

Infecção pelo *Clostridium difficile*

NELSON GONÇALVES PEREIRA

Professor da Escola de Medicina Souza Marques, Departamento de Medicina Interna. Professor associado aposentado do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) — Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Professor da Universidade Estácio de Sá (UNESA).

Resumo

Embora descrita também na comunidade, a doença causada pelo *C. difficile* (DCd) é na atualidade uma importante causa de diarreia associada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Seu conhecimento vem despertando muito interesse na atualidade, não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 em vários países.

Summary

Although it has been described in community, the disease caused by *C. difficile* (DCd) is an important cause of diarrhea related to health care actually, mainly at the hospitals, responding to 15% to 25% of diarrhea causes related to antibiotic use. Its discovery has been evoking a lot of interest nowadays not just about the increase frequency all over the world, but for increase gravity as well, principally after hypervirulent strain BI/NAP1/027 characterization in many countries.

Microbiologia

O *Clostridium difficile* (Cd) foi identificado em 1935, muito tempo antes de ser vinculado claramente à colite pseudomembranosa. Inicialmente foi chamado de *Bacillus difficile*, em virtude da dificuldade que se tinha para o seu isolamento, pois só crescia em meios anaeróbios; pouco tempo depois tomou o seu atual nome. Somente na década de 1970 ele foi definitivamente relacionado à doença, e passou a ser estudado mais intensamente.

É um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, formador de esporos e produtor de toxinas. Sob a forma de esporos é largamente distribuído em inúmeros tipos de ambiente (13). Os esporos sobrevivem mesmo em condições difíceis; são resistentes às agressões como calor, meio ácido, antibióticos e à maioria dos

desinfetantes comuns, ficando viáveis por meses. Estas características explicam a sua difícil erradicação do meio hospitalar. Podem ser encontrados como parte da microbiota normal do homem e de vários animais de criação, de estimação e animais silvestres; também já foram identificados em alimentos e na água. Se encontrarem condições favoráveis no hospedeiro, os esporos dormentes transformam-se nas formas vegetativas, que são sensíveis a alguns antibióticos e produzem duas toxinas chamadas A e B, relacionadas à patogenia da doença. A toxina B é mais potente, podendo causar a enfermidade mesmo em algumas cepas que não produzem a toxina A. Existem cepas do bacilo não toxigênicas que não são patogênicas. No início dos anos 2000 descreveu-se uma cepa hipervirulenta, denominada BI/NAP1/027, inicialmente

Unitermos: Infecção; diarreia; tratamento.

Keywords: Infection; diarrhea; treatment.

te no Canadá. Mas rapidamente foi relatada em outras regiões, principalmente nos EUA, Europa e Austrália. Esta cepa produz quadros mais graves e é mais resistente a alguns antibióticos como as quinolonas; tem sido apontada como um dos fatores causadores do aumento da letalidade e da morbidade da doença associada ao *Clostridium difficile*. Nesta cepa também foi descrita uma terceira toxina, chamada binária, cujo papel na patogenia ainda não é muito bem definido.

Epidemiologia

A doença causada pelo *C. difficile* é na atualidade uma importante causa de diarreia associada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Em alguns hospitais americanos a DCd é mais frequente do que a infecção pelos estafilococos MRSA. Nos EUA calcula-se que ocorram cerca de 500 mil casos por ano, somadas as recorrências e casos iniciais, com 20 mil óbitos. A prevalência da DCd vem aumentando no mundo inteiro, particularmente a partir do início dos anos 2000. Em muitos países, como Canadá e EUA, os casos mais do que dobraram. Paralelamente, com a descrição da cepa BI/NAP1/027, observou-se também aumento da gravidade, das complicações, das internações em CTI e da mortalidade. Nos EUA a letalidade pelo Cd elevou-se de 1,5% para 5,7%; a mortalidade nos EUA, em um estudo multicêntrico realizado de 1999 a 2004, passou de 5,7 por milhão para 23,7 por milhão. As estimativas de custos com a DCd nos EUA ultrapassam 1 bilhão de dólares anuais (41). No Brasil os estudos sobre o tema são escassos, devido à pouca disponibilidade dos exames comprobatórios, sobretudo na rede pública; em função disto admite-se que ela é subdiagnosticada (20, 44). Mesmo assim, os autores têm apontado também um aumento do número de casos, embora sem alterações na gravidade. Oficialmente a cepa BI/NAP1/027 ainda não foi descrita no Brasil, embora, em comunicação pessoal, alguns laboratórios privados tenham referido sua presença no Rio de Janeiro.

A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após

os 65 anos — faixa que contribui com mais de 70% dos enfermos. Nos recém-natos a DCd é muito rara, e admite-se que seja por falta de receptores para a toxina do Cd nos enterócitos, ainda imaturos; nas crianças em geral os casos também têm aumentado, embora menos que nos idosos. Em um estudo americano realizado entre 2000 e 2005 o autor demonstrou que a incidência global aumentou de 5,5 casos por 10 mil habitantes para 11,2 por 10 mil ao ano; na faixa etária de 18 a 44 anos a incidência aumentou de 1,3 para 2,2/10 mil, mas na faixa de 65 a 84 anos elevou-se de 22,4/10 mil para 49/10 mil, sendo que nos maiores de 84 anos de 52/10 mil para 112/10 mil (27, 32).

Muitos autores têm chamado a atenção para a ocorrência de DCd na comunidade em pacientes sem os fatores de risco tradicionais, particularmente em crianças e puérperas; estes casos em algumas séries correspondem a 10% a 20% do total.

