

## Diarreia nosocomial e outras infecções adquiridas em hospital universitário

Nosocomial diarrhea and other infections acquired at university hospital

Ana Maria Ribeiro Cardoso Mesquita<sup>1</sup>, Jorge Luiz Nobre Rodrigues<sup>2</sup>, Vicente de Paulo Mesquita<sup>3</sup>, Noélia Leal Lima<sup>4</sup>, Aldo Ângelo Moreira Lima<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Enfermeira, Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Lotada no Centro de Estudos para Acadêmicos e Profissionais em Saúde (CEAPS) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da UFC; <sup>2</sup>Médico, Presidente de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HUWC/UFC, Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFC, Campus do Porangabussu, Fortaleza, Ceará, Brasil; <sup>3</sup>Estatístico, Mestre em Economia Agrícola pela Universidade Federal do Ceará. Professor Adjunto do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada da UFC, Campus do PICI, Fortaleza, Ceará, Brasil; <sup>4</sup>Médica, Professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFC, Campus do Porangabussu, Fortaleza, Ceará, Brasil; <sup>5</sup>Médico, Coordenador da Unidade de Pesquisas Clínicas da UFC, Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFC, chefe do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, Campus do Porangabussu, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO** – Determinar a incidência e a etiologia da diarreia nosocomial e comparar sua ocorrência com outras infecções hospitalares em pacientes internados na Hematologia. **MÉTODOS** – Estudo prospectivo caso-controle de 18 de setembro de 1991 a 30 de junho de 1993. Durante visitas semanais, investigou-se a diarreia nosocomial. Foram realizadas coproculturas, testes imunológicos para toxina A de *C. difficile* (ELISA TOX-A), para *Rotavirus* (ELISA Rotaclone) e testes sorológicos para *Shigella* spp. Os casos desenvolveram diarreia nosocomial, e os controles não desenvolveram. A colite pseudomembranosa (CPM) foi investigada nos óbitos. Em adição, comparamos dados deste estudo com a configuração de 2007. **RESULTADOS** – Dos 388 pacientes internados, 66 (63 adultos) foram selecionados para o estudo, 19 adquiriram diarreia nosocomial e 47 foram controles. A incidência da diarreia nosocomial foi de 4,9% e de infecção sanguínea 6,2%. Os mais importantes patógenos isolados foram *Rotavirus* [(26,66%)/(7,89%)], *C. difficile* enterotoxigênico [(18,75%)/(5,26%)] e *Shigella flexneri* [(5,55%)/(0%)] de casos e controles, respectivamente. Penicilinas e cefalosporinas foram associadas com diarreia nosocomial. CPM foi identificada durante necropsia em um paciente assintomático. A taxa global de infecção hospitalar na hematologia no estudo caso-controle foi de 33,5%. Em 2007, foi de 29%; sete pacientes tiveram diarreia e cinco deles com quadro clínico sugestivo de colite. **CONCLUSÕES** – Diarreia é uma importante complicação em pacientes da Hematologia; sua frequência é alta e está associada ao uso de antibióticos beta-lactâmicos. Gastroenterite foi a segunda mais frequente infecção nosocomial, perdendo para infecção sanguínea. *Rotavirus* foi o mais frequente patógeno entérico isolado, seguido de *C. difficile* enterotoxigênico e *Shigella flexneri*. Achado de CPM sugere condição de transportador assintomático de *C. difficile*. Faz-se necessário contínuo monitoramento da diarreia nosocomial.

**Palavras-chave:** Infecção hospitalar. Diarreia – estudos de caso e controles. Hospitais de ensino. Hematologia. Agentes antibacterianos. Antineoplásicos. Enterocolite Pseudomembranosa. *Rotavirus*. *Clostridium difficile*.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE** To determine the incidence and etiology of nosocomial diarrhea and compare its occurrence with other types of infections in Hematologic patients. **METHODOLOGY** Case-control prospective study from nov/18/91 to jun/30/93. During weekly visits nosocomial diarrhea was investigated. Stool cultures were done, immunologic tests for *C. difficile* (TOX-A), *Rotavirus* (Elisa Rotaclone) and serologic tests for *Shigella* spp. Cases developed nosocomial diarrhea and controls did not. Pseudomembranous colitis (PMC) was investigated in death. In addition, we compared data from this study with the setting of 2007. **RESULTS** 388 patients were admitted in the ward, 66 (63 adults) were selected to the study, 19 patients acquired nosocomial diarrhea and 47 were controls. The incidence of nosocomial diarrhea was 4,9% and the bloodstream infection was 6,2%. The most important pathogens isolated were *Rotavirus* [(26,66%)/(7,89%)], *C. difficile* enterotoxigen [(18,75%)/(5,26%)] and *Shigella flexneri* [(5,55%)/(0%)] from cases and controls, respectively. Penicillins and cephalosporins were associated with nosocomial diarrhea. PMC was identified in one asymptomatic patient, during necropsy. The global rate of the hospital infection at hematology were in the case-control study, was 33,5%. Were in 2007 29%, seven patients acquired diarrhea and five of them were suggestive clinic by colite. **CONCLUSIONS** Diarrhea is an important complication in hematological hospitalized patients; its frequency is high and is attributed to beta-lactamic antibiotics. Gastroenteritis was the second more frequent nosocomial infection, attributed to the bloodstream infection. *Rotavirus* was the most frequent isolated enteric pathogen, followed by enterotoxigenic *C. difficile* and *Shigella flexneri*. A finding of PMC suggests the carrier state asymptomatic of *C. difficile*. Continuous monitoring on nosocomial diarrhea is necessary.

