

Fármacos que podem provocar a doença diarreica

Drugs that can cause diarrheal disease

Kathucia Franco Ferreira dos Santos¹
Fabrícia Aparecida de Lima Alves²
Sílvia Maria Fraga Piovacari³
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira⁴
Fernando José de Nóbrega⁵

Unitermos:

Nutrição Enteral. Diarreia. Quimioterápicos. Antibacterianos. Preparações Farmacêuticas.

Keywords:

Enteral nutrition. Diarrhea. Chemotherapy. Anti-Bacterial Agents. Pharmaceutical Preparations.

Endereço para correspondência:

Kathucia Franco Ferreira dos Santos
Av. Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 06651-901.
E-mail: kathucia@einstein.br

Submissão:

25 de agosto de 2014

Aceito para publicação:

28 de setembro de 2014

RESUMO

Introdução: A doença diarreica é caracterizada pela presença de três ou mais evacuações líquidas ou semilíquidas no período de 24 horas. Em adultos hospitalizados, essa incidência é descrita entre 5% a 70% dos pacientes. Dentre os principais fatores encontrados estão uso prolongado de antibioticoterapia, uso indiscriminado de antimicrobianos e administração de medicações hipertônicas compostas de magnésio ou sorbitol. O objetivo deste estudo foi analisar a terapêutica medicamentosa relacionada à diarreia em pacientes hospitalizados em uso de terapia nutricional enteral. **Método:** Revisão bibliográfica nas bases de dados Lilacs, PubMed/Medline, SciELO, Up to Date e Micromedex. **Conclusões:** A terapia nutricional não deve ser considerada a principal causa da doença diarreica em pacientes graves hospitalizados. Vários fármacos podem ocasionar doença diarreica por múltiplos mecanismos: má absorção de carboidratos, colonização por patógenos, toxicidade da mucosa intestinal e efeito osmótico da substância ativa.

ABSTRACT

Introduction: Diarrheal disease is characterized by the presence of three or more liquid or semi-liquid stools in 24 hours. In adults hospitalized this incidence is reported between 5%-70% of patients. Among the main factors was found prolonged use of antibiotics, the indiscriminate use of antibiotics and the administration of medications hypertonic composed of magnesium or sorbitol. The purpose of this study was to analyze the therapeutic drug-related diarrhea in hospitalized patients receiving enteral nutritional therapy. **Methods:** Literature review in Lilacs, PubMed/Medline, SciELO, Up to Date and Micromedex data. **Conclusions:** Nutritional therapy should not be considered the main cause of severe diarrheal disease in hospitalized patients. Several drugs can cause diarrheal disease by multiple mechanisms: carbohydrate malabsorption, colonization by pathogens, intestinal mucosal toxicity and osmotic effect of the active substance.

1. Nutricionista. Especialista em Nutrição e Nefrologia pelo Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Nutricionista responsável pela unidade semi-intensiva de adultos no Hospital Israelita Albert Einstein, pós-graduada em Nutrição nas Doenças Crônicas Degenerativas pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, Pós-graduada em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal de São Paulo, Especialista em Nutrição Clínica pela Associação Brasileira de Nutrição, Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, São Paulo, SP, Brasil.
2. Farmacêutica responsável pela unidade semi-intensiva de adultos no Hospital Israelita Albert Einstein, pós-graduada em Farmácia Clínica pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
3. Coordenadora de Nutrição Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, Especialista em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo, Especialista em Nutrição Clínica pela Associação Brasileira de Nutrição, Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, São Paulo, SP, Brasil.
4. Chefe do Setor de Terapia Nutricional da Disciplina de Nutrologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa de Nutrição Humana, Orientador da Pós-Graduação da Universidade Federal de São Paulo, Professor do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Caracteriza-se como doença diarreica a presença acima de três episódios de evacuações líquidas ou semi-líquidas no período de 24 horas¹. As características e a frequência das evacuações oferecem informações clínicas importantes sobre o adequado funcionamento do aparelho digestório, aceitação da dieta e efeitos adversos do uso de medicamentos^{2,3}.