As fontes de infecção da DCd são representadas pelos indivíduos doentes e pelos portadores assintomáticos que eliminam esporos do bacilo junto com as fezes. O Cd é também encontrado em animais de criação, como cavalos, porcos e vacas, gado em geral, em animais de estimação, como gatos e cães, e em animais silvestres; não se sabe exatamente qual a participação destes animais na epidemiologia humana; entretanto, acredita-se que eles possam também funcionar como fontes de infecção. As taxas de portadores assintomáticos na população geral são muito variáveis. Em adultos saudáveis elas têm variado entre 3% e 15% na maioria dos estudos. Estes números podem ser maiores em crianças e, sobretudo, em idosos, particularmente em internos de casas de apoio, asilos e hospitais, onde os colonizados acabam ultrapassando mais de 50%; quanto maior o tempo de internação, maior o risco de contaminação. Embora a maioria permaneça assintomática, estes pacientes eliminam esporos que contaminam o ambiente, facilitando a transmissão para os suscetíveis, que podem apresentar a DCd.

A transmissão basicamente é feita pessoa a pessoa, via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante. O Cd é comumente encontrado

Pontos-chave:

- > A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias;
- > Sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos;
- > Nos recém-natos a DCd é muito rara.

em superfícies em geral, como mesas, cadeiras, camas e mobiliário; em dispositivos e instrumental médicos, como estetoscópio, aparelho de pressão e termômetros; em roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, tornando a contaminação fácil. O carreamento do Cd pelas mãos do pessoal de saúde é considerado um mecanismo importante e evitável pela lavagem adequada e seguimento das precauções básicas. Os pacientes próximos de doentes com DCd e os companheiros de enfermaria ou quarto apresentam maior risco de contaminação. Já foi demonstrada a presença das formas dormentes do Cd em alimentos como carne processada, saladas e na água; este pode ser mais um mecanismo de transmissão. Demonstrou-se que a cepa BI/NAP1/027 é capaz de produzir uma quantidade muito grande de esporos, o que pode explicar a sua disseminação pelo mundo e o seu envolvimento em alguns surtos hospitalares da DCd.

Cerca de 90% dos indivíduos com DCd apresentam um ou mais fatores de risco associados que facilitam o seu surgimento, como pode ser visto no Quadro 1. Os pacientes que adquirem a DCd no hospital são na maioria das vezes idosos com múltiplas comorbidades, que usam antibióticos por alguma razão.

O uso de antibióticos é o fator mais comum, ocorrendo em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos e anaeróbios, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd e facilitando a

transformação dos esporos em formas vegetativas, diminuindo a competição para a sua instalação. Em princípio todos os antibióticos podem causar DCd; entretanto as quinolonas, as cefalosporinas, a clindamicina e as penicilinas de largo espectro são as mais envolvidas, conforme mostra o Quadro 2. Parece ser mais comum após os tratamentos prolongados e quando se usam associações de antibióticos. Os trabalhos demonstram que o risco aumentado de DCd persiste por um a três meses; um trabalho da Holanda mostrou que o risco ainda era sete a 10 vezes maior um mês após o término do tratamento com antibiótico. A profilaxia antibiótica em cirurgia também é fator de risco, demonstrado sobretudo em hospitais onde costumam ocorrer casos de DCd, devendo-se fazê-la dentro das recomendações estabelecidas, para minimizar sua ocorrência. Os antibióticos mais implicados tendem a ser aqueles que apresentam significativa eliminação biliar, boa concentração na luz intestinal e resistência do Cd a eles, como é o recente caso da cepa BI/NAP1/027, resistente às quinolonas. Comumente o uso de antibióticos está associado a outros fatores de risco, que serão revistos em seguida.

Indivíduos com mais de 65 anos apresentam risco 10 vezes maior de DCd, quando comparados a adultos jovens; quanto maior a idade, maior o risco. As razões parecem múltiplas, como a presença de comorbidades, internações frequentes e prolongadas, uso comum de antibióticos, uso de medicamentos imunossupressores, diminuição da acidez

O uso de antibióticos é o fator mais comum, ocorrendo em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos e anaeróbios, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd e facilitando a transformação dos esporos em formas vegetativas, diminuindo a competição para a sua instalação. Em princípio todos os antibióticos podem causar DCd; entretanto as quinolonas, as cefalosporinas, a clindamicina e as penicilinas de largo espectro são as mais envolvidas.

QUADRO 1: Principais fatores de risco da doença associada ao *Clostridium difficile* (23, 24, 48)

Idade > 65 anos	Tratamento domiciliar	Diabetes <i>mellitus</i>
Internações prolongadas	Ingestão de carne processada	Cirrose hepática
Casas de apoio a idosos	Cirurgia gastrointestinal	Doença renal crônica
Antibioticoterapia em geral	Endoscopia digestiva	Doença inflamatória intestinal
Antibioticoterapia prolongada	Sonda nasogástrica	Colite ulcerativa
Associação antibiótica	Gastrostomia	Imunossupressão em geral
Profilaxia antibiótica em cirurgia	Jejunostomia	Imunodeficiências. HIV
Imunossupressores	Comorbidades em geral	Desnutrição
Inibidores da bomba de prótons	Neoplasias sólidas	Hipoalbuminemia
Antagonistas dos receptores H2	Neoplasias hematológicas	Transplante de medula
Quimioterapia antineoplásica	Fibrose cística	Transplante de órgãos

QUADRO 2: Principais antibióticos envolvidos na doença associada ao *Clostridium difficile*

Comumente envolvidos	Ocasionalmente envolvidos	Raramente envolvidos
Fluoroquinolonas Cefalosporinas Clindamicina Penicilinas de largo espectro	Macrolídeos Trimetoprima Sulfonamidas	Aminoglicosídeos Vancomicina Metronidazol Cloranfenicol Tetraciclina

gástrica com a idade, diminuição da resposta imunitária às toxinas do Cd, da capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, gastrostomia, presença de sonda nasogástrica, proveniência de asilos (principalmente com longa permanência), etc., levando a um risco cumulativo elevado. A gravidade e a letalidade também são mais elevadas nos idosos. Nos casos descritos na comunidade, sem os fatores de risco tradicionais, não há predominância clara dos idosos (48).