**Keywords:** Cross Infection. Diarrhea - Case-control Studies. Hospitals, Teaching. Hematology. Antibacterial Agents. Antineoplastic Agents. Enterocolitis, Pseudomembranous. Rotavirus. Clostridium difficile.

Recebido em 30 de março de 2011; revisado em 25 de abril de 2011.

Correspondência / Correspondence: Rua Joaquim Manoel Macedo nº 1221, Bairro Henrique Jorge, CEP 60521-045, fone: (85)3290-1125, Fortaleza – Ceará, Brasil. fone/fax: (85)3366-8153, e-mail: amarcmesquita@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A diarreia é considerada uma infecção hospitalar quando ocorrer após a hospitalização do paciente e estiver associada a uma coprocultura positiva, com o intervalo entre a admissão e os sintomas clínicos maior do que o período de incubação do microorganismo identificado.<sup>1</sup>

A infecção hospitalar é adquirida em ambiente hospitalar, manifestando-se durante o internamento ou após a alta do paciente e podendo ser relacionada com procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.<sup>2</sup>

Sabe-se que a ocorrência de infecção hospitalar determina um acréscimo de cinco dias, em média, à hospitalização<sup>3</sup>, aumentando custos e, adicionalmente, a diarreia nosocomial (DN) torna o indivíduo acometido susceptível ao risco de aquisição de outras infecções hospitalares.<sup>4</sup>

Na determinação da etiologia da diarreia nosocomial, é importante o estudo microbiológico para isolamento do patógeno causador da infecção, uma vez que uma grande variedade de agentes infecciosos está implicada na etiologia da doença diarreica na forma aguda<sup>5</sup> e eles são propensos a adquirir resistência antimicrobiana, podendo disseminar-se no ambiente hospitalar.<sup>6</sup>

As diarreias infecciosas classificam-se em diarreia infecciosa não-inflamatória, causada por *Cryptosporidium* spp., *Vibrio cholerae*, *E. coli* (ETEC, EPEC), *C. perfringens*, *Rotavírus*, *Giárdia*, *Norwalk vírus*, nas quais não estão presentes os leucócitos, e diarreia inflamatória, causada por *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli* (EIEC), *C. difficile*, *Entamoeba histolytica*, nas quais se encontram os leucócitos.<sup>7</sup>

Diversos fatores são apontados como riscos potenciais à ocorrência da diarreia nosocomial, tais como pacientes em idade avançada, com debilitada condição clínica em razão da doença de base, que tenham recebido agentes antimicrobianos, em uso de alguns agentes antineoplásicos, além do internamento hospitalar, mediante infecção cruzada.<sup>6,8,9,10</sup>

Diante do exposto, estudos sobre diarreia hospitalar em pacientes com doenças hematológicas revestem-se de especial importância, pela propensão que microorganismos patogênicos possuem de se disseminar no ambiente hospitalar e de causar infecções em indivíduos susceptíveis<sup>6</sup>. Mesmo considerando esses riscos, poucos são os estudos que analisam a ocorrência da diarreia no ambiente hospitalar, nesses pacientes, em particular.<sup>11,12</sup>

Postula-se que pacientes com distúrbios hematológicos estão em risco aumentado de adquirir diarreia nosocomial por sua condição clínica, terapia antimicrobiana, terapia com agentes antineoplásicos.

O objetivo deste estudo foi determinar a incidência e a etiologia da diarreia nosocomial e comparar sua ocorrência com outras infecções hospitalares em pacientes da Hematologia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle, prospectivo, realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), hospital de referência, composto por 220 leitos para internamento (na ocasião deste estudo), situado em Fortaleza (Ceará, Brasil).

Para o estudo da diarreia nosocomial, foram considerados elegíveis os pacientes internados na Hematologia de novembro de 1991 a junho de 1993. Casos e controles foram pareados por sexo, diagnóstico, tempo de internamento (período de seis meses de hospitalização, na mesma ala hospitalar) e faixa etária, com variação máxima de dez anos para adultos e cinco anos para crianças.

A identificação dos casos foi realizada mediante busca ativa, compreendendo visitas periódicas, três vezes por semana, aos pacientes da Hematologia, consulta à equipe de saúde, pesquisa em prontuários e em folha de indicadores de risco. Adicionalmente, quando as necropsias eram realizadas, também eram investigadas.

Os casos foram definidos como pacientes que adquiriram diarreia, conforme critérios definidos para o estudo. Os controles foram indicados como aqueles pacientes que não adquiriram diarreia durante a hospitalização.

O critério de inclusão abrangeu portadores de patologias hematológicas, que adquiriram diarreia após 72 horas de admissão e aceitassem participar do estudo. Foram excluídos pacientes à margem desses critérios de inclusão, com doença intestinal inflamatória crônica, preparo intestinal para exames ou em uso de laxativos ou que, durante a admissão, apresentassem diarreia.

Diarreia nosocomial (DN) foi definida como o aparecimento súbito de fezes liquefeitas, que tomam a forma do recipiente que as contém, em número maior ou igual a três vezes ao dia, com uma duração maior do que 12 horas, sem outras causas inflamatórias ou procedimentos diagnósticos e após 72 horas de admissão do paciente<sup>2</sup>. Neste estudo, resguardou-se um tempo superior a 24 horas de duração da diarreia.

Casos e controles foram entrevistados, utilizando-se um formulário próprio para informações sociodemográficas, frequência e características das evacuações, diagnóstico médico, duração da internação, sintomas adicionais, uso de antibióticos, de quimioterápicos antineoplásicos e outros fármacos, bem como a ocorrência de infecções. Os pacientes que participavam do estudo eram acompanhados até a alta hospitalar.