A incidência da doença diarreica em adultos hospitalizados é descrita entre 5% a 70%⁴. Essa variabilidade está associada às diferentes definições adotadas para diagnosticar diarreia³. A prevalência de diarreia nosocomial varia entre 8% e 21% dos pacientes^{5,6}.

Na presença de doença diarreica durante uso de dieta enteral, deve-se atentar para composição e osmolaridade da dieta, a forma e velocidade de infusão, posição da sonda, e presença de lactose na formulação³. As infecções gastrointestinais são as principais causas da diarreia aguda, e estão associadas à contaminação da dieta enteral ou à modificação da flora intestinal.

Dentre as causas identificáveis destacam-se: medicações prescritas, tempo prolongado de antibioticoterapia, nutrição enteral e intolerância à fórmula (osmolaridade, concentração de lípidos e presença de lactose), infecções, fecalomas, isquemia, fístula intestinal, sepse, hipoalbuminemia e desnutrição prévia⁷.

O uso indiscriminado dos antimicrobianos é fator predisponente de diarreia nosocomial. Os antibióticos reduzem a flora bacteriana normal, favorecendo o crescimento de bactérias frequentemente associadas às infecções⁸ com aumento de duas vezes⁹ até quatro vezes¹⁰ para risco de diarreia.

A colonização e infecção intestinal por *Clostridium difficile* é responsável por 15% a 20% dos antibióticos associados à diarreia e colonização de colon, sendo comum em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) com uso de antibioticoterapia múltipla por períodos prolongados^{11,12}.

Muitas medicações podem causar doença diarreica tanto por sua hipertonidade quanto seu efeito laxativo direto pela presença de substâncias como magnésio e sorbitol. A diluição também pode propiciar diarreia, principalmente se a via de administração for enteral, assim como alta osmolaridade da medicação.

Devido à alta prevalência de pacientes que apresentam alterações da consistência e aumento da frequência das evacuações, o objetivo deste estudo foi analisar a terapêutica medicamentosa relacionada à diarreia nos pacientes hospitalizados em terapia nutricional enteral.

MÉTODO

O estudo consiste em revisão bibliográfica por meio de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Lilacs, PubMed/Medline, SciELO, Up to Date e Micromedex. Para tanto, foram utilizadas as palavras chave: nutrição enteral; diarreia; efeitos adversos; terapia medicamentosa e quimioterapia. Os periódicos utilizados foram restritos ao período de 1985 a 2010, utilizando-se publicações nos idiomas português, inglês e espanhol.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia envolvida na diarreia secundária ao uso de medicamentos não é completamente conhecida. Alguns estudos clínicos avaliaram a ocorrência de diarreia associada ao uso de fármacos como antibióticos¹³, antineoplásicos¹⁴ e antiácidos². Os antibióticos podem reduzir substancialmente a concentração de microrganismos usualmente presentes na flora intestinal, facilitando infecções oportunistas. A diminuição na absorção de carboidratos ocasiona a diarreia osmótica¹⁵ e reduz a taxa de metabolização de ácidos biliares que em excesso irritam a mucosa intestinal, exercendo efeito secretório¹⁶.

A presença de doença diarreica na vigência de uso de medicamentos foi pesquisada no Micromedex e Up to Date. Os dados encontrados foram consolidados na Tabela 1, que contém a prevalência das doenças diarreicas com o uso de medicamentos de acordo com a classe farmacológica. Consideraram-se apenas os medicamentos associados à doença diarreica com prevalência acima de 1%, para facilitar a consulta da equipe multidisciplinar e serão discutidas as classes com maior incidência descritas na literatura.

