em desnutrido (moderado ou grave) ou nutrido.

Todos os pacientes foram acompanhados quanto às características clínicas, de prescrição de medicamentos e da dieta, e para a ocorrência de diarreia. Para tanto, foram visitados 3 vezes por semana, em dias intercalados, sendo questionados e verificado nos prontuários quanto ao ocorrido nas últimas 48 a 72 horas. O diagnóstico de infecção foi verificado no prontuário dos pacientes, no registro diário da evolução clínica, realizada pela equipe médica.

Todos os cuidados com os pacientes foram realizados pelas equipes assistentes, mantendo-se as rotinas institucionais estabelecidas, de modo que a equipe de pesquisa não interferiu em nenhum momento no atendimento individual dos pacientes. Assim, para todos os pacientes expostos foi adotado sistema aberto de nutrição enteral, seguindo

procedimentos validados de produção, armazenamento, distribuição e administração, conforme legislação vigente (33). Seguindo a rotina institucional, são adotados 5 padrões de dietas industrializadas, em pó ou líquidas, reconstituídas ou diretamente envasadas em frascos descartáveis em área física específica (33), conforme a prescrição do nutricionista assistente (dieta polimérica com fibras nas densidades calóricas de 1,0cal/ml, 1,2cal/ml e 1,5cal/ml, dieta polimérica sem fibras 1,2cal/ml e dieta oligomérica 1,2cal/ml). Amostras das sessões de preparo são avaliadas quanto às suas características microbiológicas, em laboratório externo ao hospital. É adotado o fracionamento de 6 a 8 frascos ao dia, em intervalos regulares de 3 horas. Após o preparo, os frascos de dieta são encaminhados para as unidades de internação para serem administrados, tão logo quanto distribuídos, também seguido os procedimentos validados, conforme a legislação vigente (33). Desta forma, a administração da dieta foi realizada em períodos máximos de 3 horas. É rotina institucional a troca e identificação dos equipos a cada 24 horas e sua higienização com água após a administração de cada frasco de dieta. A adesão a estas rotinas foi aferida a cada visita ao paciente, 3 vezes por semana, verificando a presença da identificação (leito e data) no equipo do paciente e perguntando às atendedoras de nutrição se os equipos foram entregues a elas para serem higienizados.

Desfecho

Diarréia (desfecho) foi definida pela ocorrência de 3 ou mais episódios de evacuações líquidas ou semi-líquidas em 24 horas (34). A presença destas características foi obtida diretamente junto ao paciente, confirmado pelos registros no prontuário médico.

Todos os pacientes foram acompanhados até a ocorrência de diarréia, alta hospitalar, óbito, ou até a data de transferência para o CTI ou psiquiatria, de retirada da sonda de nutrição enteral (nos expostos) ou de inserção da sonda (nos não-expostos), sendo os últimos considerados censuras.

Análise dos dados

Para o cálculo inicial do tamanho da amostra, foram utilizados dados de um estudo piloto realizado em 2002, que encontrou uma prevalência de diarreia de 15% em pacientes em nutrição enteral e de 5% em pacientes sem nutrição enteral. Para um valor α de 0,05 e poder de 80%, foi estimada a inclusão de 159 pacientes em cada grupo. Foram adicionados ao cálculo 20% para minimizar efeitos possíveis de perdas e 20% para ajuste dos fatores de confusão. Desta forma, a amostra final foi estimada em 223 pacientes expostos e 223 não-expostos à nutrição enteral. Entretanto, a fim de avaliar efeito de sazonalidade, o período de coleta de dados estendeu-se por 1 ano.

A comparação entre os grupos de pacientes foi realizada através de teste t de Student, teste U de Mann-Whitney, teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme a distribuição e tipo da variável. Foi calculada a incidência cumulativa e o risco relativo para diarreia de acordo a cada variável de exposição. Para identificação dos fatores de risco independentemente associados à diarreia, levando em consideração o tempo de exposição às variáveis, foi realizada regressão múltipla de Cox. A seleção das variáveis para inclusão no modelo foi realizada através do teste da verossimilhança ($-2\log$ Likelihood). Interações entre as variáveis foram testadas, seguindo o mesmo procedimento. Foi realizada análise de sensibilidade, testando novamente a inclusão de variáveis que não permaneceram inicialmente no modelo. Com o modelo ajustado, foi construída a curva de sobrevivência, pelo método de regressão de Cox, para avaliar a ocorrência de diarreia nos pacientes agrupados de acordo com a exposição à nutrição enteral, considerando como tempo em risco os dias de hospitalização até ocorrência do desfecho. As análises foram realizadas no software SPSS versão 12.0.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 604 pacientes (302 em cada grupo de exposição à nutrição enteral), não havendo perdas de seguimento. A média de idade foi 61 ± 16 (19 a 101) anos, sendo 55% do sexo masculino, 42% cirúrgicos e 51% oncológicos. A permanência hospitalar variou de 1 a 146 dias, sendo a mediana 16 (P25 - P75: 10 - 28) dias. Evoluíram para óbito 18% da amostra.

Diarréia ocorreu em 72 pacientes, sendo a incidência de 18,2% entre os pacientes expostos à nutrição enteral e 5,6% nos não-expostos ($p < 0,001$).

Os grupos foram semelhantes quanto a sexo, especialidade clínica e uso de antimicrobianos. Pacientes em uso de nutrição enteral, entretanto, eram mais idosos e desnutridos, tinham diagnóstico mais freqüente de câncer e infecção, com maior uso de quimioterápicos e laxantes, tendo permanecido por mais tempo hospitalizados e com maior ocorrência de óbito (Tabela 1).

Na análise univariável (Tabela 2), a incidência de diarréia foi maior naqueles em uso de nutrição enteral (RR=3,2; IC95%:1,9-5,4), em pacientes desnutridos (RR=2,4; IC95%:1,7-4,3), idosos (RR=1,6; IC95%:1,0-2,5), com infecção (RR=1,5; IC95%:1,0-2,4) e hospitalizados durante o verão (RR=2,1; IC95%:1,3-3,4), mas não para o uso de quimioterápicos (RR=1,1; IC95%:0,4-3,2) e antimicrobianos (RR=1,1; IC95%:0,7-1,7). Também quando avaliadas as classes de antimicrobianos, não foram identificados como fator de risco para diarréia, sendo os mais utilizados penicilinas (25,3%), cefalosporinas (16,6%), quinolonas (15,9%), anaerobicidas (15,1%) e aminoglicosídeos (9,8%).

Na regressão múltipla de Cox (Tabela 3), foi identificado que pacientes em uso de nutrição enteral apresentam 2,7 (IC95%:1,6-4,7) vezes o risco de desenvolver diarréia do que aqueles não-expostos à nutrição enteral, se hospitalizados durante o verão o risco é 2,4 (IC95%:1,5-3,9) vezes em comparação a outros períodos do ano e, a cada acréscimo de 1 ano de idade, o risco aumenta em 1,6% (IC95%: 0 - 3,3).

Desnutrição e infecção, apontadas como de maior ocorrência para diarreia na análise univariável, após ajuste de confundimento não se mostraram significativamente associadas ao desfecho. Além destes, o uso de laxantes, antiácidos, antimicrobianos e quimioterápicos mantiveram-se sem associação com diarreia. Também, não foi evidenciado efeito de interação entre as variáveis.

A Figura 1 apresenta a curva de sobrevivência à ocorrência de diarreia ao longo dos dias de hospitalização, nos pacientes expostos e não-expostos à nutrição enteral, ajustada para idade e hospitalização durante o verão. Nela observa-se, a partir da primeira semana, o maior risco para diarreia nos pacientes em uso de nutrição enteral.

Considerando a diferença na mortalidade dos pacientes entre os grupos, que 1 a cada 4 indivíduos em uso de nutrição enteral e cerca de 1 a cada 10 pacientes não usuários de nutrição enteral evoluíram para o óbito (Tabela 1), foi realizado um modelo multivariável para identificar variáveis de predição à mortalidade, a fim de controlar as estimativas de risco para diarreia pelo perfil de gravidade dos pacientes. Os fatores independentemente associados ao óbito hospitalar foram idade (HR= 1,03, IC95%:1,02-1,05), desnutrição (HR=2,1, IC95%:1,2-3,8), diagnóstico de câncer metastático (HR=2,2, IC95%:1,4-3,5), sepse (HR=3,6, IC95%:1,7-8,0), doença hepática moderada/grave (HR=3,7, IC95%:1,3-10,1) e internação não cirúrgica (HR=2,2, IC95%:1,3-3,8). No entanto, mesmo quando ajustada para estes fatores, permanece a magnitude do risco para diarreia associada à exposição à nutrição enteral (Tabela 4). A pequena alteração nas estimativas de risco pode ser explicada pela instabilidade gerada pela inclusão de tantas variáveis no modelo. Exceto para idade, as demais variáveis associadas à mortalidade hospitalar não foram fatores de risco para diarreia.

Análises adicionais foram conduzidas para identificar características relacionadas à exposição à nutrição enteral (Tabela 5). Cerca de 80% dos pacientes em uso de nutrição enteral utilizaram dieta polimérica com fibras e com densidade calórica de 1,2cal/ml. Em mais de 90% a sonda era nasogástrica ou nasoentérica, e a dieta predominantemente administrada

por gravidade (94%) e de modo intermitente (80%). Não foi identificado impacto destas variáveis sobre a ocorrência de diarreia, sendo estas características semelhantes entre casos e não-casos. Assim, a incidência de diarreia não foi diferente para pacientes submetidos a gastrostomia ou jejunostomia, comparados aqueles em uso de sonda nasoentérica (15% vs. 18%, $p=1,00$), de modo que a magnitude do risco pela exposição à nutrição enteral é semelhante quando esses pacientes são excluídos ($HR=2,7$, $IC95\%:1,6-4,7$).

Foram hospitalizados com sonda para alimentação 22 pacientes, sendo a mediana do tempo prévio de uso 47 (P25-P75:16,5 - 60) dias. A incidência de diarreia nestes indivíduos foi semelhante à encontrada para os pacientes que iniciaram o uso de nutrição enteral durante a hospitalização (18%, $p=1,00$).

A análise microbiológica das dietas identificou a presença de microorganismos aeróbicos mesófilos, em níveis aceitáveis para consumo ($<10^3$ UFC/g) (32), na dieta de 20 pacientes, também não associada à ocorrência de diarreia ($p=1,0$).

A adesão às rotinas de higiene e troca de equipo foram avaliadas pelo percentual dos dias em que, para cada paciente em uso de nutrição enteral, esses procedimentos foram observados. Foi considerada insuficiente a adesão às rotinas quando realizadas em uma frequência inferior ou igual a 75% dos dias observados. Assim, para 15,2% dos pacientes em uso de nutrição enteral houve boa adesão na rotina de higienização dos equipos a cada administração da dieta. Da mesma forma, quanto à rotina de troca e identificação dos equipos de administração enteral, foi observada boa adesão em 11,3% dos pacientes. A Figura 2 demonstra que pacientes para quem foram mais frequentemente observados o cumprimento das rotinas de higienização e troca de equipo apresentaram menor incidência de diarreia (6,5% vs. 20,3% e 5,9% vs. 19,8%, respectivamente).

Em relação à sazonalidade (Figura 3), observa-se que a oscilação na incidência de diarreia ao longo dos meses do ano é acompanhada do aumento da temperatura ambiental média (35).

Durante o período de acompanhamento, anteriormente ao desfecho, as equipes assistentes solicitaram exame parasitológico de fezes para 4 pacientes e coprocultura para 16 pacientes. Foi identificada presença de larvas de *Strongyloides stercoralis* (n=1) e crescimento de *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Haemophilus* (n=1), cocos gram positivos (n=1), micobactérias (n=1) e outras colônias saprófitas (n=2). Dentre estes, no entanto, somente desenvolveu diarreia o paciente para quem foi identificado o crescimento de cocos gram positivos. Após a ocorrência de diarreia (n=72), houve solicitação de exame parasitológico de fezes e coprocultura em somente 5 pacientes, sendo o resultado negativo para todos.

DISCUSSÃO

Ao compararmos adultos hospitalizados expostos e não-expostos à nutrição enteral, verificamos que diarreia é um evento que ocorre em ambos grupos, porém três vezes mais freqüente nos indivíduos expostos. De fato, mesmo quando ajustado para variáveis confundidoras, o uso de nutrição enteral, como também idade avançada e hospitalização durante o verão, foram identificados como fatores independentes de risco para diarreia.