As amostras fecais coletadas eram acondicionadas em recipientes plásticos, tampados, limpos, descartáveis e rotulados com a identificação do paciente, depois levadas ao Laboratório de Doenças Infecciosas da Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto

de Biomedicina do Centro de Saúde Global (UPC & IBIMED/CSG) da UFC, e registradas antes dos testes iniciais. As amostras aceitáveis foram recolhidas no mínimo após 72 horas de admissão do paciente, livres do contato com urina e de fluxo menstrual, para evitar contaminação com anaeróbios.

Para estudo etiológico da diarreia nosocomial, nos casos e controles, foram realizados: coprocultura para detecção de *Shigella* spp., *C. difficile* (meio CCFA) e *Aeromonas hydrophila*; testes imunológicos para detecção de toxina A de *C. difficile* (teste ELISA TOX-A, Techlab, Blacksburg, VA, USA), que detecta enterotoxina produzida (toxina A), e de *Rotavirus* (teste ELISA Rotaclone Cambridge Biotech, Worcester, Massachusetts, USA), além de testes sorológicos para sorotipagem de *Shigella* spp.

Os indicadores foram apresentados em tabelas e analisados por estatística descritiva. A associação entre as variáveis foi analisada pelo método do qui-quadrado. O programa estatístico Epi Info versão 6.0 (Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Atlanta, and WHO, EUA) foi empregado para organização dos dados.

Para conhecer as semelhanças, as diferenças ou as relações das infecções hospitalares do período posterior a este estudo, confrontaram-se os resultados pregressos com o cenário de 2007. Para isso, foi realizado um levantamento de dados acerca de infecção nosocomial em pacientes internados na Hematologia em 2007. Entretanto, o método utilizado pela CCIH/HUWC (Sistema Nacional de Vigilância das Infecções Hospitalares - NNIS)<sup>13</sup> não deu ênfase aos casos de diarreia nosocomial, coproculturas não foram solicitadas e o diagnóstico de colite, bem como seu tratamento, foram de acordo com critérios clínicos.

O projeto principal onde este estudo está inserido atende aos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association, que regulamenta pesquisa com seres *in amina nobili*.

## RESULTADOS

Durante o estudo, 388 pacientes foram internados na Hematologia, e 66 deles foram selecionados para o estudo da diarreia nosocomial; desses, 49 eram homens (74,2%) e 17 eram mulheres (25,75%). A incidência de infecção hospitalar em toda a população de pacientes internados nesse período foi de 33,5% (130 infecções para 388 pacientes). **Tabela 1.**

A incidência da diarreia nosocomial nos pacientes selecionados para o estudo foi de 29% (19/66), variando de 6,9% (16 casos da diarreia para 233 admissões) nos primeiros doze meses, para 4,9% (19 casos da diarreia para 388 admissões) ao final do estudo, com duração média de cinco dias. 47 pacientes foram pareados para controles (pacientes sem diarreia).

Dos pacientes que adquiriram diarreia, nove tinham diagnóstico de leucemia (47,36%), sete (36,84%) de linfoma, um de anemia (5,26%), um de hemofilia (5,26%) e um de síndrome mielodisplásica (5,26%).

A média de idade foi de aproximadamente 35 anos (6-76) para os casos com desvio padrão (DP) de 20,13 e de 29 anos (11-71) com DP de 18,47 para os controles. A população de pacientes incluídos no estudo era formada predominantemente por adultos (63 pacientes). Somente três pacientes eram crianças, um com seis anos (caso) e os outros dois com 11 anos e 13 anos (controles).

O período da internação, no geral, foi de 43,73 dias, com DP de 33,73. Somente para os casos, foi de 47,37 dias com DP de 24,02 e, até o surgimento da diarreia, foi de 24,74 dias com DP de 16,37. O tempo total de hospitalização para os controles foi 42,26 dias com DP de 37,06. Nenhum surto da diarreia foi registrado.

A Tabela 1 apresenta o resultado da distribuição percentual das topografias das infecções hospitalares, na população em estudo, por sítio de infecção. No presente estudo, prevaleceu a infecção sanguínea (hemocultura positiva), compreendendo 6,2% (24/388), seguida pela infecção gastrointestinal 4,9% (19/388), cutânea 4,6% (18/388), urinária 3,3% (13/388) e demais infecções (mistas) 12,1 % (47/388).

A Tabela 2 apresenta os mais importantes patógenos isolados de casos e de controles em doença diarreica nosocomial na Clínica Hematológica.

Os patógenos isolados foram *Rotavirus* em 26,66% dos casos e 7,89% dos controles, seguido por *C. difficile* em 18,75% dos casos e 5,26% dos controles, *Shigella flexneri* 5,55% dos casos e 0% dos controles. Nenhum caso de *Cryptosporidium* spp. foi detectado. Pesquisas para outros protozoários como *Giardia lamblia*, *Entamoeba. histolytica* e helmintos ficaram prejudicadas em razão do uso frequente de drogas antiprotozoóticas (metronidazol ou tinadazol) e anti-helmínticos (mebendazol ou tiabendazol), logo após a admissão dos pacientes ao HUWC.

Neste estudo, 95% (18/19) dos casos usaram algum tipo de antibiótico e algum tipo de antineoplásico 84% (16/19) antes do aparecimento da diarreia. 85% (28/33) dos controles usaram antibióticos e 70% (23/33) antineoplásicos. O uso profilático de antibióticos ocorreu em 95% dos casos e 70% dos controles.