Antibióticos

McFarland¹⁷ verificou que os pacientes apresentavam associação entre diarreia e presença de infecção em diferentes sítios anatômicos. Porém não foram avaliadas outras variáveis que pudessem influenciar no desenvolvimento do processo diarreico como o efeito independente ao uso de antibióticos, perfil clínico do paciente e comprometimento da imunidade. A fisiopatologia que justifica a diarreia por antibióticos consiste na redução da concentração de bactérias anaeróbias normalmente presentes no intestino e diminuição da absorção dos carboidratos, acarretando diarreia osmótica¹⁶.

Os antibióticos podem ocasionar diarreia por diversos mecanismos, pelo aumento da motilidade e redução da fermentação de carboidratos intraluminais, ocasionando diarreia osmótica, usualmente conduzida à diarreia leve e autolimitada^{18,19}.

Borges et al.²⁰ verificaram que o principal fator de risco na análise multivariada associada à ocorrência da doença

Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Analgésico narcótico	
Fentanila ¹	3 a 10
Morfina ¹	5 a 10
Analgésico, antipirético, anti-inflamatório não hormonal	
Cetoprofeno ¹	3 a 9
Cetorolaco trometamina ¹	7
Diclofenaco potássico ¹	3 a 9
Diclofenaco sódico ¹	3 a 9
Indometacina ¹	1 a 3
Mesalazina ¹	≥ 8
Naproxeno ¹	≤ 3
Tenoxicam ¹	7 a 17
Anestésico venoso não-opioide	
Propofol ¹	≤ 1
Anestésico venoso opioide	
Fentanila ¹	3 a 10
Ansiolítico/hipnótico	
Alprazolam ²	1 a 10
Diazepam ¹	4
Zolpidem ¹	1 a 3
Antiagregante plaquetário	
Clopidogrel ¹	4,5
Ticlopidina ²	13
Antianginoso	
Atenolol ¹	3
Isossorbida - mononitrato ¹	≤ 5
Antiarrítmico	
Carvedilol ¹	1 a 12
Nadolol ²	1 a 10
Propafenona ¹	1 a 3
Quinidina ²	35
Sotalol ¹	7
Verapamil ¹	2
Antibiótico	
Aminoglicosídeo	
Neomicina ¹	≥ 10
Cefalosporina 1ª geração	
Cefadroxila ¹	1 a 10
Cefalosporina 2ª geração	
Cefoxitina ²	1 a 10
Cefuroxima ²	4 a 11
Cefalosporina 3ª geração	
Cefotaxima ¹	1 a 10
Ceftazidima ¹	≤ 2
Ceftriaxona ¹	2,7 (adultos) 5,6 (crianças)
Cefalosporina 4ª geração	
Cefepima ¹	0,1 a 3

Cont. Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Antibiótico	
Macrolídeo	
Azitromicina ¹	4,3 a 12
Clarithromicina ¹	3
Penicilina	
Ácido clavulânico + amoxicilina ¹	2,9 a 14,5
Ampicilina ¹	5
Piperacilina sódica + tazobactam ¹	4,4 a 20
Sulbactam + ampicilina ¹	3
Anti-inflamatório hormonal	
Budesonida ¹	4 a 10
Antiparkinsoniano	
Amantadina ¹	1 a 5
Bromocriptina ¹	3
Selegilina ¹	9
Antiviral	
Aciclovir ¹	2,4 a 3,2
Efavirenz ¹	3 a 39
Foscarnet ¹	30
Ganciclovir ¹	41 a 48
Lamivudina ¹	18 (adultos) 8 (crianças)
Lamivudina + zidovudina ¹	18
Oseltamivir ¹	1 a 3
Ribavirina ¹	10 a 22
Valaciclovir ¹	5
Valganciclovir cloridrato ¹	16 a 41
Broncodilatador	
Bamifilina ¹	100,8
Formoterol ¹	4,9
Ertapenem sódico ¹	9,2 a 11,7
Meropenem ¹	5
Imipenem + cilastatina ¹	1 a 2 (adultos) 3 a 4 (crianças)
Disfunção vesicoesfincteriana	
Oxibutinina ¹	3,2
Diuréticos	
Amilorida + hidroclorotiazida ¹	≤ 3
Enzima digestiva	
Pancrelipase ¹	≥ 10
Hemostático	
Octreotida ²	34 a 61
Hiperplasia benigna da próstata	
Tamsulosina ¹	4 a 6
Hipoglicemiante	
Clorpropamida ¹	≤ 2
Gliclazida ¹	2 a 3
Glimepirida ¹	≤ 1
Glipizida ¹	1,4 a 5,4
Metformina ¹	30
Repaglinida ¹	4 a 5