Poucos estudos clínicos foram delineados para identificar os fatores associados à diarreia hospitalar. A associação positiva entre o uso de nutrição enteral e diarreia foi verificada por Zaidi e col. (36), em um estudo de caso-controle com 226 pacientes de um hospital terciário de referência na Cidade do México, contudo, com intervalo de confiança extremamente amplo (OR=66,7; IC95%: 2,4 - 1867,2). Também em um estudo de coorte (27) que comparou 76 pacientes expostos e não-expostos à nutrição enteral, semelhantes quanto à idade, unidade de internação e dias de hospitalização, a alimentação por sonda foi identificada como fator de risco para diarreia por *Clostridium difficile* (OR=9,0; IC95%: 1,0 - 79,8). No entanto, além do pequeno número de desfechos (n=8), o estudo restringiu-se unicamente a diarreia de origem infecciosa

Diferentes teorias tentam explicar a relação entre o uso de nutrição enteral e diarreia. Além da contaminação por fontes externas, inerentes às etapas de preparo e administração das dietas enterais (37-39), a contaminação retrógrada da luz da sonda, de origem do próprio paciente, proveniente do posicionamento gástrico ou intestinal, pode também ocorrer (40;41). A orofaringe de pacientes em uso de sonda nasoentérica, por sua vez, constitui um ecossistema propício à colonização por bactérias e fungos (42;43). Além disso, é possível que funções absorptivas e de regulação da motilidade intestinal, possam estar prejudicadas em pacientes hospitalizados (44). No entanto, os mecanismos envolvidos na predisposição à diarreia pelo uso da nutrição enteral não são ainda conhecidos.

O efeito sazonal sobre a ocorrência de diarreia também é pouco descrito. Cascinu e col. avaliaram os fatores associados à diarreia em 258 pacientes em uso de Fluorouracil para tratamento de câncer cólon-retal na Itália. O verão mostrou-se fator independente de risco para diarreia ($p=0,01$), porém a magnitude do risco e sua variabilidade não foi descrita na publicação (20). A temperatura ambiental parece ser determinante na conservação de alimentos e da água, visto que o crescimento de microorganismos é maior quanto mais elevada a temperatura do ambiente (45;46). Na Região Sul do Brasil, as temperaturas ambientais variam entre 5 e 25 °C no inverno e 15 e 40 °C no verão (35), não havendo mecanismos de calefação ou refrigeração nos quartos dos pacientes. Desta forma, o aumento da temperatura ambiental poderia justificar o aumento da incidência de diarreia durante o período de verão, tanto em pacientes expostos quanto não-expostos à nutrição enteral. Chan e col. (47), ao avaliarem fatores associados aos casos de diarreia atendidos no serviço de emergência de um hospital de Hong Kong, verificaram que exames parasitológicos de fezes apresentam resultados até 4 vezes mais positivos no verão. No presente estudo, não observamos maior crescimento de parasitas durante este período, mas o número de exames parasitológicos de fezes foi baixo em todas as estações.

A idade, por sua vez, foi descrita por McFarland e Surawicz (24), em um estudo que avaliou fatores de risco para diarreia em um grupo de 83

pacientes adultos colonizados por *Clostridium difficile*, em um hospital geral americano. Quando comparados à faixa etária de 18 a 40 anos, pacientes com 41 a 60 anos, 61 a 75 anos e 76 a 105 anos apresentaram maior risco para diarreia (OR=5,8, IC95%:1,2-27; OR=9,6, IC95%:2,1-42,1; OR=7,9, IC95%:1,8-34, respectivamente). Além da limitação imposta pelo pequeno número de indivíduos em cada faixa etária, os estratos de idade adotados podem não traduzir as mudanças clínicas decorrentes do envelhecimento. Por essa razão, no presente estudo, optamos pelo uso da idade como variável contínua, possibilitando a estimativa do risco para cada acréscimo de 1 ano na idade. Uma possível explicação para a associação entre o avanço da idade e o maior risco para diarreia seria o reflexo de características do perfil clínico do paciente, visto que idade neste estudo foi fator independentemente associado à mortalidade hospitalar. Neste sentido, indivíduos com idade mais avançada tendem a ser mais criticamente doentes, podendo ter complicações, como diarreia, inerentes a sua própria doença e, também, estarem mais vulneráveis a complicações relacionadas a seu próprio tratamento (30).

Há de se considerar que, neste estudo, todos usuários de nutrição enteral elegíveis foram acompanhados. Portanto, a incidência de diarreia de 18% encontrada traduz o cenário deste perfil específico de pacientes neste hospital. Por outro lado, o grupo de pacientes não-expostos foi constituído por indivíduos que apresentassem alguns critérios clínicos que os tornassem comparáveis ao grupo exposto à nutrição enteral, o que pode ter levado à formação de um grupo de perfil clínico mais crítico que dos demais pacientes não usuários de nutrição enteral desta instituição. Isto, por si só, pode ter resultado em uma superestimativa da incidência de diarreia para não usuários de nutrição enteral (6%). Em outros meios, a generalização dos resultados obtidos neste estudo deve ser realizada com cautela, já que a população é originária de um contexto hospitalar universitário, de alta complexidade e de referência para o atendimento de pacientes do sul do Brasil e também de outros estados. Neste sentido, a população estudada constitui-se de indivíduos crítica e cronicamente doentes, o que é corroborado pela ocorrência de óbito nos expostos (25%) e não-expostos

(12%) à nutrição enteral. Esta diferença de óbitos nos grupos também sugere que os critérios adotados no processo de amostragem do grupo não-exposto tenham sido insuficientes para tornar os grupos clinicamente comparáveis. No entanto, características associadas ao perfil dos pacientes, como idade, motivo clínico ou cirúrgico da hospitalização, diagnóstico de câncer e infecção, dentre outros, foram consideradas na análise dos dados, a fim de identificar o efeito independente da exposição à nutrição enteral sobre o risco para diarreia.

Uma limitação do estudo refere-se ao método de avaliação da adesão às rotinas de higienização e troca dos equipos de administração da nutrição enteral. A observação do cumprimento destas rotinas foi realizada em uma única visita ao paciente e ao local de higienização a cada 2 ou 3 dias. Além disso, é possível que os equipos tenham sido de fato trocados a cada 24 horas, embora o cumprimento da rotina de identificação com a data e leito do paciente tenha sido pouco freqüente. Por outro lado, a informação da baixa freqüência de identificação dos equipos não deixa de ser relevante, visto que é procedimento necessário para que o equipo retorne ao paciente após a higienização. Uma vez que, seguindo essa metodologia, a freqüência de boa adesão a esses procedimentos foi pequena, também não é possível estabelecer com precisão qual o risco associado à má adesão às rotinas de administração da nutrição enteral. Mais do que isto, cabe salientar que não é possível afirmar que a otimização no cumprimento destas rotinas seja capaz de eliminar o excesso de risco associado ao uso da nutrição enteral.

Apesar deste estudo não ter sido delineado para identificar qual o mecanismo pelo qual o uso de nutrição enteral, a idade mais avançada e a hospitalização durante o verão atuam, mostrou que exercem efeito independente sobre a diarreia. Outras associações, como com tipo de sonda, composição, modo de administração e volume da dieta, não foram evidenciadas, sendo que estas características foram semelhantes entre casos e não-casos de diarreia. Na prática clínica, medidas de controle de volume e velocidade de administração, ou mudanças no tipo de dieta prescrita, são implementadas para prevenir, ou manejar, diarreia. No entanto, o presente estudo aponta para o fato de que estas medidas possam

não ser suficientes ou até mesmo necessárias. Mais do que isto, o cumprimento de rotinas na administração da nutrição enteral parece ser fator importante. Pacientes para quem foram mais freqüentemente observados o cumprimento destes procedimentos, ainda que estes dados devam ser vistos com cautela, dada a limitação da metodologia adotada para aferição da adesão às rotinas, apresentaram uma incidência de diarreia que assemelhasse à observada para pacientes não usuários de nutrição enteral. Nesse sentido, medidas que permitam assegurar maior adesão às rotinas hospitalares, com implementação de cuidados estritos com usuários de nutrição enteral, especialmente os com idade mais avançada e hospitalizados durante o verão, podem constituir mecanismo mais efetivo de prevenir estes eventos em adultos hospitalizados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio à pesquisa, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que, através do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia / UFRGS, concedeu uma bolsa de estudos a um dos pesquisadores.

REFERÊNCIAS

- (1) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J* 2004; 171(1):33-38.
- (2) Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med* 1996; 100(5):487-495.

- (3) Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(11):653-659.
- (4) Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34(3):346-353.
- (5) McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control* 1995; 23(5):295-305.
- (6) Pancorbo-Hidalgo PL, Garcia-Fernandez FP, Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* 2001; 10(4):482-490.
- (7) Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1):43-50.
- (8) Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27(8):1447-1453.
- (9) Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients--what a mess! *Am J Clin Nutr* 1992; 55(3):753-759.
- (10) Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997; 23(3):261-266.
- (1) Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van deMark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23(6):1055-1060.
- (12) Dietscher JE, Foulks CJ, Smith RW. Nutritional response of patients in an intensive care unit to an elemental formula vs a standard enteral formula. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(3):335-336.
- (13) Ford EG, Hull SF, Jennings LM, Andrassy RJ. Clinical comparison of tolerance to elemental or polymeric enteral feedings in the postoperative patient. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(1):11-16.

- (14) Jones BJ, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DB. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut* 1983; 24(1):78-84.
- (15) Keohane PP, Attrill H, Love M, Frost P, Silk DB. Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *BMJ* 1984; 288:678-680.
- (16) Pesola GR, Hogg JE, Eissa N, Matthews DE, Carlon GC. Hypertonic nasogastric tube feedings: do they cause diarrhea? *Crit Care Med* 1990; 18(12):1378-1382.
- (17) Zarling EJ, Parmar J, Mobarhan S, Clapper M. Effect of enteral formula infusion rate, osmolality, and chemical composition upon clinical tolerance and carbohydrate absorption in normal subjects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10(6):588-590.
- (18) Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2918-2926.
- (19) Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5):334-339.
- (20) Cascinu S, Barni S, Labianca R et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) study. *Support Care Cancer* 1997; 5(4):314-317.
- (21) 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 an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1):9-15.
- (22) Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003; 52(2):260-263.
- (23) Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2001; 48(2):93-97.

- (24) McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162(3):678-684.
- (25) Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3):717-722.
- (26) Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(9):572-575.
- (27) Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients Receiving Tube Feeding. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):1012-1019.
- (28) Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(9):628-632.
- (29) Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990; 336(8707):97-100.
- (30) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1):1-15.
- (31) Bleichner G, Thomas O, Sollet J. Diarrhea in intensive care: diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1993;(3):33-48.
- (32) Detsky AS, McLaughlin J, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):8-13.
- (33) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 63, de 06 de julho de 2000. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, 07 de julho de 2000.

- (34) Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, Kositchaiwat C, Leelakusolvong S, Ramakrishna BS et al. Working Party Report. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: 54-71.
- (35) Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Condições climáticas registradas pelo Instituto Nacional de Meteorologia - INMET. Available at: www.inmet.gov.br. Accessed June 1, 2005.
- (36) Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(6):349-355.
- (37) Belknap DC, Davidson LJ, Flournoy DJ. Microorganisms and diarrhea in enterally fed intensive care unit patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(6):622-628.
- (38) Carvalho MLR, Morais TB, Amaral DF, Sigulem DM. Hazard analysis and critical control point system approach in the evaluation of environmental and procedural sources of contamination of enteral feedings in three hospitals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(5):296-303.
- (39) Freedland CP, Roller RD, Wolfe BM, Flynn NM. Microbial contamination of continuous drip feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(1):18-22.
- (40) Beattie TK, Anderton A. Enteral feeding tube guidewire-another factor in the retrograde contamination of enteral feeding systems? *J Hum Nut Diet* 1998; 11:85-93.
- (41) Payne-James JJ, Rana SK, Bray MJ, McSwiggan DA, Silk DB. Retrograde (ascending) bacterial contamination of enteral diet administration systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(4):369-373.
- (42) Leibovitz A, Dan M, Zinger J, Carmeli Y, Habor B, Segal R. *Pseudomonas aeruginosa* and the oropharyngeal ecosystem of tube-fed patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):956-959.

- (43) 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.
- (44) Bowling TE, Silk DBA. Colonic responses to enteral tube feeding. *Gut* 1998; 42(2):147-151.
- (45) Krist KA, Ross T, McMeekin TA. Final optical density and growth rate; effects of temperature and NaCl differ from acidity. *Int J Food Microbiol* 1998; 43(3):195-203.
- (46) Rusin PA, Rose JB, Haas CN, Gerba CP. Risk assessment of opportunistic bacterial pathogens in drinking water. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997; 152:57-83.
- (47) Chan SS, Ng KC, Lam PK, Lyon DJ, Cheung WL, Rainer TH. Predictors of positive stool culture in adult patients with acute infectious diarrhea. *J Emerg Med* 2002; 23(2):125-130.