Os agentes antineoplásicos mais utilizados foram os antimetabólitos, antibióticos, sulfonatos alquílicos, análogos das pirimidinas, alcalóides da vinca e mostardas nitrogenadas. Não houve associação estatística significativa entre enteropatógenos isolados, agentes antineoplásicos utilizados e o aparecimento da diarreia nosocomial.

Os antibióticos mais usados foram **penicilinas** (nos casos: ampicilina, G. cristalina, oxacilina; nos controles: ampicilina, G. cristalina, oxacilina,

**Tabela 1** - Topografia de infecções hospitalares nos pacientes internados na Hematologia do HUWC, de novembro de 1991 a junho de 1993.

Sítios de infecção	Frequência Absoluta (n =388)	Percentual (%)
Infecção gastrointestinal	19	4,9
Infecção sanguínea	24	6,2
Infecção cutânea	18	4,6
Infecção urinária	13	3,3
Infecção respiratória	09	2,3
Outras infecções	47	12,1
- Monilíase oral	24	6,2
-IRA	11	2,8
- IBO	04	1,0
- Conjuntivite	02	0,5
- IPC venoso	02	0,5
- ID torácica	02	0,5
- Uretrite	01	0,2
-Vaginite	01	0,2
<b>Total</b>	<b>130/388</b>	<b>33,5</b>

IRA = Infecção respiratória aguda; IBO = Infecção no local da biópsia; IPC = Infecção ponta de catéter; ID = Infecção de drenagem.

**Tabela 2** - Patógenos encontrados em diarreia nosocomial nos pacientes da hematologia, no HUWC, de novembro de 1991 a junho de 1993.

Patógenos isolados	Casos (n=19) % (n/total)	Controles (n=47) % (n/total)	Qui-quadrado calculado
<i>Rotavírus</i>	26,66 (4/15)	7,89 (3/38)	3,31
<i>Clostridium difficile</i> (Tox A)	18,75 (3/16)	5,26 (2/38)*	2,37
<i>Shigella flexneri</i>	5,55 (1/18)	0 (0/38)	2,16
<i>Cândida</i> > 5	16,66 (3/18)	7,89 (3/38)	0,33
Helmintos e protozoários	5,55 (1/18)**	10,53 (4/38)	0,75

Nota: \*Colite pseudomembranosa em um paciente identificado na necropsia. \*\* Foram encontrados: *Ancilostomídeos* (1), *Endolimax nana* (1), *Ascaris lumbricoides* (1), *Entamoeba histolytica* (2). Estatisticamente não-significante. Pacientes faziam uso de drogas protozoóticas e anti-helmínticas.

**Tabela 3** - Exposição a antibióticos em diarreia nosocomial nos pacientes da hematologia, no HUWC, de novembro de 1991 a junho de 1993.

Agente antimicrobiano	Caso (n = 19) Ocorrência Nº.	Controle (n= 33) Ocorrência Nº.	X <sup>2</sup> calculado	P* valor
Penicilinas	09	34	4,76**	0,0291
Aminoglicosídeos	21	24	1,80	0,1797
Metronidazol	15	20	0,52	0,4708
Cefalosporinas	21	17	5,44**	0,0197
Antibiótico profilático	18	23	0,84	0,3594

Nota: \*\* Estatisticamente significativa (p < 0,05). \* p - valor baseado no teste do qui-quadrado.

carbenicilina e amoxicilina) e **cefalosporinas** (nos casos: cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona; nos controles: cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, cefalexina). Além desses, foram usados: glicopeptídeos/lipopeptídeos, aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), metronidazol, quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina),

macrolídeo (eritromicina) somente nos casos, e lincosamidas somente controles.

A Tabela 3 evidencia que a análise estatística ao nível de significância de 5% [(X<sup>2</sup> combinado = 16,26 e X<sup>2</sup> total = 2,10); (X<sup>2</sup> heterogeneidade = X<sup>2</sup> combinado - X<sup>2</sup> total = 14,16); (X<sup>2</sup> tabelado (0,05;8) = 15,51)] revelou que o

grupo das **penicilinas** ( $X^2$  calculado = 4,76) e o grupo das **cefalosporinas** ( $X^2$  calculado = 5,44) foram, independentemente, associados com diarreia nosocomial.

Foram a óbito 21% (14/66) dos pacientes. A taxa de óbito nos casos foi de 31,57% (6/19) e nos controles 19,14% (9/47). Desses óbitos, quatro necropsias foram realizadas e uma colite pseudomembranosa (CPM) foi identificada em uma paciente que tinha permanecida assintomática para diarreia nosocomial, conforme os critérios definidos para o estudo caso-controle.

Essa paciente fazia parte de um grupo de três controles e um caso. Vale ressaltar que, nesse grupo de quatro pacientes, morreram o paciente Caso (citotoxina positiva para *C. difficile*), o controle B (não colheu amostra, mas CPM identificada em necropsia), o controle C (cultura positiva para *C. difficile*). O controle A foi negativo para *C. difficile* (cultura e citotoxina), recebendo alta após o período de oito dias de internamento, fato que não permitiu acompanhá-lo por mais tempo.

Em 2007, a taxa geral de infecção hospitalar (IH) no HUWC foi de 8,52% (critério NNIS), prevalecendo a infecção pulmonar (30%), seguida da sanguínea (25%), urinária (17%) e outras (19%), nas quais estão incluídas infecção de pele, diarreia nosocomial, cateter central (CVASC) e flebite.<sup>13</sup>

Somente na Hematologia, a taxa de infecção (critério NNIS) foi de 29% (78 infecções para 269 altas). Prevalecendo a infecção sanguínea (31,78%), seguida da urinária (25,08%), outras (20,73%), pulmonar (16,39%) e cirúrgica (6,02%), e os patógenos mais prevalentes, em 2007, causadores de infecção hospitalar (HUWC/UFC) por sítio de infecção foram:<sup>13</sup>

- Sanguínea – *Staphylococcus aureus*, seguido de *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*;

- Pulmonar – *Klebsiela pneumoniae*, seguida igualmente por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, seguida por *Acinetobacter sp.* e *Staphylococcus aureus*.