Cont. Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Hipolipidêmico	
Atorvastatina ²	5 a 14
Ezetimiba ¹	2,5 a 4,1
Ezetimiba + sinvastatina ¹	2,8
Sinvastatina ¹	3
Hormônio hipotalâmico	
Buserelina ¹	1
Imunossupressor	
Azatioprina ¹	≤ 1
Ciclosporina ¹	3 a 13
	31 a 36,1 (transplantados renais)
Micofenolato ¹	45,3 (transpl. Coronarianos)
	51,3 (transplantados hepáticos)
Sirolimus ¹	25 a 35
Tacrolimus ¹	25 a 72
Quimioterápicos	
Temozolomida ²	10 a 16
Temsirolimus ²	27
Topotecano ¹	6 a 32
Trastuzumab ¹	7 a 37
Tretionina ¹	23
Vinorelbina ¹	≤ 20
Zolendronato ¹	5,6 a 24
Quinolona	
Ciprofloxacina ¹	1,6 a 4,8
Levofloxacina ¹	5
Moxifloxacina ¹	5
Redutor da acidez gástrica	
Esomeprazol ¹	1 a 9,2
Hidróxido de magnésio ¹	36 a 46 (560mmol/d)
	66 a 76 (1000mmol/d)
Omeprazol ¹	4
Pantoprazol ¹	4
Rabeprazol ¹	3,6
Sucralfato ¹	0,2 a 0,4
Relaxante muscular	
Ciclobenzaprina ¹	1 a 3
Tizanidina ¹	1
Suplemento mineral	
Carbonato de cálcio + colecalciferol ¹	1,4 a 3,1
Ferro quelato glicinato ¹	2
Hidróxido ferroso ¹	35
Terapêutica para alzheimer	
Donepezil ¹	5 a 15
Memantina ¹	2 a 5
Rivastigmina ²	5 a 19
Galantamina ²	6 a 12
Vasodilatador cerebral	
Cilostazol	12 a 19

Cont. Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Anticoagulante	
Enoxaparina sódica ¹	2,2
Anticonvulsivante	
Ácido valproico ¹	12 a 23
Gabapentina ¹	6
Lamotrigina ¹	6 a 11 (efeito imediato)
	5 (Efeito prolongado)
Oxcarbazepina ¹	5 a 7
Topiramato ¹	2
Valproato sódico ²	7 a 23
Vigabatrina ¹	7 a 16
Antidepressivo	
Citalopram ¹	8
Clomipramina ¹	13
Duloxetine ¹	9
Escitalopram ²	6 a 14
Fluoxetina ²	8 a 18
Mirtazapina ¹	≤ 1
Paroxetina ¹	≥ 18
Sertralina ²	≥ 10
Trazodona ¹	≥ 9
Venlafaxina ¹	8
Antídoto	
Acetilcisteína ¹	43,5
Deferasirox ¹	11,8 a 19,7
Digoxina imune fab ¹	4
Sugamadex ¹	2,7
Antiemético/procinético	
Aprepitante ¹	5,5 a 10,3
Granisetrona ¹	1 a 9
Ondansetrona ¹	3,7
Naproxeno ¹	≤ 3
Antifúngico	
Anfotericina b ¹	≤ 10
Anfotericina b lipossomal ¹	10,5 a 30,3
Anidulafungina ¹	3,1
Caspofungina ¹	6 a 27
Fluconazol ¹	2 a 3
Voriconazol ¹	≤ 2
Antigotoso	
Alopurinol ¹	≤ 1
Colchicina ¹	80
Anti-hipertensivo	
Amilodipina ¹	≤ 1
Atenolol ¹	3
Carvedilol ¹	1 a 2
Fentolamina ¹	≤ 3
Lisinopril ¹	3 a 4