Tabela 1 – Características dos pacientes expostos e não-expostos à nutrição enteral (NE)

	Expostos NE (n=302)	Não-expostos NE (n=302)	p
Idade, anos	64 ± 15	58 ± 16	<0,01 ^a
Sexo (masculino)	58% (174)	53% (159)	0,22 ^c
Hospitalização no verão	44% (132)	50% (151)	0,12 ^c
Desnutrição	84% (253)	52% (157)	<0,01 ^c
Cirurgia	39% (117)	42% (128)	0,36 ^c
Trato gastrointestinal	26% (79)	29% (87)	0,47 ^c
Cabeça e pescoço	10% (29)	6% (17)	0,07 ^c
Vascular	1% (4)	2% (6)	0,52 ^c
Ortopédica	1% (2)	1% (3)	1,00 ^d
Urológica	1% (2)	2% (6)	0,29 ^d
Outras	0% (1)	3% (9)	0,01 ^c
Doença vascular periférica	3% (7)	3% (10)	0,46 ^c
Doença hepática	2% (7)	2% (7)	1,00 ^c
Leve	1% (4)	1% (4)	1,00 ^c
Moderada/grave	1% (3)	1% (3)	1,00 ^c
Doença cerebrovascular	17% (52)	8% (23)	<0,01 ^c
Demência	4% (11)	0	<0,01 ^c
Doença do tecido conjuntivo	2% (6)	3% (10)	0,31 ^c
Úlcera péptica	1% (3)	2% (6)	0,50 ^d
Diabetes	14% (42)	18% (55)	0,15 ^c
Sem lesão de órgão	13% (40)	17% (50)	0,25 ^c
Com lesão de órgão	1% (2)	2% (5)	0,29 ^d
Doença renal	5% (14)	8% (23)	0,13 ^c
Insuficiência renal crônica	2% (7)	6% (17)	0,04 ^c
Insuficiência renal aguda	2% (7)	2% (5)	0,56 ^c
Doença pulmonar obstrutiva crônica	4% (12)	8% (26)	0,02 ^c
Câncer	61% (185)	41% (125)	<0,01 ^c
Sem metástase	52% (158)	33% (101)	<0,01 ^c
Com metástase	9% (27)	8% (24)	0,66 ^c
Infarto agudo do miocárdio	2% (6)	1% (3)	0,50 ^d
Insuficiência cardíaca	3% (10)	5% (16)	0,23 ^c

(Continuação Tabela 1)

Infecção	41% (123)	27% (83)	<0,01 ^c
Infecção Respiratória	20% (61)	9% (26)	<0,01 ^c
Infecção Urinária	15% (46)	8% (24)	<0,01 ^c
Infecção Pele/tecidos	9% (27)	12% (35)	0,28 ^c
Sepse	2% (7)	1% (4)	0,36 ^c
Outras comorbidades	16% (47)	34% (104)	<0,01 ^c
Número total de comorbidades	1 (1–2)	1 (1–2)	0,17 ^b
1	50% (152)	55% (166)	
≤ 2	80% (243)	83% (252)	
≤ 3	90% (272)	95% (286)	
≤ 4	97% (294)	99% (299)	
≤ 5	100% (302)	100% (302)	
Uso de antimicrobiano	64% (194)	62% (187)	0,55 ^c
Laxante	30% (92)	22% (68)	0,03 ^c
Bisacodil	16% (49)	14% (43)	0,50 ^c
Óleo mineral	14% (42)	11% (32)	0,21 ^c
Lactulose	6% (18)	3% (8)	0,04 ^c
Metoclopramida	30% (92)	26% (78)	0,20 ^c
Antiácido	44% (132)	29% (88)	<0,01 ^c
Opióide	36% (108)	34% (102)	0,67 ^c
Quimioterápico	6% (18)	2% (5)	<0,01 ^c
Via oral para nutrição	52% (157)	97% (292)	<0,01 ^c
Via parenteral para nutrição	2% (6)	1% (4)	0,52 ^c
Distensão abdominal	16% (49)	13% (40)	0,30 ^c
Dor abdominal	22% (68)	14% (43)	<0,01 ^c
Vômito	11% (34)	7% (21)	0,06 ^c
Resíduo gástrico	2% (6)	-	-
Óbito hospitalar	25% (75)	12% (35)	<0,01 ^c
Permanência hospitalar, dias	18 (11–31)	15 (9–24)	<0,01 ^b

a – média \pm desvio padrão, teste *t* de Student para amostras independentes;

b – mediana (P25–P75), teste Mann-Whitney U;

c – % (n), teste qui-quadrado,

d – % (n), teste exato de Fisher.

Tabela 2 – Incidência de diarreia nos pacientes agrupados pela presença ou ausência de fatores clínicos e terapêuticos

Fatores	Incidência de diarreia		RR (IC95%)
	na presença do fator	na ausência do fator	
Nutrição enteral	18% (55/302)	6% (17/302)	3,24 (1,92 - 5,44)
Desnutrição	15% (60/410)	6% (12/194)	2,37 (1,70 - 4,29)
Hospitalização no verão	17% (47/283)	8% (25/301)	2,13 (1,35 - 3,37)
Idade>65 anos	15% (40/264)	9% (32/345)	1,61 (1,04 - 2,49)
Câncer	11% (34/310)	13% (38/294)	0,85 (0,55 - 1,31)
Clínico (não cirúrgico)	13% (48/359)	10% (24/245)	1,36 (0,86 - 2,17)
Infecção	15% (32/206)	10% (40/398)	1,55 (1,00 - 2,38)
Infecção respiratória	13% (11/87)	12% (61/517)	1,07 (0,59 - 1,95)
Infecção urinária	17% (12/70)	11% (60/534)	1,53 (0,86 - 2,69)
Infecção pele/tecidos	18% (11/62)	11% (61/542)	1,58 (0,88 - 2,83)
Sepse	18% (2/11)	12% (70/593)	1,54 (0,43 - 5,58)
Antimicrobiano	12% (47/381)	11% (25/223)	1,10 (0,70 - 1,74)
Laxante	16% (25/160)	11% (47/444)	1,48 (0,94 - 2,32)
Bisacodil	15% (14/92)	11% (58/512)	1,34 (0,78 - 2,30)
Óleo mineral	11% (8/74)	12% (64/530)	0,90 (0,45 - 1,79)
Lactulose	31% (8/26)	11% (64/578)	2,55 (1,37 - 4,74)
Metoclopramida	11%(18/170)	12% (54/434)	0,85 (0,51 - 1,41)
Antiácido	14% (32/220)	10% (40/384)	1,40 (0,90 - 2,16)
Opióide	10% (21/210)	13% (51/394)	0,77 (0,48 - 1,25)
Quimioterápico	13% (3/23)	12% (69/581)	1,10 (0,37 - 3,23)

Tabela 3 – Fatores de risco independentes para diarreia em análise multivariável de Cox.

	HR (IC95%)	p
Nutrição enteral	2,73 (1,58 – 4,72)	<0,001
Hospitalização em período de verão*	2,41 (1,48 – 3,94)	<0,001
Idade (em anos)	1,02 (1,00 – 1,03)	0,049

*Dezembro, janeiro, fevereiro e março.

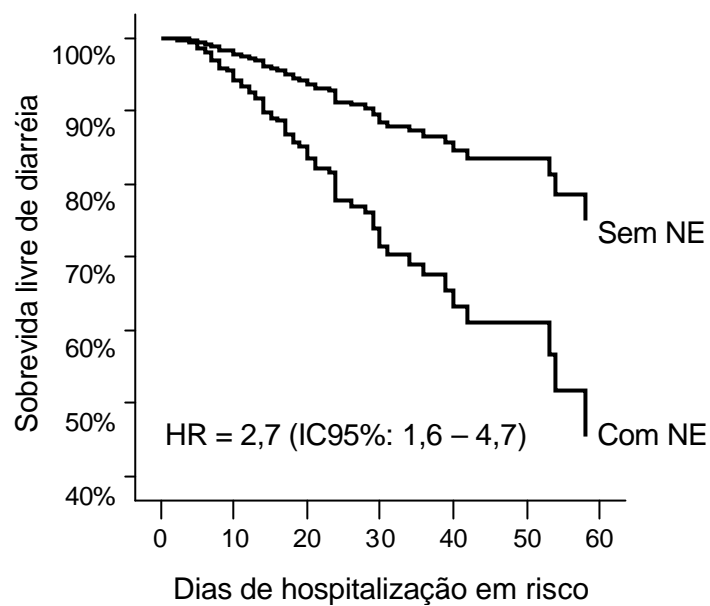


Figura 1 – Percentual de pacientes livres de diarreia durante o período de hospitalização, no grupo exposto e não-exposto à nutrição enteral (NE), ajustado para idade e hospitalização em período de verão.

Tabela 4 – Fatores de risco para diarreia, ajustados para variáveis associadas à mortalidade hospitalar*, em análise multivariável de Cox.

	HR (IC95%)	p
Nutrição enteral	2,77 (1,55 – 4,96)	0,001
Hospitalização em período de verão	2,64 (1,61 – 4,32)	<0,001
Idade (em anos)	1,01 (0,99 – 1,03)	0,130

* Ajustado para desnutrição, diagnóstico de câncer metastático, sepse, doença hepática moderada/grave e internação não cirúrgica.

Tabela 5 – Características da nutrição enteral, dentre casos e não-casos de diarreia

	Diarreia (n=55)	Sem diarreia (n=247)	p
Tipo de dieta			0,641
Polimérica, com fibras, 1.0 cal/ml	3,6% (2)	7,9% (19)	
Polimérica, com fibras, 1.2 cal/ml	80% (44)	81% (196)	
Polimérica, com fibras, 1.5 cal/ml	1,8% (1)	3,7% (9)	
Polimérica, sem fibras, 1.2 cal/ml	5,5% (3)	2,9% (7)	
Oligomérica 1.2 cal/ml	1,8% (1)	0,8% (2)	
Especial	3,6% (2)	1,7% (4)	
Sem dieta ^a	3,6% (2)	2,1% (5)	
Tipo de sonda			0,339
Nasoentérica	94,5% (52)	93,1% (230)	
Gastrostomia	0	3,2% (8)	
Jejunostomia	5,5% (3)	3,6% (9)	
Administração da dieta			
Intermitente (vs. contínua)	77,4% (41)	80,6% (195)	0,596
Gravidade (vs. bomba de infusão)	94,3% (50)	94,2% (228)	1,000
Volume (ml/frasco) ^b	220 ± 54	212 ± 58	0,342
Presença de mesófilos	5,5% (3)	6,9% (17)	1,000

a – dieta interrompida, mas mantida a sonda entérica; b – média ± desvio padrão.

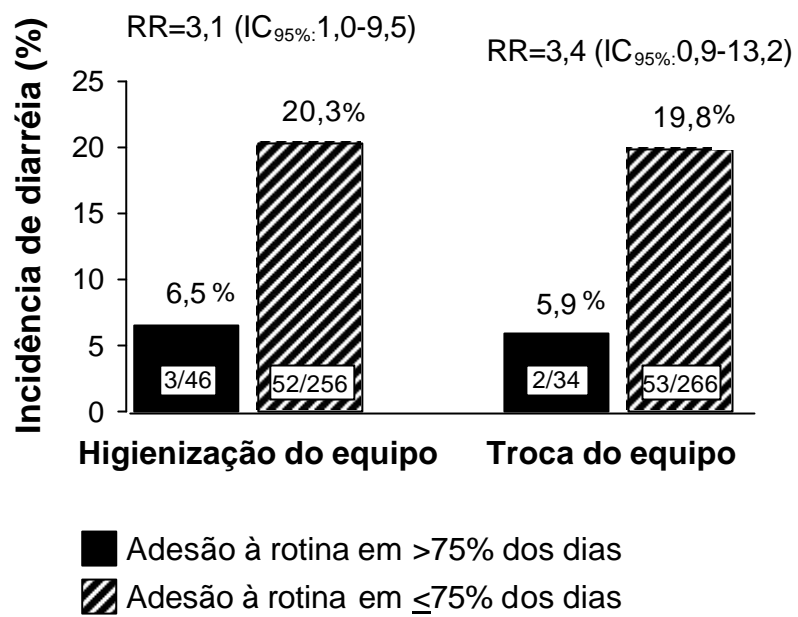


Figura 2 – Incidência de diarreia, de acordo com o percentual de dias de cumprimento das rotinas de higienização e troca de equipos de administração da nutrição enteral.

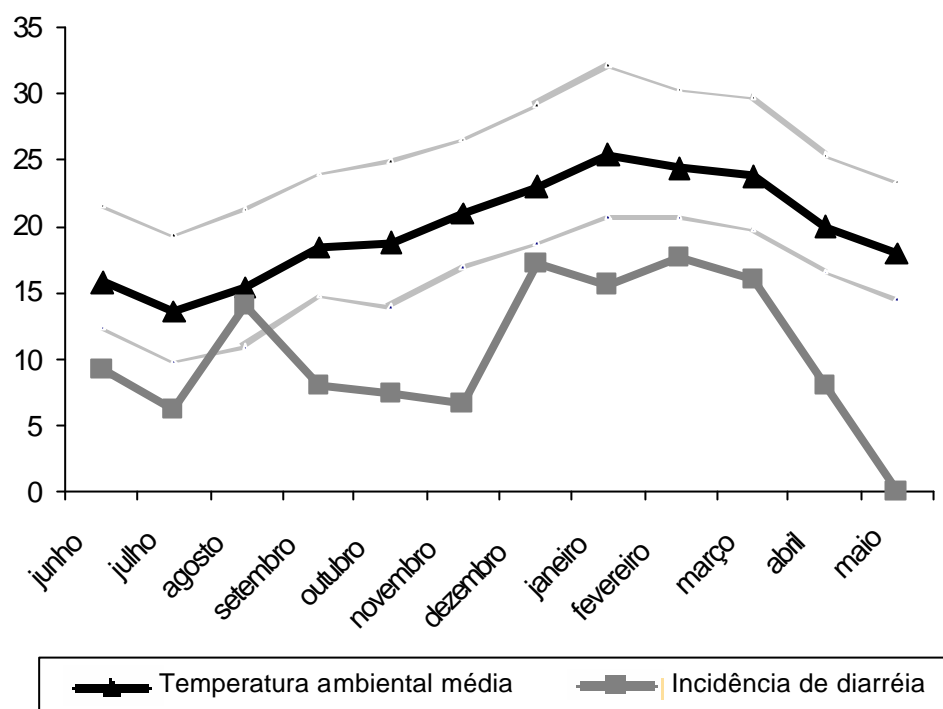


Figura 3 – Incidência de diarreia e variação da temperatura ambiental (média, mínima e máxima) (35), ao longo do período de um ano de estudo (junho de 2004 a maio de 2005).