- Urinária – *Klebsiela pneumoniae*, seguida de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida sp.*

- Cirúrgica – *Escherichia coli*, seguida igualmente por *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiela pneumoniae*, seguida por *Staphylococcus aureus*.

- Outras – *Staphylococcus aureus*, seguida de *Klebsiela pneumoniae*, seguida igualmente por *Escherichia coli*, *Acinetobacter sp.* e *A. baumannii*.

É importante salientar que o critério NNIS não prioriza a busca ativa para diarreia nosocomial. Entretanto, foram identificados sete pacientes com diarreia nosocomial e cinco deles tiveram quadro clínico sugestivo de colite com fezes liquefeitas com ou sem dor abdominal e febre.<sup>14</sup>

## DISCUSSÃO

Poucos estudos sobre agentes etiológicos em diarreia nosocomial têm sido conduzidos, especialmente em áreas tropicais em desenvolvimento<sup>14</sup>. A frequência da diarreia infecciosa é desconhecida, pois a maioria dos casos não é documentada, nem são investigadas suas causas<sup>15</sup>, como vem acontecendo no hospital de nosso estudo. Entretanto, diarreia nosocomial é uma ocorrência bastante relevante em virtude do ônus financeiro que ocasiona para a Instituição hospitalar, podendo também acarretar piora do quadro clínico do paciente, que já se encontra debilitado em decorrência de sua doença de base, especialmente no caso de pacientes da Hematologia.

Pesquisa realizada no Canadá, em 1997, divulgou que a taxa de incidência de infecção por *C. difficile* variou de 3.8 a 9.5 casos por 10,000 paciente/dia, ou 3.4 a 8.4 casos por 1,000 admissões em cuidados intensivos hospitalares<sup>16</sup>.

Sabemos que doenças infecciosas em pacientes com deficiência em seus mecanismos de defesa imunológica são frequentemente severas, pois comumente se disseminam, requerem terapia prolongada e são recorrentes<sup>17</sup>. Isso torna os pacientes da Hematologia, em particular, vulneráveis ao risco de infecção por *C. difficile*, em virtude da exposição a antimicrobianos (importante fator de risco), que podem alterar a flora bacteriana do cólon intestinal, que fica à mercê de infecções oportunistas, e da terapia imunossupressora a que são submetidos, que pode eliminar a base celular da defesa imunológica (leucócitos) e suprimir a resistência contra microorganismos patogênicos. Junte-se a isso, o fato de a própria doença de base corroborar para afetar a condição clínica desses pacientes.

Dentro do meio ambiente hospitalar, organismos causadores de infecção nosocomial são, com frequência, resistentes aos antimicrobianos. A crescente ocorrência de bactérias resistentes a antibióticos tem sido considerada um assunto de grande importância, e são isoladas de pacientes na admissão<sup>18</sup>. Ressalte-se ainda que o patógeno adquirido no ambiente hospitalar, além de ocasionar danos ao paciente contaminado, poderá ser transmitido a outros do mesmo hospital, ou disseminar-se em outras instituições. Apesar desses importantes aspectos, ainda são poucos os estudos feitos em nosso meio para isolar o agente causal da diarreia nosocomial.

A incidência de infecção hospitalar em nosso estudo caso-controle, na população admitida à Hematologia/HUWC, foi de 33,5% (130/388) e a diarreia nosocomial variou de 6,9% para 4,9%, constituindo a segunda principal causa de infecção hospitalar, perdendo apenas para infecção da corrente sanguínea, principal causa de infecção, que variou de 6,9% a 6,2% no mesmo período. Somente nos pacientes que

adquiriram diarreia nosocomial a incidência foi de 29% (19/66), que pode ser considerada bastante elevada. A queda na variação da diarreia nosocomial pode evidenciar aumento de eficácia das medidas de controle de infecção hospitalar. A principal razão para um grande número de infecção da corrente sanguínea em pacientes da Hematologia foi o uso frequente de cateteres vasculares de curta e longa duração.

Um estudo caso-controle da diarreia nosocomial conduzido no México, de novembro de 1987 a setembro de 1988, mostrou que a taxa de risco para aquisição da diarreia nosocomial foi de 5,5% (115 episódios diarreicos para 2.098 altas)<sup>19</sup>. Isso representou 3,88 vezes a taxa de risco para a aquisição da diarreia no HUWC, que foi de 1,5% (242/16.510 altas), de julho de 1989 a fevereiro de 1993.<sup>20</sup>

De ordinário, o agente causal da diarreia nosocomial é um patógeno virulento, adquirido por transmissão cruzada entre pacientes ou veiculado pelas mãos da equipe hospitalar, embora fatores como idade e debilidade possam predispor o paciente à infecção.<sup>1</sup>

Os resultados do nosso estudo caso-controle mostraram elevada incidência da diarreia nosocomial, tendo como principal agente etiológico *Rotavirus*, seguido pelo *C. difficile* enterotoxigênico (toxina A) e *Shigella flexneri*.