O uso de inibidores da bomba de prótons acompanha-se de risco aumentado de DCd. Muitos trabalhos documentam este fato; entretanto, discute-se a intensidade do risco. Em recente meta-análise demonstrou-se uma ocorrência de 1,7 a 2,1 vezes mais DCd; refere-se ainda maior frequência de formas recorrentes nestes pacientes. Embora os esporos apresentem resistência ao pH ácido, as formas vegetativas sobreviveriam melhor com o pH mais alcalino. A utilização de antagonistas dos receptores H2 também apresenta risco aumentado, correlacionado à supressão ácida. Na opinião de alguns autores a utilização simultânea de AINH ou de laxativos poderia aumentar este risco.

As cirurgias também podem elevar a frequência da DCd, particularmente em idosos: cirurgias gastrointestinais e procedimentos endoscópicos, uso de profilaxia antibiótica principalmente fora das regras do uso racional e cirurgias de urgência.

A doença inflamatória intestinal vem também se associando mais comumente à DCd. O acometimento mais extenso do cólon, o uso de corticoides e de imunomoduladores, as internações repetidas e prolongadas, o uso de antibióticos para as complicações infecciosas e os casos de tratamento cirúrgico são os elementos mais citados para justificar a DCd nestes casos. A alteração da função epitelial da mucosa, da sua regeneração e da

permeabilidade, resultante do processo inflamatório intestinal, acompanha-se de menor resistência à colonização pelo Cd. Deve ser pesquisada com mais frequência nestes casos (2).

Outras condições muito citadas na literatura são as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante a quimioterapia antineoplásica; diabetes *mellitus*; cirrose hepática; doença renal crônica; pacientes transplantados de órgãos sólidos ou de medula; imunossupressores, imunossupressão primária ou secundária, HIV; desnutrição e hipoalbuminemia; fibrose cística; presença de gastrostomia, jejunostomia ou sonda nasogástrica; consumo de carnes processadas, entre outras.

Patogenia

Os esporos do Cd parecem ser resistentes ao pH ácido do suco gástrico, embora o uso de inibidores da bomba de prótons e dos antagonistas dos receptores H2 seja considerado fator de risco de infecção; as formas vegetativas do bacilo são sensíveis ao suco gástrico. Ao chegar ao intestino delgado, na presença de sais biliares, o Cd começa a germinar, transformando-se em formas vegetativas; estas, ao chegarem ao cólon do suscetível, encontrando condições favoráveis, colonizam a mucosa e produzem as toxinas A e B, responsáveis pelo aparecimento da DCd. Existem mais de 4 mil espécies de microrganismos capazes de viver no microbioma intestinal; eles estão em equilíbrio, em permanente competição pelos nutrientes e receptores das células da mucosa intestinal. Na patogênese da DCd é fundamental que haja um desequilíbrio da microbiota intestinal, geralmente pelo uso de antibióticos ou por um processo inflamatório da mucosa, como na quimioterapia antineoplásica; nestas condições o Cd consegue colonizar, com menor

Pontos-chave:

- > A doença inflamatória intestinal vem também se associando mais comumente à DCd;
- > O acometimento mais extenso do cólon é o uso de corticoides são os elementos mais citados para justificar a DCd;
- > Outras condições muito citadas na literatura são as neoplasias sólidas e hematológicas.

competição da microbiota residente. Observou-se *in vivo* e *in vitro* que a microbiota normal inibe o crescimento do Cd; o papel dos anaeróbios, principalmente os *Bacteroides* spp. e o filo *Firmicutes*, é crucial neste processo. O sucesso do transplante de microbiota fecal no tratamento das formas recorrentes do Cd é outra demonstração da importância deste mecanismo de defesa do organismo (37).

As cepas toxinogênicas do Cd têm um *locus* de patogenicidade formado pelos genes TcdA, TcdB, TcdC, TcdE e TcdR. Os dois primeiros codificam a produção das toxinas A e B, respectivamente, principais responsáveis pela patogenicidade da bactéria; o TcdR é um regulador positivo da produção e o TcdC, regulador negativo. O gene TcdE é o responsável pela formação de poros que permitem a passagem das toxinas. Uma vez produzida, a toxina A fixa-se em receptores do enterócito; não se demonstrou ainda a existência de receptores para a toxina B. As toxinas são ativadas e internalizam-se, atuando como enterotoxinas e citotoxinas. A toxina B é a mais potente citotoxina, e parece agir interrompendo as fibras de actina do citoesqueleto, levando à destruição do epitélio. A toxina A estimula a produção de várias citocinas e quimiocinas, incluindo a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, substância P, FNT, IL-8, IL-6 e IL-1, e também a migração e ativação de neutrófilos e macrófagos, estabelecendo-se um processo inflamatório que agrava as lesões celulares, levando à perda de líquidos, diarreia, ulcerações e formação de exsudato pseudomembranoso (Figura). A toxina B é fundamental na virulência, visto que as cepas não produtoras de toxina A causam DCd de gravidade semelhante. No recém-nascido, embora a colonização seja comum e se demonstre a presença de toxina nas fezes, a doença é pouco descrita; admite-se que este fato deve-se à falta de receptores para as toxinas nos enterócitos, ainda imaturos. As cepas mais virulentas produzem mais toxinas, como é o caso da cepa BI/NAP1/027, que ao que tudo indica tem menos participação do gene TCdC, o qual regula negativamente a produção das toxinas; esta cepa também produz uma terceira toxina, chamada toxina binária, cuja atuação na DCd ainda é discutida, embora pareça facilitar a adesividade e contribuir para as lesões do citoesqueleto.