3. ARTIGO ORIGINAL (Versão Inglês)

Role of enteral nutrition in the occurrence of diarrhea among hospitalized adult patients

Vivian Cristine Luft, RD, MSc
Mariur Gomes Beghetto, RN, MSc
Elza Daniel de Mello, MD, ScD
Carisi Anne Polanczyk, MD, ScD

Post-Graduate Program in Epidemiology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul and the Nutrition Support Team of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

This study had support by FIPE (Research Support Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Vivian Luft was sponsored by a scholarship through the Post-Graduate Program in Epidemiology by CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel).

Address for correspondence:

Vivian C. Luft

Ramiro Barcelos, 2350. Sala 635.

Porto Alegre, RS, Brasil

CEP: 90035-903

Phone/Fax: +55 51 21018199 / +55 51 21018001

E-mail: vivi_luft@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Although the incidence and variables associated with nosocomial diarrhea are not sufficiently known, enteral nutrition is often considered an important risk factor. Therefore, the aim of this study was to determine the independent risk effect of enteral nutrition on diarrhea in hospitalized adults.

Method: From June 2004 to May 2005, adults admitted to a university hospital in clinical or surgical units were enrolled in this study. For each patient exposed to enteral nutrition (n=302), another patient unexposed to it (n=302) was included, from the same ward, clinical specialty, medical team, and prior use of antibiotics. To identify variables independently associated to diarrhea, Cox proportional regression analysis were applied.

Results: The incidence of diarrhea was 18% of those on enteral nutrition and 6% among those unexposed ($p < 0.01$). Patients on enteral nutrition were older (64 ± 15 vs. 58 ± 16 ; $p < 0.01$), used chemotherapics more frequently (6% vs. 2%; $p < 0.01$), as well as laxatives (30% vs. 22%; $p = 0.03$), had longer hospital stay (23 ± 18 vs. 19 ± 16 days; $p < 0.01$) and higher mortality rate (25% vs. 12%; $p < 0.01$). In multivariate analyses, enteral nutrition (HR=2.7; CI95%:1.6-4.7) was independently associated to diarrhea, even after adjusting for age (HR=1.02; CI95%:1.00-1.03) and hospitalization during the summer (HR=2.4; CI95%:1.5-3.9). Patients to whom adherence to the procedures of washing and changing delivery sets were observed (in more than 75% of days) presented lower incidence of diarrhea (6.5% vs. 20.3%, $p = 0.02$; e 5.9% vs. 19.8%, $p = 0.05$, respectively).

Conclusion: Incidence of diarrhea is elevated in the hospital setting. Exposure to enteral nutrition, along with advanced age and hospitalization during the summer, were the main factors related with this outcome.

Keywords (MeSH Terms): Diarrhea, Enteral Nutrition, Hospitalization, Patients, Adults.

INTRODUCTION

The incidence of diarrhea in hospitalized adults is described between 5% to 70% (1-9), varying according to the criteria adopted for its diagnosis and the clinical profile of patients studied. The presence of diarrhea, specifically in the hospital setting, can induce to changes in therapeutic care of patients, mainly in dietary characteristics (composition, volume, frequency, mode of administration) (10;11), even though there are few evidences supporting the role of diet as a cause of diarrhea (12-17). Other clinical actions are also adopted after the occurrence of diarrhea, such as interruption of chemotherapics (18) and antimicrobials (19), which contributes to the increase of length of hospital stay and costs (4).

In fact, drugs prescribed (1;3;5;20-26), patients clinical conditions (3), number of days hospitalized (6), and use of tube feeding for enteral nutrition (3;5;27) are frequently indicated as risk factors for diarrhea. However, the isolated effect of these variables has not been adequately addressed in prospective studies.

Among all of these, the use of tube feeding for enteral nutrition seems to be the most considered as related with diarrhea by healthcare professionals. It is believed that the administration of hyperosmolar liquid solutions, with high caloric-density, and in large volumes can lead to the occurrence of diarrhea, especially in situations where the intestinal function is impaired (28). However, the frequency of diarrhea and its associated factors are also unknown for those using tube feeding for enteral nutrition.

Considering these aspects, the aim of this study was to determine the independent risk effect of enteral nutrition use on the incidence of diarrhea in hospitalized adults, controlling for other clinical variables associated to this outcome.

METHOD

Study Design and Patients

Between June 2004 and May 2005 a double cohort study was conducted, according to the exposure and unexposure of patients to enteral nutrition. Patients ≥ 18 years of age and hospitalized by the Public Health System (Sistema Unico de Saude, Brazil), in clinical and surgical wards, at a tertiary care university hospital (Hospital de Clinicas de Porto Alegre/HCPA), in southern Brazil, were included in this study. Patients not included were those in intensive care units (ICU), those with expected hospitalization lasting less than 72 hours, with inflammatory bowel disease, Human Immunodeficiency Virus positive test, taking immunosuppressors, or those presenting with diarrhea at admission.

The exposed group was constituted of consecutively patients recipients of tube feeding for enteral nutrition during this period. Patients were daily identified by the institution's patient management computer system, in list generated from the medical prescription. Eligibility criteria was checked by verifying the medical charts and by interviewing the patient. All patients identified as eligible were included in the study and prospectively followed.

For each patient exposed, another patient unexposed to enteral nutrition was enrolled. In order to minimize the variability related to the care applied to patients and to establish a comparable clinical profile, the group unexposed to enteral nutrition was composed of patients from the same admission ward, medical assistant team and specialty, and use of antimicrobial, according to the group exposed to enteral nutrition. When more than one patient unexposed fulfilled these criteria, a simple random strategy was adopted.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the institution and, from all patients, free and informed consent was obtained.

Data collection

Demographic characteristics, such as sex and age, as well as the allocation of patients (ward, medical team and clinical specialty) were registered in the inclusion of the study, when the nutritional status was also assessed, performing the Subjective Global Assessment, proposed by Detsky et al (29). All patients were intensively followed 3 times a week, on alternating days. Clinical status, diet and drug prescriptions, and the occurrence of diarrhea were recorded in each visit by the study personnel through patients interview and medical charts revision.

All patients care was taken by the medical teams, maintaining the institutional practices, without interference from the investigators. Thus, for all exposed patients, open feeding system was adopted to enteral nutrition, according to validated procedures of preparation, storing, distribution, and administration, in conformity to current legislation (30). According to the institutional practices, 5 standard formulas were adopted, either in powder or liquid presentations, reconstituted or directly bottled in disposable containers, in a dedicated area (30), according to the dietitians' prescription (polymeric diet with fibers in the caloric densities of 1.0 cal/ml, 1.2 cal/ml, or 1.5 cal/ml, polymeric diet without fibers 1.2 cal/ml, and Oligomeric diet 1.2 cal/ml). As hospital routine, samples from the diets, just after preparation, are weekly evaluated for microbiologic agents in an external laboratory. Total daily volume is fractionated in 6 to 8 bottles a day, in regular intervals of 3 hours. After preparation, the diet bottles are sent to the wards, to be administered as soon as they arrive, also in accordance to valid procedures and current legislation (30). Then, the diets are administered in maximum periods of 3 hours. It is institutional routine to change and identify the delivery sets every 24 hours and washing it with water after the feeding of each diet container. The adherence to these routines was verified in each visit to the patients, 3 times a week, by checking the presence of identification on delivery sets (date and patient room) and by asking to the nutrition staff if delivery sets returned for cleaning procedures.

Outcome

Diarrhea was defined by the presence of 3 or more episodes of liquid or semi-liquid evacuations in a 24-hour period (31). The presence of these characteristics was determined directly in interview to the patient and confirmed in the medical charts.

All patients were followed until the occurrence of diarrhea, or until hospital discharge, death, transfer to ICU or psychiatric ward, removal of the feeding tube (for those on enteral nutrition) or inserting a feeding tube (for those initially non-exposed), being all these last endpoints considered censures.

Data Analysis

For the initial sample size calculation, data from a pilot study performed in 2002 was used, which had found a 15% prevalence of diarrhea in tube fed patients and 5% in those not tube fed. For an α value of 0.05 and power of 80%, the inclusion of 159 patients in each group was estimated to confirm prior estimates. Then, an additional 20% was added, in order to minimize the effect of possible losses, and more 20% for the adjustment of confounding factors. As result, the final sample size was estimated as 223 patients exposed and 223 non-exposed to enteral nutrition. Besides, in order to evaluate the effect related to seasonality, data collection period was extended to 1 year.

Comparisons between groups of patients were performed by Student-t test, Mann-Whitney U test, chi-square test or Fisher exact test, according to the distribution and type of variable. The cumulative incidence and the relative risk for diarrhea were calculated according to each exposure variable. To identify the independent risk factors associated to diarrhea taking into consideration the time of exposure to variables, Cox proportional hazards analysis were performed. Variables included in the model were based on the -2 log likelihood ratio test. Interactions between the variables were also tested following the same procedure. With the adjusted model, a survival curve was built using the Cox regression method, in order to evaluate the occurrence of diarrhea in the patients grouped according to the

exposure to enteral nutrition, considering as time under risk the length of hospital stay up to the occurrence of the outcome or censure. The analyses were performed using SPSS software package version 12.0.

RESULTS

In this study, 604 patients were included (302 in each group, exposed and unexposed to enteral nutrition). Mean age was 61 ± 16 (19 to 101) years old, 55% were men, 42% surgical patients and 51% had cancer diagnosis. Hospital length of stay varied from 1 to 146 days and the median was 16 (IQR 10 - 28) days. Among these patients, 18% died during their hospital stay.

Diarrhea occurred in 72 patients, 18.2% among patients exposed to enteral nutrition and 5.6% of those unexposed ($p < 0.001$). The groups were similar in gender, clinical specialty, and prior use of antimicrobials. Patients on enteral nutrition, however, were more elderly and malnourished and more frequently had diagnosis of cancer and infection, were more on use of chemotherapies and laxatives, stayed longer in the hospital, and had higher hospital mortality (Table 1).

In the univariate analysis (Table 2), the incidence of diarrhea was greater in those exposed to enteral nutrition (RR=3.2; CI95%: 1.9-5.4), in malnourished patients (RR=2.4; CI95%: 1.7-4.3), in the elderly (RR=1.6; CI95%: 1.0-2.5), in patients with an infection disease (RR=1.5; CI95%: 1.0-2.4), and in those hospitalized during the summer (RR=2.1; CI95%: 1.3-3.4). On the contrary, other variables were not associated with the development of diarrhea, such as the prescription of chemotherapy (RR=1.1; CI95%: 0.4-3.2) and of antimicrobials (RR=1.1; CI95%: 0.7-1.7). Evaluating each class of antimicrobials, no one in particular could be found related with in-hospital diarrhea, being the most often used penicilins (25.3%), cephalosporins (16.6%), quinolones (15.9%), anaerobicids (15.1%), and aminoglycosides (9.8%).

Patients on enteral nutrition presented a relative risk of 2.7 (CI95%:1.6-4.7) for developing diarrhea compared with those not tube fed, after adjustment of confounding variables in Cox regression analysis (Table 3). In addition, patients hospitalized during the summer had a risk of 2.4 (CI95%:1.5-3.9) in comparison to other periods of the year, and each 10 years added on age increases the risk by 16% (HR=1.016; CI95%: 1 -1.033).

Malnutrition and infection, indicated as risk factors for diarrhea in the univariate analysis, after adjustment for confounding did not show significant association to the outcome. Furthermore, the use of laxatives, antacids, antimicrobials and chemotherapies had no association with diarrhea.

Survival curve on the occurrence of diarrhea during the hospitalization in patients exposed and non-exposed to enteral nutrition, adjusted by age and hospitalization in the summer is presented in Figure 1. It is remarkable the increased probability of diarrhea from the first week among those patients on enteral nutrition.

Considering the difference in mortality rates between groups (Table 1), a multivariate model was performed to identify predictors of death, in order to control the estimates of risk to diarrhea by the patients' severity profile. Factors independently associated to hospital death were age (HR= 1.03, CI95%:1.02-1.05), malnutrition (HR=2.1, CI95%:1.2-3.8), diagnosis of metastatic cancer (HR=2.2, CI95%:1.4-3.5), sepsis (HR=3.6, CI95%:1.7-8.0), moderate/severe liver disease (HR=3.7, CI95%:1.3-10.1) and non surgical reason for hospitalization (HR=2.2, CI95%:1.3-3.8). Even when adjusted for these factors, the magnitude of the risk to diarrhea associated to the exposure to enteral nutrition remained unchanged (Table 4). Except by age, variables associated to mortality were not risk factors to diarrhea.