*Rotavirus* é uma das mais comuns causas da diarreia durante a infância, podendo ser disseminado em enfermaria pediátrica a uma taxa de 15%<sup>21</sup>, mas é incomum causar infecção em adultos. O achado desse patógeno no presente estudo como agente etiológico da diarreia nosocomial pode significar alteração nos mecanismos de defesa imunológica dos pacientes sob exame.

*Clostridium difficile* é uma causa comum e crescente da diarreia nosocomial, e o emprego de antibióticos é considerado fator de risco potencial, como tem sido observado em recentes epidemias da doença associada a essa bactéria em países desenvolvidos. Esse patógeno está se tornando mais virulento, proporcionando a severidade da doença, falhas no tratamento e recidivas.<sup>22,23</sup>

Neste estudo, antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) foram fatores de risco potenciais associados com diarreia nosocomial e figuram entre os grupos de antimicrobianos mais comumente implicados na associação com enterocolite por *C. difficile*, conforme resultados obtidos em outros estudos.<sup>8,9,11</sup>

Pesquisa conduzida na Alemanha por Gifford e Kirkland<sup>11</sup>, em 2006, revelou que *C. difficile* foi a mais importante causa da diarreia no Setor de Hematologia e Oncologia, e pacientes casos com diarreia associada a antibiótico tinham recebido cefalosporinas três vezes mais do que seus controles e sete vezes mais imunossupressores.

No Japão, em 2004, 15 pacientes com câncer da ala de hematologia e pulmão foram diagnosticados com diarreia associada à *C. difficile*, 10 tinham linfoma de feição maligno, 12 deles haviam sido expostos a agentes antimicrobianos e 11 a quimioterápicos, antes do aparecimento da diarreia. A análise das toxinas revelou que toxina A de *C. difficile* foi negativa em 12 pacientes com infecção por *C. difficile* A- B+ e sugerem que o diagnóstico de *C. difficile* associado à diarreia deve ser feito por combinação de análise de toxina A em fezes, além da cultura dessa bactéria para detecção da toxina B.<sup>12</sup>

Em nosso estudo, somente foram realizados testes para detecção da toxina A. A detecção das duas toxinas (A e B) de *C. difficile* poderia ter levado a uma maior identificação da ocorrência da bactéria no presente estudo. A detecção de enterotoxina A de *C. difficile* foi notadamente mais elevada em amostras fecais de pacientes com diarreia nosocomial do que naqueles que não tiveram diarreia. Entretanto, entre os pacientes com toxina A positiva de *C. difficile*, alguns desenvolveram diarreia, mas outros não desenvolveram.

Ressalte-se que, nos pacientes com diarreia, notou-se uma correlação entre toxina A, a presença de leucócitos e de sangue oculto nas fezes, o que pode caracterizar um quadro inflamatório. Por outro lado, pacientes com toxina A positiva, mas sem diarreia, não apresentavam leucócitos nem sangue oculto nas fezes, o que pode caracterizar o estado de portador assintomático de *C. difficile*. Estudos mostram que leucócitos fecais são positivos em aproximadamente 50% dos casos da diarreia induzida por *C. difficile*.<sup>24,25</sup>

A definição de caso associado à infecção por *Clostridium difficile* deve incluir a presença de sintomas, usualmente diarreia, um teste positivo nas fezes para *Clostridium difficile* toxigênico ou para suas toxinas, ou a evidência de colite pseudomembranosa por colonoscopia.<sup>26</sup>

É possível que os pacientes deste estudo caso-controle, no HUWC, viessem a adquirir infecção por *C. difficile* por distúrbio na flora colônica, gerado pelo tratamento contínuo com antimicrobianos, com a consequente evolução da doença até óbito, sem a presença de sintomas. Por outro lado, um baixo título de toxina nas fezes não seria detectado pelo método ELISA. Estudos comprovam que, embora a especificidade do ensaio ELISA para detectar toxina A de *C. difficile* seja boa (80% a 90%), não detecta todos os casos de CPM. Se o título de toxina nas fezes for baixo, produz resultados falso-negativos.<sup>24</sup>

Essa hipótese encontra fundamento parcial no achado de CPM em uma paciente (assintomática) do estudo, identificada somente na necropsia. Pesquisas posteriores a esta confirmam o estado de transportador assintomático de *C. difficile*, o qual pode ser encontrado

na flora gastrintestinal normal e em adultos que tenham recebido terapia antimicrobiana<sup>9</sup>. De acordo com estudos anteriores, em pacientes leucopênicos que recebiam quimioterapia para câncer, a doença é frequentemente atípica e de progressão rápida. Sem diagnóstico inicial nem terapia, o prognóstico é péssimo.<sup>24</sup>

Estudos têm mostrado que a grande maioria dos pacientes com infecção por *Clostridium difficile* desencadeia a doença após a exposição a antimicrobianos. Há relatos de que 15% a 25% dos pacientes com colite pseudomembranosa desenvolveram diarreia após descontinuação do(s) antibiótico(s), e que todas as classes de antimicrobianos estão associadas com COM<sup>27</sup>. Tomando por base esse argumento, nossos pacientes poderiam ter tido alta ou irem a óbito sem interrupção de antimicrobianos e, conseqüentemente, sem apresentar diarreia nosocomial.

Estudos associam resultados positivos da doença induzida por *C. difficile* com o potencial do microorganismo em produzir toxina, embora em 70% a 80% dos casos a detecção da toxina de *C. difficile* apresente resultados negativos. Esse potencial, somado ao distúrbio na flora bacteriana no lúmen do cólon, à existência de uma fonte endógena ou exógena de *C. difficile* e à idade avançada formam os quatro componentes críticos para que ocorra a doença por *C. difficile*<sup>25</sup>, ou seja: a produção de toxina, distúrbio da flora bacteriana intestinal, uma fonte de contaminação e pacientes idosos.