Cont. Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Anti-hipertensivo	
Losartan ²	2 (hipertenso) 15 (Diabético nefropata)
Metoprolol ¹	5
Pindolol ¹	2
Valsartan ¹	5
Antimicrobiano - miscelânea	
Linezolida ¹	2,8 a 11
Tigeciclina ¹	12
Inibidor do catabolismo ósseo	
Ácido zoledrônico ¹	5,2 a 24
Alendronato dissódico ¹	0,3 a 3,1
Miscelânea-outros	
Ácido ursodesoxicólico ¹	25,2 a 27,1
Naftidrofurila ¹	5 a 10
Sildenafil ¹	3 a 9
Mucolítico	
Acetilcisteína ¹	43,5
Neuroléptico	
Olanzapina ¹	2 a 7
Risperidona ¹	≥ 5
Prevenção de parto prematuro	
Progesterona micronizada ¹	5 a 8
Prostaglandinas	
Alprostadil (pge) ²	1 a 10
Dinoprostona ¹	40
Misoprostol ¹	13 a 40
Quimioterápicos	
Alemtuzumabe ¹	5 a 10
Asparaginase ¹	1
Bevacizumabe ¹	≤ 34
Bicalutamida ¹	12
Bleomicina ¹	24 a 57
Bortezomibe ¹	24 a 57
Busulfano ¹	84
Capecitabina ¹	47 a 67
Carboplatina ¹	6
Cetuximabe ¹	19 a 39
Ciclofosfamida ¹	≤ 10
Cladribina ¹	10
Daunorrubicina ¹	1 a 10
Docetaxel ¹	32,8 a 42,6
Epírrubicina ¹	7 a 25
Erlotinibe ¹	20,3 a 54
Etoposido ¹	1 a 13
Everolimus ²	14 a 50

Cont. Tabela 1 – Prevalência (%) de doença diarreica com uso de medicamentos, classificados de acordo com ação farmacológica.

Fármacos	Prevalência (%)
Quimioterápicos	
Fludarabina ¹	5 a 15
Fulvestranto ¹	12,3
Gemcitabina ²	19 a 30
Idarrubicina ¹	9 a 22
Imatinibe ¹	3 a 58,2
Irinotecano ²	83 a 88 (tardia) 43 a 51 (rápida)
Metotrexato ¹	1 a 3
Metronidazol ²	4
Mitoxantrona ¹	14 a 47
Oxaliplatina ²	46 (Monoterapia) 76 (Terapias complementares)
Paclitaxel ²	16 a 90
Raltitrexede ¹	11 a 26
Rasburicase ¹	≤ 20
Rituximabe ¹	10 a 17
Sorafenibe ¹	43 a 68
Sunitinibe ²	40 a 66

¹ Micromedex healthcare² Up to date

de diarreia nosocomial na UTI foi a variável de duração da antibioticoterapia ($P = 0,000$) e o número de antimicrobianos utilizados ($P = 0,000$). Pode-se prever que um dia a mais de antibioticoterapia eleva em 16% o risco de ocorrência de diarreia, enquanto a inclusão adicional de um antibiótico a determinado esquema antimicrobiano aumenta esse risco em 65%.

Algumas vezes, em outro espectro de gravidade, colite por *Clostridium difficile* pode surgir decorrente de grave distúrbio do equilíbrio da flora intestinal desencadeado pelo tratamento com antimicrobianos de amplo espectro. Atualmente, reconhece-se esse patógeno como a principal causa infecciosa de diarreia nosocomial¹⁷.