In order to understand these findings, additional analysis were performed to identify factors related to enteral nutrition (Table 4). About 80% of the patients on enteral nutrition used a polymeric diet with fibers and caloric-density of 1.2 cal/ml. In more than 90% of the cases, the tube was nasogastric or nasoenteric and the formula was given mostly by gravity (94%) and intermittently (90%). There was no effect of these variables on the occurrence of diarrhea. The microbiological analyses identified the presence

of aerobic mesophilic microorganisms, in acceptable levels for consumption ($<10^3$ UFC/g) (29), in the formula of 20 patients, variable also not associated with in-hospital diarrhea ($p=1.0$).

The adherence to the institutional routines of washing and changing the delivery sets were evaluated by the percentage of days in which, for each patient on enteral nutrition, these procedures were observed. Adherence was considered insufficient when found in a frequency less or equal to 75% of the days in which the patient was followed on enteral nutrition. Thus, for 15.2% of the patients on enteral nutrition the adherence to the routine of washing the delivery set after each administration of the formula was considered adequate. By the same way, adherence to the routine of changing and identifying the delivery set each 24h was seen in 11.3% of the patients. Figure 2 demonstrates that patients to whom routines of washing and changing delivery sets were more frequently seen presented lower incidence of diarrhea (6.5% vs. 20.3% and 5.9% vs. 19.8%, respectively).

Concerning the seasonality (Figure 3), it can be observed that the oscillation on diarrhea occurrence along the year was accompanied by the raising of the ambient temperature (32),

During the follow up period, before endpoints, medical assistant teams requested parasitologic stool examinations for 4 patients and coproculture for 16 patients. It was identified the presence of *Strongyloides stercoralis* larva (n=1) and the growth of *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Haemophilus* (n=1), gram-positive cocci (n=1), microbacterias (n=1) and other saprophyte colonies (n=2). Among these patients only the individual that had gram-positive cocci growth developed diarrhea. After the occurrence of diarrhea (n=72), parasitologic stool examinations and coproculture were performed in only 5 patients and the result was negative for all of them.

DISCUSSION

Comparing hospitalized adults exposed and non-exposed to enteral nutrition, we observed that diarrhea is a frequent event that occurs in hospitalized adult patients. However, it happened three times more frequently among individuals on enteral nutrition. In fact, even when adjusted for confounding variables, the use of enteral nutrition as well as advanced age and hospitalization during the summer were identified as independent risk factors for diarrhea.

Few clinical studies were designed to identify factors associated to nosocomial diarrhea. The positive association between the use of enteral nutrition and diarrhea was seen by Zaidi et al (33) in a case-control study of 226 patients in a reference tertiary care hospital in Mexico City, with an extremely wide confidence interval (OR=66.7; IC95%: 2.4 – 1867.2), tough. Besides, in a cohort study (27) that included 76 patients exposed and unexposed to enteral nutrition, similar in age, hospital ward and days of hospitalization, enteral nutrition was identified as an independent risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea (OR=9.0; CI95%: 1.0 – 79.8). However, beyond the small number of cases (n=8), it was restricted to diarrhea of infectious origin.

Different theories try to explain the association between the use of enteral nutrition and diarrhea. Beyond contamination from external sources, from the procedures of preparing and administrating the enteral formulas (34-36), retrograde (ascending) contamination of the lumen of the tube may also occur, originated from the patient himself, from the gastric or intestinal positioning of the tube (37;38). The oropharynx of patients in use of nasoenteric tube, itself, constitutes an ecosystem that is prone to the colonization by bacteria and fungi (39,40). Furthermore, it is possible that absorption and intestinal motility regulation functions may be impaired in hospitalized patients (41). However, the mechanisms involved in the predisposition to diarrhea related to the use of enteral nutrition are not yet known.

There are also scarce data on the seasonal effect on the occurrence of diarrhea. Cascinu et al evaluated the factors associated to diarrhea in 258 patients using Fluorouracil for the treatment of colon-rectal cancer in Italy. The summer showed to be an independent risk factor for diarrhea ($p=0.01$), but the magnitude of the risk and its variability was not described in the publication (20). It is reasonable that the environment temperature acts as a determining factor in the conservation of food and water, once the growth of microorganisms is greater the higher the ambient temperature (42;43). In the South Region of Brazil, temperatures vary from 5 to 25 °C in the winter and from 15 to 40 °C in the summer (32), and there are no heating nor cooling mechanisms in the patients' rooms. Thus, the increase of the environment temperature may explain the increase in the incidence of diarrhea in the summer months, both among patients exposed as well as non-exposed to enteral nutrition. Chan et al (44), evaluating factors associated to cases of diarrhea treated in an emergency service in Hong Kong, observed that stool cultures had results up to 4 times more positive during the summer. In the present study, we did not observe greater growth of parasites during this period, but the number of parasitological stool examinations was low in all seasons.

The age was described by McFarland and Suawicz (24) in a study that evaluated the risk factors for diarrhea in a group of 83 adult patients colonized by *Clostridium difficile* in an American general hospital. When compared to the age strata of 18 to 40 years old, patients 41 to 60 years old, 61 to 75 years old, and 76 to 105 years old presented a greater risk to diarrhea (OR=5.8, CI95%:1.2-27; OR=9.6, CI95%:2.1-42.1; OR=7.9, CI95%:1.8-34, respectively). Besides the limitation imposed by the number of individuals in each age range, the stratification adopted may not translate the clinical changes related to aging. For this reason, in this study, we decided to consider the age as a continuous variable, making it possible to estimate the risk for each incremental year on age. A possible explanation for this association, between the increased age and the greater risk for diarrhea, is the reflex of the clinical profile of older patients. In this study, age was found independently associated to inhospital mortality. In this sense, elderly

individuals tend to be more seriously ill and thus prone to complications such as diarrhea, in consequence from their own illness, and also because of their higher vulnerability to complications related to their treatment (45).

It should be considered that all the eligible patients exposed to enteral nutrition were included in the present study. Thus, the incidence of diarrhea of 18% translates this profile of tube fed patients in such a hospital. On the other hand, the group of patients non-exposed to enteral nutrition was composed of individuals that presented some criteria according to the group on enteral nutrition, in order to turn them more clinically comparable. This might have led to the formation of a group with a more critically ill profile than other non-tube fed patients of this institution. This, by itself, could result on an overestimation of the incidence of diarrhea for those non-exposed to enteral nutrition (6%). In other scenarios, the generalization of the results obtained in this study should be done with caution since this population comes from a context of a tertiary care university hospital, reference for patient care in the South of Brazil and also for other States. In this sense, the population studied is constituted of critically and chronically ill individuals, fact that is evident by the occurrence of deaths, both in those exposed (25%) and non-exposed to enteral nutrition (12%). This difference in mortality rates between groups also suggests that the criteria adopted in the sampling process of the group non-exposed to enteral nutrition was insufficient to turn the groups clinically comparable. However, characteristics associated to the patients' condition, such as age, clinical or surgical reason for hospitalization, diagnosis of cancer and infection, were considered in the data analysis, in order to identify the independent effect of using enteral nutrition on the risk of diarrhea.

One limitation of this study refers to the method of assessment of adherence to the routines of washing and changing the enteral nutrition delivery sets. The accomplishment of these routines was verified in a single visit each 2 or 3 days. Besides, it is possible that delivery sets were in fact changed daily, although the procedure of identifying the date and patient room was less frequent. Nevertheless, the information of the low identification of delivery sets is still of relevance, considering that this

procedure is necessary to the set return to the patient after being washed. Once the frequency of adequacy to the routines, following this method, was low, it is not possible to establish with precision what is actually the risk associated to the poor adherence to this routines. Furthermore, it is important to consider that it is not possible to affirm that the optimization in following these routines would be able to eliminate the excess risk associated to the use of enteral nutrition.

Although this study was not delineated to evaluate the mechanism by which enteral nutrition, advanced age, and hospitalization during the summer favor the occurrence of diarrhea, it showed that these factors have an independent effect on this outcome. Other associations, such as the type of tube feeding, diet composition, mode of administration, and volume of formula were not found, these characteristics were similar between patients who developed or not diarrhea. In clinical practice, volume and feeding speed control measures, or changes in the formula prescribed, are commonly implemented to prevent or treat diarrhea. However, the present study indicates to the fact that these measures may not be sufficient or even necessary. Furthermore, adherence to institutional routines during enteral nutrition seems to be an important factor in the risk of diarrhea. Patients to whom routines of washing and changing delivery sets were accomplished more frequently, despite this data should be faced cautiously given the limitation imposed by the methodology adopted to assess the adherence to these routines, presented an incidence of diarrhea that is quite similar to that observed in patients non-exposed to enteral nutrition. In this sense, measures to increase the adherence to hospital routines, with the implementation of strict care to enteral nutrition users, especially those of more advanced age and hospitalized during the summer, may constitute a more effective mechanism to prevent these events in hospitalized adults.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Research Support Fund of Hospital de Clinicas in Porto Alegre (FIPE-HCPA) for the support to this study, and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) that, through the Post-Graduate Program in Epidemiology / UFGRS, conceded a study scholarship to one of the researchers.

REFERENCES

- (1) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J* 2004; 171(1):33-38.
- (2) Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for Clostridium difficile in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med* 1996; 100(5):487-495.
- (3) Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(11):653-659.
- (4) Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2002; 34(3):346-353.
- (5) McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control* 1995; 23(5):295-305.
- (6) Pancorbo-Hidalgo PL, Garcia-Fernandez FP, Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* 2001; 10(4):482-490.

- (7) Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1):43-50.
- (8) Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27(8):1447-1453.
- (9) Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients--what a mess! *Am J Clinl Nutr* 1992; 55(3):753-759.
- (10) Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997; 23(3):261-266.
- (11) Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van deMark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23(6):1055-1060.
- (12) Dietscher JE, Foulks CJ, Smith RW. Nutritional response of patients in an intensive care unit to an elemental formula vs. a standard enteral formula. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(3):335-336.
- (13) Ford EG, Hull SF, Jennings LM, Andrassy RJ. Clinical comparison of tolerance to elemental or polymeric enteral feedings in the postoperative patient. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(1):11-16.
- (14) Jones BJ, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DB. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut* 1983; 24(1):78-84.
- (15) Keohane PP, Attrill H, Love M, Frost P, Silk DB. Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *BMJ* 1984; 288:678-680.
- (16) Pesola GR, Hogg JE, Eissa N, Matthews DE, Carlon GC. Hypertonic nasogastric tube feedings: do they cause diarrhea? *Crit Care Med* 1990; 18(12):1378-1382.

- (17) Zarling EJ, Parmar J, Mobarhan S, Clapper M. Effect of enteral formula infusion rate, osmolality, and chemical composition upon clinical tolerance and carbohydrate absorption in normal subjects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10(6):588-590.
- (18) Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2918-2926.
- (19) Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5):334-339.
- (20) Cascinu S, Barni S, Labianca R et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) study. *Support Care Cancer* 1997; 5(4):314-317.
- (21) 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 an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1):9-15.
- (22) Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhea: a case crossover study. *Gut* 2003; 52(2):260-263.
- (23) Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Hosp Infect* 2001; 48(2):93-97.
- (24) McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162(3):678-684.
- (25) Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3):717-722.
- (26) Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(9):572-575.

- (27) Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients Receiving Tube Feeding. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):1012-1019.
- (28) Bleichner G, Thomas O, Sollet J. Diarrhea in intensive care: diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1993;(3):33-48.
- (29) Detsky AS, McLaughlin J, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):8-13.
- (30) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 63, de 06 de julho de 2000. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral. *Diário Oficial da União; Poder Executivo*, 07 de julho de 2000.
- (31) Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, Kositchaiwat C, Leelakusolvong S, Ramakrishna BS et al. Working Party Report. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: 54-71.
- (32) Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Condições climáticas registradas pelo Instituto Nacional de Meteorologia - INMET. Available at: www.inmet.gov.br. Accessed June 1, 2005.
- (33) Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(6):349-355.
- (34) Belknap DC, Davidson LJ, Flournoy DJ. Microorganisms and diarrhea in enterally fed intensive care unit patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(6):622-628.
- (35) Carvalho MLR, Morais TB, Amaral DF, Sigulem DM. Hazard analysis and critical control point system approach in the evaluation of environmental and procedural sources of contamination of enteral feedings in three hospitals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(5):296-303.

- (36) Freedland CP, Roller RD, Wolfe BM, Flynn NM. Microbial contamination of continuous drip feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(1):18-22.
- (37) Beattie TK, Anderton A. Enteral feeding tube guidewire-another factor in the retrograde contamination of enteral feeding systems? *J Hum Nut Diet* 1998; 11:85-93.
- (38) Payne-James JJ, Rana SK, Bray MJ, McSwiggan DA, Silk DB. Retrograde (ascending) bacterial contamination of enteral diet administration systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(4):369-373.
- (39) Leibovitz A, Dan M, Zinger J, Carmeli Y, Habet B, Segal R. *Pseudomonas aeruginosa* and the oropharyngeal ecosystem of tube-fed patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):956-959.
- (40) Leibovitz A, Baumohl Y, Steinberg D, Segal R. Biodynamics of biofilm formation on nasogastric tubes in elderly patients. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(7):428-430.
- (41) Bowling TE, Silk DBA. Colonic responses to enteral tube feeding. *Gut* 1998; 42(2):147-151.
- (42) Krist KA, Ross T, McMeekin TA. Final optical density and growth rate; effects of temperature and NaCl differ from acidity. *Int J Food Microbiol* 1998; 43(3):195-203.
- (43) Rusin PA, Rose JB, Haas CN, Gerba CP. Risk assessment of opportunistic bacterial pathogens in drinking water. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997; 152:57-83.
- (44) Chan SS, Ng KC, Lam PK, Lyon DJ, Cheung WL, Rainer TH. Predictors of positive stool culture in adult patients with acute infectious diarrhea. *J Emerg Med* 2002; 23(2):125-130.
- (45) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1):1-15.