Há evidência de que, seguindo a administração de antimicrobianos, a toxina B, não a toxina A, é essencial para a virulência da doença associada à *Clostridium difficile*. Isso representa importante mudança de paradigma, muito embora a importância dessa toxina no contexto da infecção não possa ser predita exclusivamente por estudos laboratoriais com toxinas purificadas. Isso reforça a importância de estudos do processo infeccioso natural da doença em humanos, para melhor compreensão do papel das toxinas A e B de *Clostridium difficile*.<sup>28</sup>

Embora a administração de antineoplásicos também seja associada à diarreia e à enterocolite<sup>12</sup>, no presente estudo não houve significância estatística dessa associação.

Levantamento divulgado acerca de internamentos na Hematologia/HUWC evidencia a diminuição da notificação dos casos da diarreia nosocomial<sup>13</sup>. Provavelmente, esse dado aponta a necessidade de investigação mais acurada dos casos da diarreia nosocomial, investigando-se as possíveis causas e o estudo dos agentes etiológicos causadores dessa infecção.

Em virtude do tamanho da amostra, provavelmente não foi possível detectar associação estatística significativa entre os enteropatógenos isolados e a ocorrência da diarreia nosocomial neste

estudo. Contudo, *C. difficile* deve ser suspeitado em pacientes que apresentarem diarreia nosocomial, principalmente os idosos, os debilitados por sua doença de base e que tenham recebido agentes antimicrobianos.<sup>10</sup>

Os resultados deste estudo mostraram elevada incidência da diarreia nosocomial nos pacientes da Hematologia, tendo como principal agente etiológico o *Rotavirus*, seguido pelo *Clostridium difficile* enterotoxigênico (toxina A) e *Shigella flexneri*. A infecção gastrintestinal constituiu a segunda principal infecção por sítio corporal, perdendo apenas para infecção da corrente sanguínea.

O uso de antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) foi fator de risco significativo para a ocorrência da diarreia nosocomial, figurando entre os grupos de antimicrobianos mais comumente implicados na associação com enterocolite por *C. difficile*, conforme evidências científicas.<sup>29,30,31</sup>

Enterites associadas ao *Clostridium difficile* frequentemente têm um fulminante curso clínico, com alta probabilidade de cirurgia e progressão letal, com uma taxa de mortalidade de 36,6%. O reconhecimento precoce dessa condição com risco de vida, a elucidação diagnóstica e a instituição de estratégias específicas de controle e intervenção cirúrgica no momento apropriado são fundamentais para favorecer a sobrevida do paciente. O diagnóstico é feito através da detecção da toxina A ou B em fezes. O teste diagnóstico também deve incluir endoscopia de intestino delgado em pacientes com suspeita de infecção por *Clostridium difficile* (ICD), particularmente, aqueles com história de colectomia.<sup>32</sup>

O diagnóstico da diarreia e colite no HUWC é limitado, por não estar embasado na coprocultura nem em pesquisa de toxinas nas fezes, mas somente em critérios clínicos, ou seja, o aparecimento de fezes liquefeitas, com ou sem dor abdominal e febre<sup>13</sup>. Portanto, maior atenção deve ser dispensada aos casos da doença diarreica na rotina hospitalar, incluindo a realização de coproculturas para determinação do organismo infectante. Ressalte-se a importância de educar os cuidadores e as famílias dos pacientes acerca das práticas de controle de infecção hospitalar, aumentar medidas de higiene, como a descontaminação do ambiente com hipoclorito, e, principalmente, realizar apropriada lavagem das mãos antes e após o contato com cada paciente.<sup>14,21,33,34,35</sup>

Para controlar a disseminação da infecção hospitalar causada por enteropatógenos como *Clostridium difficile* e *Shigella flexneri*, muitas estratégias têm sido sugeridas, como reduzir as chances de infecção cruzada, descontaminar o ambiente com hipoclorito, identificar e isolar pacientes colonizados e infectados dos susceptíveis, judiciosa administração de antibióticos em pacientes hospitalizados, levando-se em consideração, que a antibioticoterapia específica

reduz a severidade e a duração da doença e pode erradicar o organismo infectante do ambiente fecal.

1,14,17,21,33,34,36

Portanto, a redução dos fatores de risco da diarreia nosocomial poderia ser propiciada por adequadas medidas de controle local do uso de antibióticos, sabendo-se que beta-lactâmicos são importantes fatores de risco para infecção por *Clostridium difficile* e, *Shigella flexneri*, conforme demonstrou nosso estudo, pela elevada resistência à ampicilina, trimetoprima - sulfametoxazol, estreptomomicina, cloranfenicol e tetraciclina.<sup>37</sup>