As cepas de Cd não toxinogênicas podem colonizar o cólon, mas não produzem DCd; entretanto, têm efeito protetor contra o aparecimento da DCd. A exposição do hospedeiro ao Cd toxinogênico induz a produção de anticorpos, principalmente IgG, contra as suas toxinas; tudo indica que esta resposta tem relação direta com a evolução para o estado de portador ou para a DCd; os títulos de anticorpos IgG contra a toxina A são mais elevados nos portadores assintomáticos que nos indivíduos que desenvolvem a doença. Os pacientes que apresentam diarreia e elevação dos anticorpos contra a toxina A têm menor risco de apresentar recidivas e a forma recorrente da DCd.

Outros fatores que interferem na virulência do Cd são a produção de hialuronidase, colagenases e fatores que facilitam a adesão.

Manifestações clínicas

O período de incubação mais citado é de dois a três dias, embora existam discordâncias. O quadro clínico da DCd varia desde casos assintomáticos (cerca de 50% das infecções) até quadros graves, eventualmente fatais, que representam 5% a 10% do total. Estima-se que mais de 95% dos pacientes com DCd utilizaram antibióticos nos 14 dias que antecederam a diarreia; se forem considerados os últimos três meses, o uso de antimicrobianos alcança virtualmente 100%. A DCd pode apresentar-se durante o curso de antibióticos ou na maioria das vezes surgir até cinco a 10 dias após o término da antibioticoterapia.

A diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) é definida como um quadro diarreico relacionado ao uso de antibióticos, sem outra explicação para a sua presença. Pode ocorrer com qualquer antibiótico, mas alguns a produzem mais comumente, como é o caso da amoxicilina + clavulanato (em 10% a 25% dos pacientes), cefixima (15% a 20%) e ampicilina (5% a 10%); as cefalosporinas em geral, as fluoroquinolonas, a azitromicina, a eritromicina, a clindamicina e as tetraciclina provocam diarreia em 2% a 5% dos pacientes que as usam (4, 47). A DAA ocorre igualmente com o uso EV ou oral, particularmente com os antibióticos que têm circulação entero-hepática. A DCd é a principal e mais temi-

O período de incubação mais citado é de dois a três dias, embora existam discordâncias.

O quadro clínico da DCd varia desde casos assintomáticos (cerca de 50% das infecções) até quadros graves, eventualmente fatais, que representam 5% a 10% do total. Estima-se que mais de 95% dos pacientes com DCd utilizaram antibióticos nos 14 dias que antecederam a diarreia; se forem considerados os últimos três meses, o uso de antimicrobianos alcança virtualmente 100%

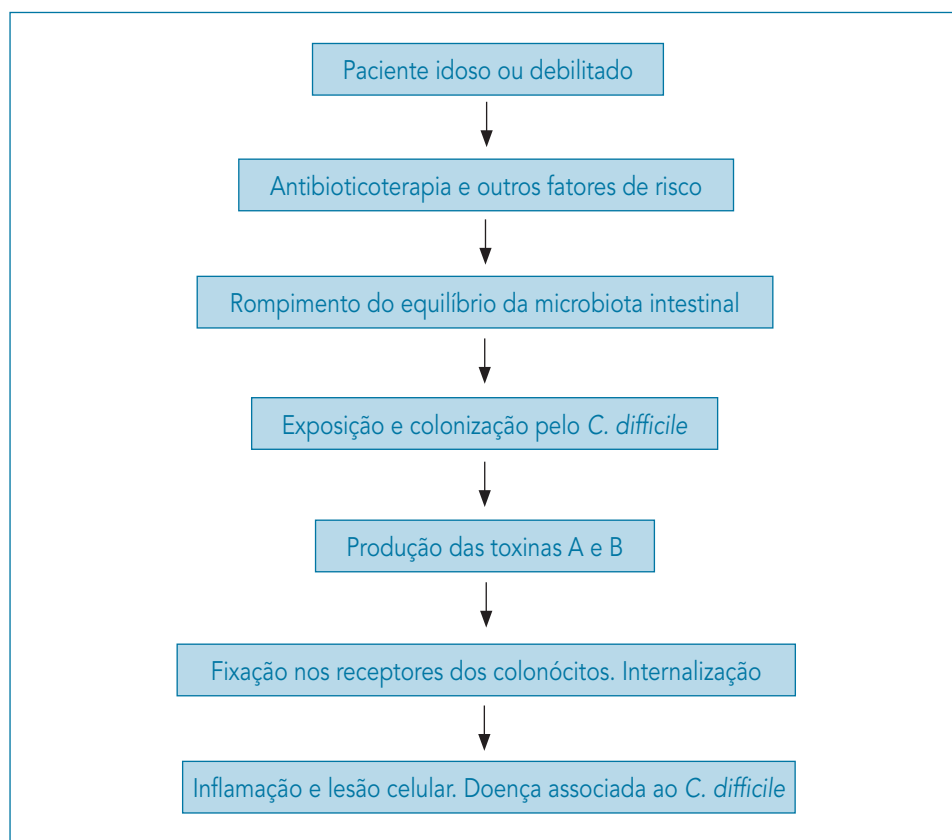


Figura: Patogenicidade da doença associada ao *Clostridium difficile*.