Table 1 – Characteristics of patients exposed and non-exposed to enteral nutrition (EN)

	Exposed to EN (n=302)	Unexposed to EN (n=302)	p
Age, years	64 ± 15	58 ± 16	<0.01 ^a
Gender (male)	58% (174)	53% (159)	0.22 ^c
Summer hospitalization	44% (132)	50% (151)	0.12 ^c
Malnutrition	84% (253)	52% (157)	<0.01 ^c
Surgery	39% (117)	42% (128)	0.36 ^c
Gastrointestinal	26% (79)	29% (87)	0.47 ^c
Head and neck	10% (29)	6% (17)	0.07 ^c
Vascular	1% (4)	2% (6)	0.52 ^c
Orthopedic	1% (2)	1% (3)	1.00 ^d
Urological	1% (2)	2% (6)	0.29 ^d
Other	0% (1)	3% (9)	0.01 ^c
Peripheral vascular disease	3% (7)	3% (10)	0.46 ^c
Liver disease	2% (7)	2% (7)	1.00 ^c
Mild	1% (4)	1% (4)	1.00 ^c
Moderate/severe	1% (3)	1% (3)	1.00 ^c
Cerebrovascular disease	17% (52)	8% (23)	<0.01 ^c
Dementia	4% (11)	0	<0.01 ^c
Connective tissue disease	2% (6)	3% (10)	0.31 ^c
Digestive ulcer	1% (3)	2% (6)	0.50 ^d
Diabetes	14% (42)	18% (55)	0.15 ^c
Without end-organ disease	13% (40)	17% (50)	0.25 ^c
With end-organ disease	1% (2)	2% (5)	0.29 ^d
Renal disease	5% (14)	8% (23)	0.13 ^c
Chronic kidney failure	2% (7)	6% (17)	0.04 ^c
Acute kidney failure	2% (7)	2% (5)	0.56 ^c
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	4% (12)	8% (26)	0.02 ^c
Câncer	61% (185)	41% (125)	<0.01 ^c
Without metastases	52% (158)	33% (101)	<0.01 ^c
With metastases	9% (27)	8% (24)	0.66 ^c
Acute myocardial infarction	2% (6)	1% (3)	0.50 ^d
Heart failure	3% (10)	5% (16)	0.23 ^c

(continuing Table 1)

Infection	41% (123)	27% (83)	<0.01 ^c
Respiratory infection	20% (61)	9% (26)	<0.01 ^c
Urinary infection	15% (46)	8% (24)	<0.01 ^c
Skin/tissue infection	9% (27)	12% (35)	0.28 ^c
Sepsis	2% (7)	1% (4)	0.36 ^c
Other comorbidities	16% (47)	34% (104)	<0.01 ^c
Total number of comorbidities	1 (1–2)	1 (1–2)	0.17 ^b
1	50% (152)	55% (166)	
≤ 2	80% (243)	83% (252)	
≤ 3	90% (272)	95% (286)	
≤ 4	97% (294)	99% (299)	
≤ 5	100% (302)	100% (302)	
Antimicrobial use	64% (194)	62% (187)	0.55 ^c
Laxative	30% (92)	22% (68)	0.03 ^c
Bisacodyl	16% (49)	14% (43)	0.50 ^c
Mineral oil	14% (42)	11% (32)	0.21 ^c
Lactulose	6% (18)	3% (8)	0.04 ^c
Metoclopramide	30%(92)	26% (78)	0.20 ^c
Antiacid	44% (132)	29% (88)	<0.01 ^c
Opioid	36% (108)	34% (102)	0.67 ^c
Chemotherapeutic	6% (18)	2% (5)	<0.01 ^c
Oral nutrition	52% (157)	97% (292)	<0.01 ^c
Parenteral nutrition	2% (6)	1% (4)	0.52 ^c
Abdominal distension	16% (49)	13% (40)	0.30 ^c
Abdominal pain	22% (68)	14% (43)	<0.01 ^c
Vomit	11% (34)	7% (21)	0.06 ^c
Gastric residual	2% (6)	-	-
Hospital mortality	25% (75)	12% (35)	<0.01 ^c
Hospital stay, days	18 (11–31)	15 (9–24)	<0.01 ^b

a – mean ± standard deviation, Student-t test for independent samples;

b – median (P25–P75), Mann-Whitney U test;

c – % (n), chi-square test;

d – % (n), Fisher exact test.

Table 2 – Incidence of diarrhea according to the presence or absence of clinical and therapeutic factors.

Factors	Incidence of diarrhea		RR (CI95%)
	Factor present	Factor absent	
Enteral nutrition	18% (55/302)	6% (17/302)	3.24 (1.92 - 5.44)
Malnutrition	15% (60/410)	6% (12/194)	2.37 (1.70 - 4.29)
Summer hospitalization	17% (47/283)	8% (25/301)	2.13 (1.35 - 3.37)
Age >65 years	15% (40/264)	9% (32/345)	1.61 (1.04 - 2.49)
Cancer	11% (34/310)	13% (38/294)	0.85 (0.55 – 1.31)
Clinical diagnoses	13% (48/359)	10% (24/245)	1.36 (0.86 – 2.17)
Infection	15% (32/206)	10% (40/398)	1.55 (1.00 – 2.38)
Respiratory Infection	13% (11/87)	12% (61/517)	1.07 (0.59 – 1.95)
Urinary Infection	17% (12/70)	11% (60/534)	1.53 (0.86 – 2.69)
Skin/tissue Infection	18% (11/62)	11% (61/542)	1.58 (0.88 – 2.83)
Sepsis	18% (2/11)	12% (70/593)	1.54 (0.43 - 5.58)
Antimicrobial use	12% (47/381)	11% (25/223)	1.10 (0.70 - 1.74)
Laxative	16% (25/160)	11% (47/444)	1.48 (0.94 - 2.32)
Bisacodyl	15% (14/92)	11% (58/512)	1.34 (0.78 - 2.30)
Mineral Oil	11% (8/74)	12% (64/530)	0.90 (0.45 - 1.79)
Lactulose	31% (8/26)	11% (64/578)	2.55 (1.37 - 4.74)
Metoclopramide	11%(18/170)	12% (54/434)	0.85 (0.51 - 1.41)
Antiacid	14% (32/220)	10% (40/384)	1.40 (0.90 - 2.16)
Opioid	10% (21/210)	13% (51/394)	0.77 (0.48 - 1.25)
Chemotherapeutic	13% (3/23)	12% (69/581)	1.10 (0.37 - 3.23)

Table 3 – Cox proportional regression model for the occurrence of nosocomial diarrhea.

	HR (CI95%)	P
Enteral nutrition	2.73 (1.58 – 4.72)	<0.001
Hospitalization in the summer period*	2.41 (1.48 – 3.94)	<0.001
Age (years)	1.02 (1.00 – 1.03)	0.049

*December, January, February, and March.

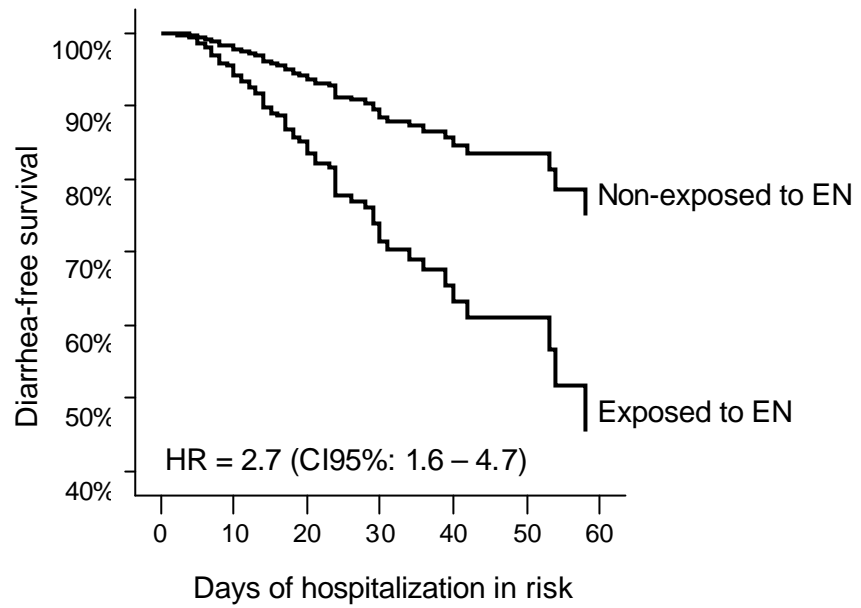


Figure 1 – Percentage of patients free of diarrhea during the hospitalization in the group of patients exposed and non-exposed to enteral nutrition (EN), adjusted by age and hospitalization in the summer.

Table 4 – Risk factors to diarrhea, adjusted for variables associated to hospital mortality*, in Cox proportional regression model.

	HR (CI95%)	p
Enteral nutrition	2.77 (1.55 – 4.96)	0.001
Hospitalization in summer period	2.64 (1.61 – 4.32)	<0.001
Age (years)	1.01 (0.99 – 1.03)	0.130

* Adjusted for malnutrition, diagnosis of metastatic cancer, sepsis, moderate/severe liver disease, and non-surgical reason for hospitalization.

Table 5 – Characteristics of enteral nutrition among patients who developed or not diarrhea during hospitalization.

	Diarrhea (n=55)	Without diarrhea (n=247)	p
Type of diet			0.641
Polymeric. with fibers, 1.0 cal/ml	3.6% (2)	7.9% (19)	
Polymeric. with fibers, 1.2 cal/ml	80% (44)	81% (196)	
Polymeric. with fibers, 1.5 cal/ml	1.8% (1)	3.7% (9)	
Polymeric. without fibers, 1.2 cal/ml	5.5% (3)	2.9% (7)	
Oligomeric 1.2 cal/ml	1.8% (1)	0.8% (2)	
Special	3.6% (2)	1.7% (4)	
No diet ^a	3.6% (2)	2.1% (5)	
Type of feeding tube			0.339
Nasoenteric	94.5% (52)	93.1% (230)	
Gastrostomy	0	3.2% (8)	
Jejunostomy	5.5% (3)	3.6% (9)	
Mode of administration			
Intermittent (vs. continuous)	77.4% (41)	80.6% (195)	0.596
By gravity (vs. infusion pump)	94.3% (50)	94.2% (228)	1.000
Volume (ml/container) ^b	220 ± 54	212 ± 58	0.342
Presence of mesophilic organisms	5.5% (3)	6.9% (17)	1.000

a–diet interrupted, but tube feeding maintained; b–mean ± standard deviation.

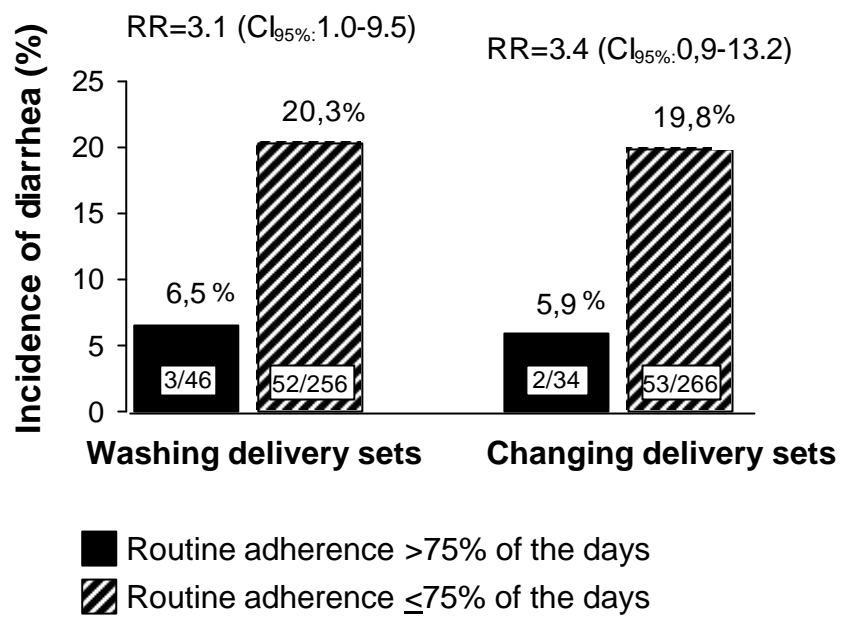


Figure 2 - Incidence of diarrhea according to the percentage of days of adherence to the routines of washing and changing the enteral nutrition delivery sets.