## REFERÊNCIAS

- DUPONT, H. L.; RIBNER, B. S. Infectious gastroenteritis. In: BENNETT, J. V.; BRACMAN, P. S. **Hospital infections**. Boston: Little Brown, 1992. p. 641-658.
- GARNER, J. S. et al. CDC definitions for nosocomial infections. **Am. J. Infect. Control.**, St. Louis, v. 16, n. 3, p. 128-140, 1998.
- ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS E CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR - APECIH. **Infecções hospitalares no Brasil: uma medida da sua magnitude nos anos 1990 e comparação com os índices europeus**. Disponível em: <[http://www.apciah.org.br/infecções\\_hospitalares.htm](http://www.apciah.org.br/infecções_hospitalares.htm)>. Acesso em: 12 mar. 2008.
- LIMA, N. L. et al. A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a risk factor for nosocomial infection. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 16, p. 948-952, 1990.
- WANKE, C. A.; LIMA, A. A. M.; GUERRANT, R. L. Infectious diarrhea in tropical and subtropical regions. **Baillieres Clin. Gastroenterol.**, London, v. 1, n. 2, p. 335-339, 1987.
- BRACHMAN, P. S. Nosocomial infections surveillance. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, New Jersey, v. 14, n. 4, p. 195-196, 1993.
- GUERRANT, R. L.; BOBAK, D. A. Bacterial and protozoal gastroenteritis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 325, n. 5, p. 327-340, 1991.
- MANIAN, F. A. et al. Is it *Clostridium difficile* infection or something else? A case control study of 352 hospitalized patients with new-onset diarrhea. **South. Med. J.**, Birmingham, v. 100, n. 8, p. 782-786, 2007.
- MOHAN, S. S. et al. Lack of value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* toxin 2007. **Am. J. Med.**, New York, v. 119, n. 4, p. 356-358, 2007.
- BOUZA, E.; MUÑOZ, P.; ALONSO, R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *clostridium difficile*. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 11, p. 57-64, 2005. Suppl. 4
- GIFFORD, A. H.; KIRKLAND, K. B. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 25, n. 12, p. 751-755, 2006.
- SATO, H. et al. A nosocomial outbreak of diarrhea caused by toxin A-negative, toxin-B positive *Clostridium difficile* in a cancer center hospital. **Kansenshogaku Zasshi.**, Tokyo, v. 78, n. 4, p. 312-319, 2004.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Hospital Universitário Walter Cantídio. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH. **Informações 2008**. Fortaleza, 2008.
- LIMA, A. A. M. et al. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, cloranfenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in Northeast Brazil during the period 1988-1993. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 39, n. 1, p. 256-259, 1995.
- DUPONT, H. L. Nosocomial salmonellosis and shigellosis. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, New Jersey, v. 12, n. 12, p. 707-709, 1991.
- POUTANEN, S. M.; SIMOR, A. E. *Clostridium difficile*- associated diarrhea in adults. **CMAJ.**, Ottawa, v. 171, n. 1, p. 51-58, 2004.
- PICKERING, L. K. Therapy for acute infectious diarrhea in children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 118, n. 4 pt. 2, p. 118-127, 1991.
- MCGOWAN, J. E. Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 5, n. 5, p. 1033-1048, 1983.
- ZAIDI, M. et al. Hospital-Acquired diarrhoea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, New Jersey, v. 12, n. 6, p. 349-355, 1991.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Hospital Universitário Walter Cantídio. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH. **Informações 1993**. Fortaleza, 1993.
- KORDIDARIAN, R.; KELISHADI, R.; ARJMANDFAR, Y. Nosocomial Infection due to rotavirus in infants in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran. **J. Health Popul. Nutr.**, Dhaka, v. 25, n. 2, p. 231-235, 2007.
- PAKYZ, A. A case of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. **Consult. Pharm.**, Arlington, v. 22, n. 3, p. 249-253, 2007.
- RICCIARDI, R. et al. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. **Arch Surg.**, Chicago, v. 142, n. 7, p. 624-631, 2007.
- FEKETY, R.; SHAH, A. B. Epidemiology of antibiotic-associated colitis: isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. **Am. J. Med.**, New York, v. 70, p. 906-908, 1981.
- BARTLETT, J. G. *Clostridium difficile*: clinical considerations. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 12, p. 243-251, 1990. Suppl. 2
- COHEN, S. H. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). **Control. Hosp. Epidemiol.**, Chicago, v. 31, n. 5, p. 431-455, 2010.
- SILVA Jr., J. Update on pseudomembranous colitis. **West. J. Med.**, San Francisco, v. 151, p. 644-648, 1989.
- LYRAS, D. et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. **Nature**, London, v. 458, n. 7242, p. 1176-1179, 2009.
- LOO, V. G. et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 353, n. 23, p. 2442-2449, Dec. 2005.
- BARTLETT, J. G.; GORBACH, S. L. Anaerobic infections of the head and neck Otolaryngologic. **Clinics of North America**, v. 9, p. 655-678, 1976. BARTLETT, 1976.
- BARTLETT, J. G. *Clostridium difficile*: pseudomembranous colitis and antibiotic associated diarrhea. In: GORBACH BLACWELL. **Infectious diarrhea**. Chicago: Scientific Publications, 1986, cap. 10, p. 157 - 177. BARTLETT, 1986.
- HOLMER, C. et al. *Clostridium difficile* infection of the small bowel - two case reports with a literature survey. **Int. J. Colorectal Dis.**, Berlin, v. 26, p. 245-251, 2011
- LIMA, A. A. M.; LIMA, N. L. Epidemiology, therapy and prevention of infection with *Shigella* organisms and *Clostridium difficile*. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, London, v. 6, p. 63-71, 1993.
- MCFARLAND, L. V. et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 320, n. 4, p. 204-210, 1989.
- WEINSTEIN, R. A.; KABINS, S. A. Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. **Am. J. Med.**, New York, v. 70, n. 2, p. 449-454, 1981.
- THIBAUT, A.; MILLER, M. A.; GAESE, C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*- associated diarrhea during a hospital outbreak. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, Chicago, v. 12, n. 6, p. 345-348, 1991.
- MESQUITA, A. M. R. C.; LIMA, N. L.; LIMA, A. A. M. Avaliação da susceptibilidade e resistência antimicrobiana de cepas de *Shigella* spp. Isoladas de pacientes com diarreia nosocomial. **R. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 8, n. 3, p. 292-300, 2009.