da causa de DAA, determinando 15% a 30% dos casos. Sempre constitui um desafio separar a DCd das demais DAAs, até porque elas têm os mesmos antimicrobianos como participantes. Além do Cd, outros patógenos podem eventualmente estar envolvidos na DAA, como a salmonela, o *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* tipo A, *Klebsiella oxytoca* e a *Candida albicans*. Alguns antibióticos têm como efeito colateral atuar diretamente no trato gastrointestinal acelerando a velocidade do esvaziamento gástrico, como é o caso da eritromicina, ou estimulando diretamente o peristaltismo intestinal, como o clavulanato. Os antibióticos podem reduzir a quantidade dos anaeróbios da microbiota intestinal, fato que diminui o metabolismo dos hidratos de carbono ingeridos em excesso na dieta, podendo acumular-se e causar uma diarreia osmótica; como outra consequência, as bactérias diminuem o desdobramento dos sais biliares primários, que são agentes estimuladores da secreção colônica de água e sódio, estimulam o peristaltismo, estimulam a evacuação e a produção de

muco, podendo também causar diarreia. Deve-se lembrar que a diarreia pode ser fruto do uso de outros medicamentos associados aos antibióticos, como laxativos, antiácidos, contraste radiológico, lactose, sorbitol, anti-inflamatórios não hormonais, antiarrítmicos, agentes colinérgicos, o que não seria DAA verdadeira.

Doença associada ao *Clostridium difficile*

Portadores assintomáticos

Correspondem a cerca de metade das infecções. Embora assintomáticos, podem funcionar como reservatórios da bactéria, servindo de fonte de infecção para os suscetíveis. Acredita-se que o estado de portador deve-se à resposta imunitária natural do hospedeiro; não é comum o portador assintomático apresentar DCd durante a evolução da infecção, exercendo um efeito protetor no indivíduo. Embora existam poucos estudos a respeito, o rastreamento e o tratamento dos portadores não estão indicados rotineiramente.

Casos leves e moderados

Constituem a maioria dos casos sintomáticos de DCd. Esta apresentação clínica certamente é menos diagnosticada do que a forma grave, pois se confunde com outras causas comuns de diarreia infecciosa; a única forma de se comprovar a etiologia seria a pesquisa rotineira da toxina do Cd em todos os enfermos com DAA. A diarreia é a manifestação principal; em geral o paciente apresenta menos de 10 evacuações diárias, aquosas, às vezes com presença de muco. Embora a pesquisa de sangue oculto nas fezes habitualmente seja positiva, não é comum apresentarem-se visualmente sanguinolentas; melena, enterorragia ou hematoquezia também são raras na doença. O odor das fezes pode ser característico, lembrando, segundo alguns autores, cheiro de estábulo de cavalos. Dor abdominal em cólica é comum, principalmente no andar inferior do abdome; à palpação superficial e profunda encontra-se abdome difusamente doloroso. A presença de febre baixa ou de moderada intensidade é achado habitual; febre alta é considerada indício de gravidade. Cerca de 60% destes pacientes têm franca melhora em 10 dias e 30% apresentam quadro mais arrastado, evoluindo em média em aproximadamente 18 dias. Hiporexia, náuseas e vômitos ocasionais são também referidos. Estes casos não costumam ter repercussões sistêmicas significativas, e os exames rotineiros solicitados em casos de diarreia são normais ou estão pouco alterados. Em geral cursa com leucocitose entre 10 e 15.000 e desvio para a esquerda; alguns autores sugerem que, em pacientes hospitalizados apresentando leucocitose com desvio para a esquerda sem explicação aparente, deve ser considerada a hipótese de DCd, mesmo na ausência de diarreia, a qual em geral surge em 48 horas. Os achados à retossigmoidoscopia e à colonoscopia variam desde ausência de alterações, placas eritematosas na mucosa até à presença de colite pseudomembranosa nos casos mais intensos (26).

Casos graves

Abraçam 8% a 10% dos pacientes. Evoluem com febre acima de 38,5°C e manifestações gerais pronunciadas. Apresentam diarreia com mais de dez evacuações diárias,