Os estudos apresentam comparações em grupos específicos de pacientes com diarreia por *Clostridium difficile*. A generalização desses resultados não é possível porque as comparações são restritas a grupos específicos de pacientes¹³, que apresentam diarreia por *Clostridium difficile*²¹ e outros fatores não foram considerados²². Contrariando resultados anteriores, 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 diarreia²³. Bartlett¹⁶ afirma que a presença da doença diarreica associada a antibióticos tem como causa em 10% a 20% a infecção por *Clostridium difficile*.

Esses achados restringem-se a casos de diarreia vinculados unicamente a essa bactéria, não podendo generalizar para qualquer diarreia hospitalar. Estudos identificaram a presença de infecção por *Clostridium difficile* em 17% dos pacientes que utilizaram apenas um antibiótico²⁴, em 57% quando mais de um antibiótico foi empregado²⁵, 64% e 65% quando dois ou mais antibióticos foram prescritos^{24,25}.

Trabal et al.²⁶ analisaram que o consumo de antibióticos nos pacientes em uso de dieta enteral foi significativamente maior no desenvolvimento da doença diarreica ($p = 0,017$), e a combinação de dois ou mais antibióticos estava relacionada à maior incidência, sem associação ao número de dias em monoterapia ($p = 0,04$). Ao analisar os dados por grupos de antibióticos, apenas a consumo dos aminoglicosídeos, piperacilina-tazobactam, clindamicina, metronidazol demonstrou significativa relação com maior prevalência de diarreia. Bartlett¹⁶ encontrou significativa associação entre o uso de antibióticos e ocorrência de diarreia ($p = 0,001$). Quando os antibióticos foram analisados separadamente, associação positiva foi encontrada entre diarreia nosocomial e a utilização de ceftriaxona ($p = 0,001$).

McFarland²⁴ relatou que 40% dos pacientes tratados em UTI por cefalosporinas desenvolveu diarreia nosocomial. O uso de cefalosporinas aumenta o risco para doença diarreica em 3,6 vezes quando comparado às penicilinas⁹ e 4 vezes comparado à clindamicina¹⁰. Schwaber et al.²⁷ encontraram associação significativa entre *Clostridium difficile* e uso de terceira geração cefalosporinas ($p = 0,02$). O número de antibióticos utilizados também influencia a ocorrência da doença diarreica associada com *Clostridium difficile*.

A doença diarreica é também descrita como efeito adverso da administração oral e parenteral de macrolídeos, em especial a eritromicina^{28,29}. O mecanismo estaria relacionado ao fato desse fármaco atuar como procinético, aumentando a velocidade de esvaziamento gástrico e acelerando o trânsito intestinal, como metoclopramida e cisaprida³⁰.

Agentes Quimioterápicos

A mucosite intestinal induzida por quimioterápicos consiste na translocação bacteriana, na hipoproliferação celular com atrofia das vilosidades e aprofundamento das criptas com disfunção absorptiva, causando alteração na secreção de eletrólitos Na^+ e K^+ , inflamação, lesão e ulceração acarretando a doença diarreica³¹⁻³⁴.

Os agentes quimioterápicos ao gerarem dano à mucosa intestinal provocam resposta inflamatória local, podendo facilitar infecções oportunistas. Razão pela qual a doença diarreica é considerada sinal de toxicidade de esquemas quimioterápicos, sendo efeito comum ao uso de fluorouracil e irinotecano^{14,35}. A frequência da doença diarreica foi descrita

em 50% a 80% dos tratamentos quimioterápicos e em 50% dos tratamentos radioterápicos (pélvicos ou abdominais), apresentando maior incidência quando as terapias foram associadas^{14,36}.

Outros autores relataram doença diarreica com o uso dos quimioterápicos: sorafenibe e sunitinibe (30 a 50%³⁷⁻³⁹), imatinibe (30%⁴⁰), everolimus e temsirolimus (40%⁴¹⁻⁴³). O uso semanal de fluoropirimidines combinado com leucovorina foi relatado em até 50% dos pacientes com doença diarreica⁴⁴.