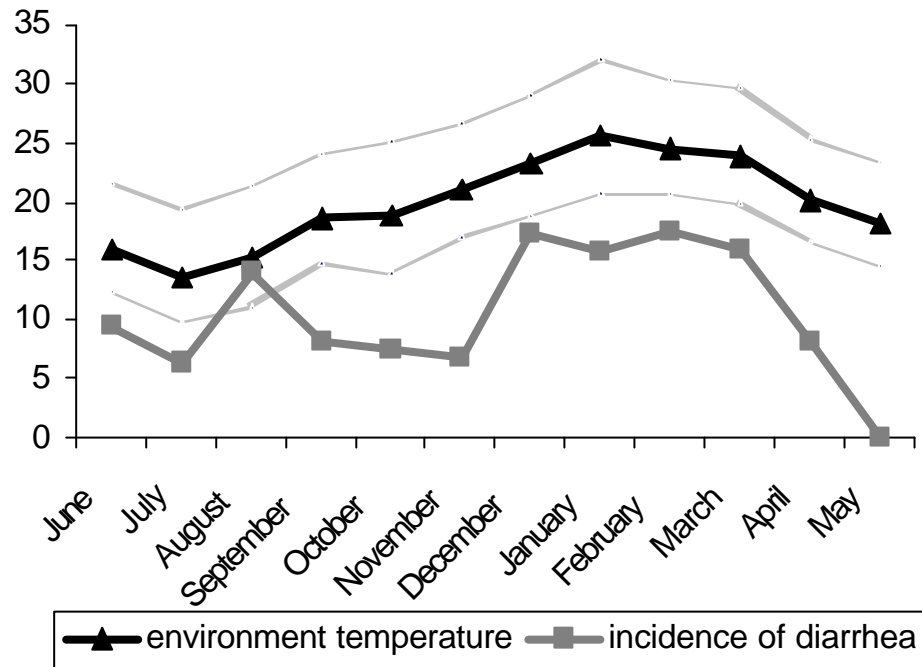


Figure 3 – Incidence of diarrhea and environment temperature (medium, minimal and maximum) oscillation (32), along the on-year period of study (June 2004 to May 2005).

4. ANEXO – PROJETO DE PESQUISA

PROJETO

I. Questão/Objetivo Geral

Determinar a incidência e os fatores de risco para diarreia em pacientes adultos expostos e não expostos à Nutrição Enteral (NE), internados no HCPA.

II. Justificativa

A terapia nutricional enteral é uma alternativa terapêutica que viabiliza a manutenção do estado nutricional em pacientes com impossibilidade parcial ou total de manter a via oral como rota de alimentação. Por ser mais fisiológica, menos onerosa, e com menos efeitos adversos que a nutrição parenteral, a nutrição enteral deve ser a rota de escolha para a terapia nutricional, sempre que o trato gastrointestinal (TGI) estiver funcionando. Entretanto, a NE não é de todo inócua e sua tolerância pode não ser total, surgindo complicações mecânicas, clínicas, metabólicas e nutricionais relacionadas. Diarreia é uma das complicações mais frequentemente relatadas com o uso da NE e muitos pacientes tem a terapia nutricional enteral interrompida quando apresentam esta intercorrência. A incidência de diarreia descrita é de grande variabilidade, podendo chegar a 70%, dependendo da definição adotada. Isto também é verificado no nosso meio, onde a incidência de diarreia, em pacientes expostos e não-expostos à NE, seguindo-se critérios diagnósticos estritos, não está estabelecida. Ainda assim, e sem que existam evidências clínicas que justifiquem a modificação de dietas, esta prática ainda é amplamente adotada, podendo retardar a progressão da dietoterapia e aumentar os custos relacionados. Por ser de boa tolerância e menor custo, fórmulas enterais poliméricas deveriam ser a primeira escolha para pacientes em NE. Estas fórmulas podem ser adaptadas quanto à presença de fibras e sacarose, modo e tempo de administração, em presença de diarreia. Algumas indústrias de alimentos sugerem a adoção de dietas especiais (oligoméricas e elementares), em presença de diarreia, o que pode onerar a dietoterapia em até 15 vezes, sem que exista indicação clínica precisa para sua adoção e sem melhora clínica em muitos pacientes. A dieta, apesar de constituir o 1º item da prescrição médica, parece não ter sido devidamente reconhecida como integrante da terapêutica global e o grande número de produtos disponíveis no mercado contribui para a variabilidade nas condutas dietéticas adotadas. De fato, uma longa lista de fatores, como uso de medicamentos, velocidade de administração, composição da fórmula, desnutrição, realimentação agressiva, intercorrências no TGI e infecções oportunistas podem contribuir para diarreia e estão presentes e associados em pacientes hospitalizados, tornando difícil identificar sua contribuição para este desfecho. Conhecer as incidências e os fatores preditores de diarreia em pacientes expostos e não- expostos à NE permitirá, futuramente reduzir a variabilidade nas condutas adotadas, assegurando que os pacientes tenham acesso à terapêutica nutricional enteral clinicamente mais adequada e otimizando a alocação de recursos públicos em um hospital geral de alta complexidade.

III. Planejamento da Pesquisa

Delineamento (Qual, porquê)

Será realizado um estudo de coorte contemporânea emparelhada. A escolha do delineamento considerou os seguintes aspectos:

- a terapia nutricional é prescrita pelas equipes assistentes e não serão adotadas medidas adicionais às usualmente propostas (trata-se de um estudo observacional);
- a escolha de um estudo de caso-controle, também observacional, poderia enfraquecer a inferência quanto a associação entre a presença dos fatores e o desfecho, dada a dificuldade de estabelecer a temporalidade (momento) em que as variáveis estiveram presentes;
- os registros de diarreia costumam apresentar grande variabilidade nos prontuários dos pacientes, quando presentes, o que justifica o acompanhamento prospectivo, para identificação de casos incidentes;
- ainda que seja possível estimar o risco através do odds ratio em estudo caso-controle, não seria possível o cálculo da incidência de diarreia, o que é um objetivo neste estudo;
- pacientes alocados nas mesmas unidades de internação e sob cuidado da mesma equipe assistente tendem a ser manejados de forma semelhante. A fim de minimizar a variabilidade no manejo entre as equipes e reduzir mais esta possível variável de confundimento, os pacientes expostos e não-expostos serão incluídos emparelhados, tendo origem da mesma unidade de internação e equipe/especialidade. Também quanto a exposição a antimicrobianos será realizado emparelhamento na inclusão do estudo, na tentativa de que os grupos sejam mais comparáveis em perfil clínico.

Amostra

Critérios de inclusão:

Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade, internados há 72 horas ou mais, por motivos clínicos e/ou cirúrgicos, pelo Sistema Único de Saúde, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que, tendo sido esclarecidos, aceitem o convite à participação no estudo.

Critérios de exclusão:

Não serão incluídos os pacientes internados no centro de terapia intensiva (CTI) e na unidade de internação de cuidados mínimos (9º andar ala sul), pacientes com expectativa de internação hospitalar inferior a 72 horas, com doenças inflamatórias intestinais, SIDA, e aqueles com diarreia no momento da baixa (incluindo tempo de permanência no Serviço de Emergência do HCPA) e/ou inclusão no estudo. Serão censurados os pacientes transferidos para o CTI ou psiquiatria durante o estudo.

Amostragem:

Pacientes expostos: serão incluídos todos os pacientes em uso de NE, a partir de listagem informatizada disponível na Central de Alimentação Enteral do HCPA.

Pacientes não expostos: serão recrutados nas mesmas unidades de internação e equipe assistente, de acordo com o uso/não uso de antibióticos, do paciente exposto. Caso mais de 1 paciente não-exposto preencha estes critérios, será realizado sorteio simples entre todos os elegíveis para a inclusão.

Cálculo da amostra:

Para o cálculo do tamanho da amostra, foram utilizados dados de um estudo piloto realizado em 2002, que encontrou uma prevalência de diarreia de 15% em pacientes com NE e de 5% em pacientes sem NE. Para um valor α de 0,05 e poder de 80%, foi estimada a inclusão de 159 pacientes em cada grupo. Foram adicionados ao cálculo 20% para minimizar efeitos possíveis de perdas e 20% para ajuste dos fatores de confusão. Desta forma, a amostra final foi estimada em 223 pacientes expostos e 223 não-expostos à NE.

Para avaliar efeito de sazonalidade, o estudo se estenderá por 1 ano.

Medidas

A comparação de variáveis entre os grupos de pacientes estudados será avaliada através de teste t de Student, teste U de Mann-Whitney, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer, conforme indicado. Serão calculados as incidências cumulativas e riscos relativos para diarreia (desfecho). Curvas de sobrevivência serão construídas para analisar a probabilidade de ocorrência de diarreia nos pacientes agrupados de acordo com o uso ou não de NE, considerando como tempo no modelo, o número de dias em risco (tempo de hospitalização até o desfecho, ou censura). Será realizada análise multivariável através da regressão múltipla de Cox, com a presença de diarreia como variável dependente. A seleção das variáveis independentes para inclusão no modelo será realizada através do teste da verossimilhança ($-2\log$ Likelihood). Valores de $P < 0,05$ (bicaudal) serão considerados estatisticamente significativos. As análises serão realizadas no programa SPSS.

Logística

A coleta de dados será precedida pelo treinamento dos auxiliares de pesquisa quanto ao arrolamento dos pacientes (expostos e não-expostos), abordagem para consentimento verbal, preenchimento do protocolo de pesquisa e acompanhamento dos pacientes, conforme manual descritivo destes procedimentos. Periodicamente serão realizadas reuniões para padronização de condutas e orientações gerais. Um pesquisador estará sempre como referência para dúvidas e esclarecimento aos auxiliares de pesquisa, revisando a realização destes procedimentos.

Será considerado desfecho a ocorrência de diarreia, definida pela presença de 3 ou mais episódios de evacuações líquidas ou semilíquidas em 24 horas.

Para identificação de fatores de risco, todos os pacientes serão acompanhados em relação às mesmas variáveis: idade, unidade de internação de origem, equipe médica assistente, especialidade na qual está internado, dias de internação até a inclusão no estudo, dias em acompanhamento, diagnósticos clínicos, diagnóstico nutricional, medicamentos em uso, presença de focos infecciosos (identificada nas observações médicas e de enfermagem), tipo de terapia nutricional adotado e ingestão de alimentos de outra origem que não o Serviço de Nutrição do HCPA. Pacientes expostos a NE também serão acompanhados em relação a características da sonda, fórmula(s) utilizada(s), modo de administração da NE, manifestações clínicas envolvidas e análise microbiológica das dietas (rotina institucional).

O arrolamento dos pacientes será realizado por observadores treinados, que simultaneamente acompanharão 1 paciente não-exposto para cada paciente em NE,

3 vezes por semana. Serão incluídos, no primeiro dia de uso de NE, todos pacientes submetidos a esta terapia, a partir de busca ativa no sistema informatizado de gestão hospitalar (AGH) do HCPA. Na inclusão do estudo, será realizada avaliação do estado nutricional. Para sistematizar a observação e registro dos dados, será adotada uma ficha para o acompanhamento de cada paciente. Não serão modificadas as rotinas de atendimento das equipes assistentes e não serão solicitados exames laboratoriais adicionais. Semanalmente, serão conferidos os exames microbiológicos das fórmulas enterais, regularmente realizados pelo Serviço de Nutrição e Dietética do HCPA.

IV. Questões Éticas

Trata-se de um estudo observacional, onde não serão alteradas as rotinas de atendimento. Não serão realizadas intervenções adicionais, além das instituídas pelas equipes assistentes. Os dados coletados serão utilizados apenas para fins científicos, não serão divulgados os nomes dos pacientes ou os nomes dos profissionais envolvidos na assistência. As informações serão obtidas junto aos pacientes e seus prontuários, sendo que os pesquisadores assinaram termo de compromisso para a utilização dos dados, aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

V. Cronograma Básico

Submissão do projeto ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA: junho de 2002

Aprovação do projeto pelo GPPG: julho de 2002

Construção de área física para Central de Alimentação Enteral: agosto de 2002 a novembro de 2003

Mudança para nova área física e padronização de procedimentos: dezembro de 2003 a março de 2004

Treinamento da equipe de auxiliares de pesquisa: abril a maio de 2004

Projeto piloto para adequação do protocolo de pesquisa: junho de 2004

Coleta de dados: junho de 2004 a maio de 2005

Análise dos dados: junho a dezembro de 2005

Redação de artigo: janeiro a abril de 2006

VI. Recursos Necessários

Por tratar-se de um estudo observacional onde serão mantidas as rotinas assistenciais dos pacientes, não serão gerados gastos adicionais com testes diagnósticos e terapêuticos. Não serão adquiridos equipamentos ou materiais permanentes novos e a infra-estrutura já montada no Serviço de Nutrologia do HCPA será utilizada para a realização do estudo.

O Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA) aprovou R\$1.066,20 para materiais de consumo envolvidos no estudo.

VII. Problemas/Soluções/Tarefas

Dificuldades inerentes ao processo de identificação e registro das variáveis e quanto à padronização da abordagem, acompanhamento dos pacientes e preenchimento do protocolo pelos auxiliares de pesquisa estão descritas em estudos observacionais. Para minimizar esses problemas, será realizado treinamento inicial e reuniões sistemáticas com os auxiliares de pesquisa. Uma das investigadoras supervisionará o processo de arrolamento, seguimento dos pacientes e preenchimento dos formulários do estudo.