de aspecto aquoso, mucoso e mais raramente sanguinolentas. Costumam aparecer sinais e sintomas de desidratação mais intensa e os distúrbios eletrolíticos são comuns. Hipotensão pode acompanhar o quadro. A dor abdominal é mais intensa, tanto espontânea quanto à palpação. Hiporexia, náuseas e vômitos estão geralmente presentes. A IDSA (Infectious Diseases Society of America) define como critério para se diagnosticar as formas graves o encontro de dor abdominal, creatinina aumentada pelo menos uma vez e meia o valor basal, hipoalbuminemia menor que 3g/dl e leucometria habitualmente acima de 15.000 leucócitos/mm³, com desvio para a esquerda; há casos com leucocitose e desvio em níveis de reação leucemoide. A proteína C-reativa se encontra elevada; acidose láctica pode estar presente. Com a emergência do Cd NAP1 em muitos países, alterou-se a história natural da DCd, com maior frequência de casos graves e complicados, maior morbiletalidade e ocorrência mais comum de surtos hospitalares. A colonoscopia não é recomendada como exame rotineiro, pois podem ocorrer complicações como a perfuração durante a sua execução. Em caso de dúvida, o exame está mais bem indicado; o encontro de lesões com pseudomembranas praticamente faz o diagnóstico; entretanto, ocorrem em cerca de 50% dos pacientes (17). São placas amareladas ou esbranquiçadas, com diâmetro em torno de 2cm, aderentes, dispersas pelas mucosas do cólon e do reto, intercaladas com mucosa normal. Existem ulcerações, hiperemia e mucosa friável. Os achados histopatológicos também são muito sugestivos, com a caracterização da colite pseudomembranosa. A tomografia computadorizada pode demonstrar espessamento da mucosa, que traduz o edema inflamatório da parede intestinal. A DCd pode complicar a evolução da doença inflamatória intestinal (DII). Aproximadamente 10% das recaídas da DII são produzidas por infecções intestinais; destas, metade é causada pelo Cd, em função das hospitalizações frequentes, cursos de antibióticos, corticoides, uso de biológicos, cirurgia intestinal e lesões da mucosa intestinal, fatores que aumentam o risco de DCd. Deve-se pesquisar sempre esta possibilidade nas recaídas e quando não houver a resposta que se espera com os tratamentos habituais da DII.

Casos leves e moderados constituem a maioria dos casos sintomáticos de DCd. Esta apresentação clínica certamente é menos diagnosticada do que a forma grave, pois se confunde com outras causas comuns de diarreia infecciosa; a única forma de se comprovar a etiologia seria a pesquisa rotineira da toxina do Cd em todos os enfermos com DAA. A diarreia é a manifestação principal; em geral o paciente apresenta menos de 10 evacuações diárias, aquosas, às vezes com presença de muco.

Raramente a DCd pode apresentar-se de maneira atípica, como uma enteropatia perdedora de proteínas, com ascite e edema periférico, com hipoalbuminemia grave, mas que responde ao tratamento do Cd. Também são citadas lesões extracolônicas na doença, dentre elas a apendicite e o acometimento do intestino delgado (29), que é raro, mas referido principalmente em casos de cirurgia do cólon e em doentes com múltiplas comorbidades. Alguns casos de celulite, infecções de partes moles e artrite reativa são descritos na DCd, embora extremamente raros.

Casos graves complicados

Correspondem a cerca de 3% a 8% dos pacientes com DCd. As complicações das formas graves incluem desidratação ou distúrbios eletrolíticos, hipoalbuminemia menor que 2,5g/l, perfuração intestinal, megacólon tóxico, sepse, síndrome de reação inflamatória sistêmica, insuficiência renal, íleo paralítico, isquemia do cólon e óbito. Nesta forma a letalidade chega a 50%. Dor abdominal intensa espontânea ou à palpação; diarreia profusa que, entretanto, pode faltar na perfuração, no megacólon tóxico e no íleo paralítico; diminuição ou ausência de ruídos hidroaéreos; distensão e hipertonia abdominal nos casos de perfuração intestinal. O Colégio Americano de Gastroenterologia acrescenta à definição de formas graves e complicadas a existência de leucometria > 35.000 ou < 2.000 células/mm³, lactato $> 2,2$ mmol/l, hipotensão, com ou sem necessidade de vasopressores, íleo ou distensão abdominal, alterações mentais e falência de órgãos. A evolução destes casos pode acontecer de forma rápida ou fulminante ou demorar alguns dias, com agravamento progressivo. A tomografia é muito importante, principalmente para diagnosticar megacólon tóxico ou perfuração intestinal. Recomenda-se que estes enfermos sejam acompanhados junto com um cirurgião desde o início. Existe uma série de fatores de risco e preditores das infecções graves pelo Cd descritos, que podem ser resumidos no Quadro 3.

Formas recorrentes

Entre 15% e 35% dos pacientes com DCd apresentam recorrências da doença; a maioria delas ocorre até um mês após o final do

tratamento antibiótico; entretanto, elas são descritas até quatro meses depois. Seguindo a primeira recorrência, 33% a 60% dos enfermos experimentam um segundo episódio e uma parte significativa apresenta outras recorrências após a segunda. A apresentação clínica da recorrência pode ser semelhante à primeira infecção, podendo também ser mais leve ou mais grave, bem como complicar-se. Aproximadamente metade das recorrências são produzidas por reinfecções e a outra metade são recaídas; não é comum a resistência do Cd aos antibióticos habitualmente usados no tratamento. A cepa BI/NAP1/027 é referida como causadora de recorrências mais frequentes. Em geral, os pacientes que apresentam recorrências têm baixos níveis de anticorpos contra a toxina A. Os principais fatores de risco de recorrências da DCd podem ser vistos no Quadro 4, destacando-se o grande risco apresentado pelos pacientes que precisam continuar a usar os antibióticos co-responsáveis pelo surgimento da DCd, em função da sua doença de base (19, 23).