Prevê-se que 20% a 45% de todos pacientes em quimioterapia apresente doença diarreica grave durante o seu tratamento^{45,46}. A doença diarreica pode causar depleção de fluidos e eletrólitos, desnutrição, desidratação e hospitalização, podendo ocorrer comprometimento cardiovascular e mortalidade⁴⁶⁻⁴⁸. Além disso, a doença diarreica pode interferir ou impedir o tratamento quimioterápico, fazendo com que as reduções na dosagem ou os atrasos possam ter impacto na sobrevida^{49,50}.

Pró-cinéticos

Os medicamentos procinéticos são empregados em pacientes críticos em nutrição enteral devido à combinação de fatores que diminuem o esvaziamento gástrico. Nguyen et al.⁵¹ relatam que os pacientes tratados com procinéticos podem desenvolver doença diarreica com maior risco. A suspensão do tratamento com procinéticos e a limitação de seu uso em casos de intolerância gástrica à dieta são medidas que devem ser considerada em todos os pacientes com doença diarreica.

Laxantes

Indivíduos debilitados, com pouca mobilidade, podem apresentar irregularidade dos movimentos intestinais com dificuldade para evacuar e o uso de laxantes passa a ser comum no contexto hospitalar⁵². Laxantes de ação estimulante, como bisacodil e fenolftaleína, promovem o acúmulo de água e eletrólitos no cólon por efeito secretório. Laxantes osmóticos, como 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 osmótico, o aumento do volume do conteúdo fecal aciona o reflexo de peristaltismo, promovendo a evacuação⁵³. Quanto maior a dose, maior a velocidade do trânsito intestinal⁵⁴. Agentes lubrificantes, como óleo mineral, não estimulam o peristaltismo diretamente, mas facilitam os movimentos intestinais e as evacuações, sendo pouco provável a ocorrência de doença diarreica⁵³. Seu uso, no entanto, é menos recomendável em pacientes com doenças neurológicas, dado o risco de broncopneumonia aspirativa⁵⁵.

Inibidores de bomba de próton

O uso de inibidores da bomba de prótons para tratar refluxo gastroesofágico secundário ao uso da sonda nasogástrica diminui a acidez gástrica, predispondo a infecções oportunistas no trato gastrointestinal por colonização^{56,57}. O risco da doença diarreica associada ao *Clostridium difficile* foi duas vezes maior comparado aos pacientes não expostos a antiácidos². Chang & Nelson¹⁰ documentaram ocorrência de doença diarreica nosocomial associada ao *Clostridium difficile*, incluindo antibioticoterapia atual ou recente concomitante com inibidor de bomba de prótons.

Outros medicamentos

A administração de medicamentos sob a forma de xarope pode ser responsável por quase 50% dos episódios de doença diarreica devido ao uso de sorbitol contido nas preparações⁵⁸. As medicações como hidroxyzina, amantadina, doxiciclina, isoniazida, norriptilina, pseudoefedrina, cimetidina, acetaminifeno, furosemida, codeína, indometacina e metoclopramida, que utilizam como veículo o sorbitol, podem ocasionar diarreia mesmo em quantidades baixas. O magnésio, assim como o sorbitol, está presente na composição em vários fármacos, como metoclopramida, methotrexate, penicilamina, procainamida, nemonicina, quinidina e teofilina. O antiácido hidróxido de magnésio exerce propriedades laxativas por efeito osmótico⁵⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia nutricional enteral não dever ser considerada a principal causa da doença diarreica em pacientes graves hospitalizados por períodos prolongados. Vários fármacos podem acarretar doença diarreica por múltiplos mecanismos: má absorção de carboidratos, colonização por patógenos, toxicidade da mucosa intestinal e efeito osmótico da substância ativa. Em vista do exposto, o profissional da saúde deve conhecer os múltiplos fatores causadores da doença diarreica em pacientes graves.