Outra possível limitação reside na confiabilidade das anotações do prontuário do paciente. Neste sentido, os pacientes serão diretamente avaliados pelas auxiliares de pesquisa para variáveis como: modo de administração da dieta, avaliação nutricional, presença de diarreia, dentre outras.

Paciente:

Registro:

Leito:

Data:

Avaliação Nutricional Subjetiva Global (ANSG)

A- HISTÓRIA

1. Peso

- Peso Habitual: Kg
- Perdeu peso nos últimos 6 meses: () Sim () Não
- Quantidade perdida: Kg
- % de perda de peso em relação ao peso habitual : %
- Nas duas últimas semanas: () continua perdendo peso () estável () engordou

2. Ingestão alimentar em relação ao habitual

- () sem alterações () houve alterações
Se houve alterações, há quanto tempo: dias
Se houve, para que tipo de dieta:
() sólida em quantidade menor () líquida completa
() líquida restrita () jejum

3. Sintomas gastrointestinais presentes há mais de 15 dias

- () Sim () Não
Se sim,
() Vômitos () Náuseas
() Diarréia (mais de 3 evacuações líquidas/dia) () Inapetência

4. Capacidade funcional

- () sem disfunção () disfunção
Se disfunção, há quanto tempo: dias
Que tipo: () trabalho sub-ótimo () em tratamento ambulatorial () acamado

5. Doença principal e sua correlação com necessidades nutricionais

- Diagnóstico principal:
- Demanda metabólica: () baixo stress () stress moderado () stress elevado

B- EXAME FÍSICO:

(para cada item dê um valor: 0=normal, 1=perda leve, 2=perda moderada, 3=perda importante)

- () perda de gordura subcutânea (tríceps e tórax)
- () perda muscular (quadríceps e deltóides)
- () edema de tornozelo
- () edema sacral
- () ascite

C- AVALIAÇÃO SUBJETIVA:

- () Nutrido
- () Moderadamente desnutrido ou suspeita de desnutrição
- () Gravemente desnutrido

Nome:			Registro:		
Nº do Paciente:		Idade	Sexo: (M) (F)		Leito:
Equipe Médica:			Coletador Responsável:		
Admissão	Inclusão		Alta Estudo:	Motivo:	
Internação CTI durante estudo: (S) (N)		Alta Hospitalar: (S) (N)		Diarréia: (S) (N)	
TIPO SONDA: (sem) (NE) (gastro) (jejuno)			Início	Fim	
Diagnóstico	Diagnóstico		Diagnóstico	Diagnóstico	
ANTROPOMETRIA	PU:	Kg	PA:	Kg	Altura: cm
DATA:	IMC:		Kg/m ²		% PU / tempo
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL INCLUSÃO			<input type="checkbox"/> Nutrido <input type="checkbox"/> Moderadamente desnutrido ou suspeita de desnutrição <input type="checkbox"/> Gravemente desnutrido		
	DATA:				
MEDICAMENTOS	ATB				
	Quimioterápicos				
	Bisacodil				
	Cálcio por VO/sonda				
	Cisaprida				
	Clorpromazina				
	Codeína				
	Dimeticona				
	Escopolamina				
	Hidróxido de alumínio				
	Hidróxido de Magnésio				
	Hiocina				
	Lactulose				
	Loperamida				
	Metoclopramida				
	Morfina				
	Óleo mineral				
	Omeprazol				
	Ondansetrona				
	Petidina				
Prometazina					
Ranitidina					
Sulfato de atropina					

DATA:						
DIETA VO						
Tipo						
DIETA ENTERAL						
Tipo		(P1) (P2) (P3) (E)	(P1) (P2) (P3) (E)	(P1) (P2) (P3) (E)	(P1) (P2) (P3) (E)	(P1) (P2) (P3) (E)
Volume/frasco						
Fracionamento (frascos/dia)						
NP						
Kcal/dia e g de Ptna						
FOCOS INFECCIOSOS		R U C F O S	R U C F O S	R U C F O S	R U C F O S	R U C F O S
ADMINIST	Cont / Intermitente	() C () I	() C () I	() C () I	() C () I	() C () I
	Gravidade / B.I.	() G () B I	() G () B I	() G () B I	() G () B I	() G () B I
	EQUIPO trocas	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
	EQUIPO higiene	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
CLÍNICA	Vômitos	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
	Res íduo	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
	Distensão	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
	Dor	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
	Evacuações / 24 h					
	Característ fezes					
	Δ T Axilar					
Se trazer alimento de casa, anotar tipo						
LABORATÓRIO	EPF					
	EPF					
	EPF					
	Coprocultura					
	Coprocultura					
	Coprocultura					
	Hemocultura					
	Hemocultura					
	Hemocultura					
Amostra fórmula						

MANUAL DE PREENCHIMENTO DO PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

NOME: Anotar nome completo do paciente.

REGISTRO: Anotar o número do prontuário do paciente. Observação: não incluir a “/”.

Nº DO PACIENTE: anotar o número inteiro, consecutivo, conforme planilha afixada na pasta dos pacientes da pesquisa (amarela):

- Para pacientes COM sonda enteral, acrescentar a letra “A” ao lado do número
- Para pacientes SEM sonda enteral, acrescentar a letra “B” ao lado do número

IDADE: Anotar a idade em anos.

LEITO: Anotar o número e a letra correspondentes ao leito onde o paciente está internado no momento da inclusão.

EQUIPE MÉDICA: Anotar nome do professor responsável e a sigla da especialidade na qual o paciente está internado.

COLETADOR RESPONSÁVEL: Anotar nome do coletador.

ADMISSÃO: Anotar a data da internação hospitalar do paciente.

INCLUSÃO: Anotar a data da inclusão do paciente no estudo.

ALTA ESTUDO: Anotar a data da saída do paciente do estudo.

MOTIVO:anotar o motivo pelo qual o paciente saiu do estudo:

1. diarreia
2. retirou a sonda
3. colocou sonda
4. alta hospitalar vivo
5. óbito
6. transferência para CTI ou Psiquiatria

TIPO DE SONDA: Assinalar:

0. SEM: paciente SEM sonda
1. NE: paciente com sonda nasoentérica
2. GASTRO: paciente com gastrostomia
3. JEJUNO: paciente com jejunostomia

INÍCIO: ANOTAR A DATA DA COLOCAÇÃO DA SONDA.

DIAGNÓSTICO: Anotar diagnósticos médicos que justifiquem a internação e a permanência do paciente hospitalizado. Buscar estes dados na lista de problemas médicos, diariamente atualizada nas evoluções médicas.

ANTROPOMETRIA 1: Deverá ser realizada em até 72 horas após o ingresso no estudo.

PU: Perguntar ao paciente qual seu peso usual (quanto é seu peso normalmente, fora da condição de doença) e anotar valor (em Kg).

PA: pesar o paciente na balança portátil digital e anotar valor (em Kg).

ALTURA: medir paciente no estadiômetro da unidade de internação e anotar valor (em centímetros).

DATA: Anotar a data da avaliação nutricional

IMC: Calcular e anotar índice de massa corporal (IMC): $PA (Kg)/altura (em metros)^2$.

%PU/TEMPO: calcular e anotar percentual de perda de peso da seguinte forma: $(PU - PA)/PU \times 100$. Anotar o período de tempo no qual houve a perda de peso.

MEDICAMENTOS: Este campo deverá ser atualizado a cada observação do paciente.

DATA: Anotar o dia da avaliação.

PARA CADA MEDICAMENTO/GRUPO DE MEDICAMENTOS: assinalar com um X se o paciente estiver em uso do medicamento/grupo de medicamentos no dia da avaliação. Para avaliar grupos de medicamentos, usar tabela auxiliar.

DIETA VO: Anotar o tipo de dieta prescrita (conforme padrão definido pelo Serviço de Nutrição, p.ex.: “líquida”, “pastosa”, “para diabetes”, “normal”, “rica em fibras”, dentre outras).

DIETA ENTERAL: Assinalar o tipo de dieta prescrita, conforme descrito no mapa de dietas da CAE:

P1: padrão I

P2: padrão II

P3: padrão III

Especial: outras dietas manipuladas, que não se enquadrem nos tipos anteriores.

NUTRIÇÃO PARENTERAL: Anotar as Kcal e gramas de proteínas/dia, a partir da folha de prescrição de nutrição parenteral, presente no prontuário do paciente.

FOCOS INFECCIOSOS: Assinalar com um X todas as infecções presentes, na data de avaliação:

- R: respiratória
- U: urinária
- C: cateter
- FO: ferida operatória
- S: sepse

ADMINIST.: As variáveis destes campos prestam informações sobre o modo de administração da dieta enteral. Sendo assim, SOMENTE deverão ser preenchidos estes campos para pacientes EXPOSTOS À NUTRIÇÃO ENTERAL.

CONT/INTERMITENTE:

- Marcar com um “X” a letra “C” se a dieta enteral estiver sendo administrada continuamente, ou seja, SEM interrupções. Ao término de 1 frasco de dieta, IMEDIATAMENTE, é instalado o frasco seguinte, sem pausas.
- Marcar com um “X” a letra “I” se a dieta enteral estiver sendo administrada de modo intermitente, ou seja, COM interrupções. Ao término de 1 frasco de dieta, há pausa até o frasco seguinte.

GRAVIDADE/B.I.:

- Marcar com um “X” a letra “G” se a dieta enteral estiver sendo administrada por gotejamento e sua velocidade de administração for controlada por rolete do equipo, exclusivamente.
- Marcar com um “X” as letras “BI” se a dieta enteral estiver sendo administrada por bomba de infusão.

EQUIPO TROCAS:

- Marcar com um “X” a letra “S” se a data da troca do equipo de dieta em uso corresponde a data na qual está sendo feita a observação, ou seja, se o equipo foi instalado na data da observação.
- Marcar com um “X” a letra “N” se a data da troca do equipo de dieta em uso NÃO corresponde a data na qual está sendo feita a observação, ou seja, se o equipo NÃO foi instalado na data da observação.

EQUIPO HIGIENE: esta informação deverá ser preenchida SOMENTE por pacientes COM DIETA ENTERAL administrada de modo INTERMITENTE.

- Marcar com um “X” a letra “S” se a rotina de higienização do equipo em uso está sendo feita, conforme a recomendação da Comissão de Suporte Nutricional (checar esta informação na copa da unidade de internação).
- Marcar com um “X” a letra “N” se a rotina de higienização do equipo em uso NÃO está sendo feita, conforme a recomendação da Comissão de Suporte Nutricional (checar esta informação na copa da unidade de internação).

CLÍNICA: nestes campos serão anotadas observações quanto a alterações clínicas do trato gastrointestinal.

VÔMITOS:

- Marcar com um "X" a letra "S" se o paciente informar ou houver registro no prontuário de vômitos desde a última data de observação.
- Marcar com um "X" a letra "N" se o paciente negar ou não houver registro no prontuário de vômitos desde a última data de observação.

RESÍDUO GÁSTRICO:

- Marcar com um "X" a letra "S" se houver registro no prontuário de resíduo gástrico desde a última data de observação.
- Marcar com um "X" a letra "N" se houver registro no prontuário de resíduo gástrico desde a última data de observação.

DISTENSÃO ABDOMINAL:

- Marcar com um "X" a letra "S" se o paciente informar ou houver registro no prontuário de distensão abdominal desde a última data de observação.
- Marcar com um "X" a letra "N" se o paciente negar ou não houver registro no prontuário de distensão abdominal desde a última data de observação.

DOR:

- Marcar com um "X" a letra "S" se o paciente informar ou houver registro no prontuário de dor desde a última data de observação.
- Marcar com um "X" a letra "N" se o paciente negar ou não houver registro no prontuário de dor desde a última data de observação.

EVACUAÇÕES/24HORAS: anotar o número de evacuações nas últimas 24 horas.

CARACTERÍSTICAS DAS FEZES: anotar as características das fezes das últimas 24 horas. (p.ex.: líquidas, semi-líquidas, pastosas, endurecidas, com sangue, normais).

Δ TAXILAR: anotar valor mínimo e máximo da temperatura axilar das últimas 24 horas.

ALIMENTO DE CASA: anotar tipo.

LABORATÓRIO: nestes campos serão anotados os números (códigos para a emissão de resultados dos testes laboratoriais no momento da solicitação do exame, ou os resultados dos exames, quando prontos. Os auxiliares de pesquisa deverão pesquisar estas informações no sistema de informações dos paciente (AGH), conforme treinamento específico.

EPF: anotar resultados de exame parasitológico de fezes.

COPROCULTURA: anotar resultados de coproculturas.

HEMOCULTURAS: anotar resultados de hemoculturas.

AMOSTRA FÓRMULA: esta informação será anotada semanalmente, às 4^{as} feiras, exclusivamente por uma das auxiliares de pesquisa, em todas as fichas dos pacientes. As informações para esta finalidade deverão ser copiadas do laudo de análise microbiológica das amostragens de dieta enteral, armazenados na Secretaria do Serviço de Nutrição e Dietética do HCPA.