Diagnóstico laboratorial

Como qualquer exame complementar, os testes laboratoriais para a DCd devem ser interpretados dentro do cenário clínico do paciente. Habitualmente os exames são solicitados em casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. O rastreamento de portadores não está indicado, pois não existe indicação de tratamento específico estabelecida, a não ser em estudos epidemiológicos. Em geral se pesquisa o bacilo em fezes diarreicas. A utilização de fezes moldadas ou semipastosas ou swab retal pode estar indicada em pacientes com DCd sem diarreia, em casos complicados com peritonite, íleo ou megacólon tóxico. A repetição de exames pela mesma técnica após a obtenção de resultado negativo não se mostra custo-efetiva, de acordo com a maioria dos *guidelines*. A positividade em um segundo ou terceiro exame tem ocorrido em 1% a 10% dos casos, e aumenta a probabilidade de exames falso-positivos. As toxinas do Cd degradam-se em cerca de duas horas à temperatura ambiente, devendo-se transportar o material sob refrigeração para o laboratório se a previsão for de demorar mais que este tempo; este fato pode explicar resultados falso-negativos. A

Pontos-chave:

- > Entre 15% e 35% dos pacientes com DCd apresentam recorrências da doença;
- > A maioria delas ocorre até um mês após o final do tratamento antibiótico;
- > 33% a 60% dos enfermos experimentam um segundo episódio e uma parte significativa apresenta outras recorrências após a segunda.

QUADRO 3: Fatores de risco e preditores de infecção grave pelo *Clostridium difficile***Principais preditores e fatores de risco**

Idade > 65 anos	Estado mental alterado
Uso de antiperistálticos ou narcóticos	Febre
Comorbidades associadas	Hipotensão
Uso de imunossuppressores	Dor abdominal intensa e/ou distensão
Insuficiência renal aguda ou crônica	Mais de 10 episódios de diarreia por dia
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Leucocitose
Hipoalbuminemia	Ascite
Íleo	Presença de pseudomembranas

Adaptado de Khanna, S. et al. — *Mayo Clin. Proc.*, 87(11): 1106-17, 2012 (23, 48).

seguir serão resumidos os principais exames laboratoriais para o diagnóstico da DCd.

A coprocultura para anaeróbios em meios seletivos é o meio tradicional de isolamento do Cd, considerada por muitos pesquisadores o padrão ouro com o qual os outros métodos deveriam ser comparados. Pode ser usada a técnica de pré-aquecimento das fezes, na qual os esporos do Cd são preservados. A sensibilidade varia entre 94% e 100%, enquanto a especificidade situa-se de 84% a 100%. Embora seja um bom exame, ele exige a estrutura de um laboratório de microbiologia. Apesar do baixo custo, o exame tem a desvantagem de não diferenciar as ce-

pas produtoras de toxinas das não toxigênicas; a cultura com estudo de citotoxicidade, embora mais trabalhosa, aumentou a especificidade para 95% a 100%. São necessários pelo menos dois a três dias para se obter o resultado da cultura; a cultura com o teste de citotoxicidade demora três a quatro dias, tempo excessivamente longo para as necessidades da prática clínica. Este método tem sido mais usado em estudos epidemiológicos ou em pesquisa microbiológica.

O ensaio de citotoxicidade em cultura de tecido é também considerado por vários pesquisadores como padrão ouro no diagnóstico. Consiste em inocular um filtrado de fezes,

QUADRO 4: Fatores de risco de infecção recorrente pelo *Clostridium difficile***Principais fatores de risco das recorrências do *Clostridium difficile***

Idade > 65 anos
Outros episódios de infecção pelo <i>C. difficile</i>
História de infecção grave pelo <i>C. difficile</i>
Leucocitose no hemograma
Hipoalbuminemia
Febre
Presença de comorbidades
Doença inflamatória intestinal
Exposição a múltiplos cursos de antibióticos
Níveis de anticorpos contra a toxina A diminuídos
Uso de medicamentos supressores da secreção ácida do estômago

Adaptado de Khanna, S. et al. — *Mayo Clin. Proc.*, 87(11): 1106-17, 2012 (23).

especialmente trabalhado em cultura de tecido, geralmente fibroblastos, e observar o efeito citopático das toxinas do Cd. A sensibilidade é de 65% a 85%, enquanto a especificidade em geral está acima de 97%. É um método trabalhoso, exige laboratório especializado e demora pelo menos dois a três dias, tempo também longo para as necessidades da prática. Em função disto é pouco usado na clínica.

Pesquisa de glutamato desidrogenase (GDH) do *C. difficile*

Normalmente é usada a técnica de ensaio imunoenzimático (EIA), que fornece resultado melhor que o teste do látex. A GDH é uma enzima básica constitutiva, encontrada no Cd e eventualmente em outras espécies do gênero *Clostridium*; este exame não separa as cepas toxinogênicas das não patogênicas. É um exame barato, de fácil execução e rápido. Demora até menos de uma hora, o que é interessante para o início do tratamento antibiótico de forma mais racional. A sensibilidade varia entre 75% e 90% e a especificidade, de 85% a 95%. O valor preditivo negativo (VP -) é alto, entre 95% e 100%, enquanto que o valor preditivo positivo (VP +) é bem mais baixo, chegando até a 50%. Apesar destes números, a maioria dos autores considera a GDH um método que deveria ser usado somente como triagem, sendo bom para afastar o diagnóstico devido ao alto VP -; recomenda-se que os casos positivos pelo GDH devam ser seguidos por um segundo exame, em geral o PCR ou a pesquisa de toxinas A e B pelo EIA, métodos de boa especificidade. Portanto, um diagnóstico em duas etapas.