REFERÊNCIAS

- Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, Kositchaiwat C, Leelakulsong 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.
- 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. *CMAJ*. 2004;171(1):33-8.
- 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.
- 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):653-9.
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320(4):204-10.
- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis*. 1990;12(Suppl 1):S41-50.
- Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Covert assessment of concurrent and construct validity of a chart to characterize fecal output and diarrhea in patients receiving enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(2):160-8.
- Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2001;161(4):525-33.
- 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):678-84.
- Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):717-22.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):739-50.
- Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):219-26.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43-50.
- Benson AB 3rd, 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):2918-26.
- Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, Bruce C, Read NW. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology*. 1988;94(4):928-32.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346(5):334-9.
- 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.
- Alam S, Ahmad SH, Lamba IM. Clinical profile of persistent diarrhea in a DTTU. *Indian Pediatr*. 1997;34(7):631-5.
- Patwari AK, Anand VK, Aneja D, Sharma D. Persistent diarrhea: management in a diarrhea treatment unit. *Indian Pediatr*. 1995;32:277-84.
- Borges SL, Pinheiro BV, Pace FHL, Chebli JMF. Diarreia nosocomial em Unidade de Terapia Intensiva: incidência e fatores de risco. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(2):117-23.
- Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-diarrhea. *J Hosp Infect*. 2001;48(2):93-7.
- 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):572-5.
- 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):469-72.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):812-22.

25. Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(6):384-9.
26. Trabal J, Leyes P, Hervás S, Herrera M, Forga MT. Factors associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral tube feeding. *Nutr Hosp.* 2008;23(5):500-4.
27. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Rival 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.
28. Weber FH, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):485-90.
29. Kuijper EJ, Weerd H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, Weel J, et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea due to a Clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:528-34.
30. 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):1429-35.
31. Carneiro-Filho BA, Lima IP, Araújo DH, Cavalcante MC, Carvalho GH, Brito GAC, et al. Intestinal barrier function and secretion in methotrexate-induced rat intestinal mucositis. *Dig Dis Sci.* 2004;29(1):65-72.
32. Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):853-74.
33. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurements, epidemiology and consequences for patients. *Cancer.* 2004;100(Suppl 9):1995-2025.
34. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, Mc Guire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100(Suppl 9):2026-46.
35. Keefe DM, Gibson RJ, Hauer-Jensen M. Gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004;20(1):38-47.
36. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB III. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;4(6):375-81.
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
38. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):757-63.
39. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
40. Stein A, Voight W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(1):51-63.
41. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
42. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.
43. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3822-9.
44. Vincenzi B, Schiavon G, Pantano F, Santini D, Tonini G. Predictive factors for chemotherapy-related toxic effects in patients with colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(8):455-65.
45. Wadler S, Benson AB III, Engelking C, Catalano RB, Field M, Kornblau SM, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):3169-78.
46. Gibson RJ, Stringer AM. Chemotherapy-induced diarrhea. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(1):31-5.
47. Keefe DM, Brealey J, Goland GJ, Cummins AG. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut.* 2000;47(5):632-7.
48. Keefe DM, Gibson RJ. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2007;15:483-90.
49. Engelking C, Rutledge DN, Ippoliti C, Neumann J, Hogan CM. Cancer-related diarrhea: a neglected cause of cancer-related symptom distress. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(5):859-60.
50. Ippoliti C. Antidiarrheal agents for the management of treatment-related diarrhea in cancer patients. *Am J Health Sys Pharm.* 1998;55(15):1573-80.
51. Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):169-73.
52. Koh NK, Koo WH. Polypharmacy in palliative care: can it be reduced? *Singapore Med J.* 2002;43(6):279-83.
53. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhea. *Drug Saf.* 2000;22(1):53-72.
54. 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):331-3.
55. Spickard A III, Hirschmann JV. Exogenous lipid pneumonia. *Arch Intern Med.* 1994;154(6):686-92.
56. 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):419-22.
57. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2010;16(28):3573-7.
58. Hill DB, Henderson LM, McClain CJ. Osmotic diarrhea induced by sugar-free theophylline solution in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(3):332-6.
59. Fine KD, Santa Ana CA, Fordtran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med.* 1991;324(15):1012-7.