Pesquisa das toxinas A e B

Em geral se utiliza a técnica de EIA. É o método tradicional mais conhecido para o diagnóstico, e o mais disponível. Devem ser pesquisadas as duas toxinas, pois 1% a 3% dos Cds patogênicos produzem somente a toxina B e mais raramente só a toxina A. Existem vários kits comerciais disponíveis, com algumas variações nos resultados. A sensibilidade oscila entre 50% e 85% na maioria dos trabalhos. Os resultados falso-negativos podem ocorrer em casos nos quais a conservação do material foi inadequada, visto que a toxina sofre degradação em duas horas à

temperatura ambiente, devendo ser mantida a 4°C. Para o exame tornar-se positivo devem existir pelo menos 100 a 1.000 picogramas de toxina na amostra testada. A especificidade é elevada, situando-se entre 90% e 95%. A técnica de EIA é simples e pouco trabalhosa; o exame é considerado barato, sendo inexplicável sua baixa disponibilidade em nosso meio. Os resultados podem ser fornecidos em menos de quatro horas, uma das razões de sua grande utilização clínica. Os resultados negativos não excluem a hipótese, visto que a sensibilidade é relativamente baixa; nestes casos a repetição do exame pela mesma técnica é pouco produtiva, exceto se houver suspeita de que a amostra não foi devidamente conservada. Recomenda-se não usar esta técnica como controle de cura, visto que o teste pode ser positivo até seis semanas após um tratamento adequado.

Detecção de ácidos nucleicos. PCR

Na maioria dos trabalhos mais recentes, os testes de amplificação dos ácidos nucleicos são os preferidos para o diagnóstico da infecção pelo Cd — particularmente o PCR, o mais disponível e pesquisado. Habitualmente eles detectam os genes responsáveis pela produção das toxinas A e B. A sensibilidade varia de 90% a 95% e a especificidade é superior a 97%, o que explica a predileção por eles. O PCR não discrimina o portador do doente, sendo necessária a correlação clínica. Eventualmente detecta falso-positivos. É um exame relativamente complexo, exigindo uma estrutura laboratorial mais sofisticada e pessoal treinado. É considerado caro, quando comparado a outras técnicas; entretanto, em termos norte-americanos, seu custo é perfeitamente aceitável, entre 20 e 50 dólares. No Brasil, o exame é inexplicavelmente seis a oito vezes mais caro em laboratórios privados. Os resultados podem estar disponíveis em algumas horas, o que constitui uma característica preciosa para o clínico. Existem produtos comerciais capazes de detectar as cepas mais virulentas, como a chamada NAP1.

Outros exames e procedimentos

A colonoscopia e a retossigmoidoscopia podem diagnosticar a DCd quando caracterizam a colite pseudomembranosa. No côm-

Pontos-chave:

- > Na maioria dos trabalhos mais recentes, os testes de amplificação dos ácidos nucleicos são os preferidos para o diagnóstico;
- > Eles detectam os genes responsáveis pela produção das toxinas A e B;
- > A sensibilidade varia de 90% a 95% e a especificidade é superior a 97%.

puto geral, as pseudomembranas são encontradas em 50% a 55% dos enfermos. Os achados podem ser inespecíficos e até não apresentar alterações, o que não afasta o diagnóstico. A endoscopia não é exame rotineiro, podendo causar complicações — como perfuração intestinal, particularmente nos casos graves. Deve ser indicada somente após discussão com o paciente sobre risco e benefício. A tomografia computadorizada de abdome pode revelar edema da mucosa colônica, sugerindo indiretamente a hipótese; entretanto, também não é exame de rotina, estando mais bem indicada em casos com suspeita de perfuração, íleo ou megacólon tóxico. Pode também ajudar no diagnóstico diferencial e na caracterização de comorbidades, particularmente em doenças do trato digestivo. O hemograma apresenta classicamente leucocitose e desvio para a esquerda, podendo causar inclusive reação leucemóide. A pesquisa de sangue oculto nas fezes em geral é positiva. Em cerca de 50% dos casos a pesquisa de polimorfonucleares nas fezes é positiva. Nos casos graves são comuns alterações eletrolíticas, elevação da creatinina, queda da albumina e elevação do lactato acima de 5mmol/l, elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa.

Tratamento

Medidas gerais

Não existem benefícios demonstrados com o tratamento das formas assintomáticas. Têm sido documentados casos leves de DCd que se curam apenas com a suspensão da antibioticoterapia que facilitou seu apareci-

mento. Nestas situações acompanha-se o paciente, observando-se clara resposta em 48 horas; caso contrário, deve-se iniciar o tratamento tradicional. Sempre que possível, procura-se interromper a antibioticoterapia que originou o desequilíbrio causador da DCd. Os pacientes que permanecem com os antimicrobianos apresentam DCd mais prolongada, mais recorrências e demoram mais a responder aos tratamentos habituais. Quando a suspensão não é possível, aconselha-se trocar o esquema para antimicrobianos de espectro mais curto, particularmente aqueles que preservam mais a microbiota anaeróbia e são menos implicados no aparecimento da DCd, como os aminoglicosídeos, as sulfonamidas e alguns macrolídeos. A mesma recomendação é feita em relação aos medicamentos imunossupressores e à quimioterapia antineoplásica, particularmente alguns medicamentos que possuem também ação antimicrobiana. O uso de inibidores da bomba de prótons também precisa ser reavaliado e suspenso, se for possível. Compensar as doenças associadas à DCd, como diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, desnutrição, também é medida importante. Como em qualquer diarreia, a normalização do equilíbrio hidreletrolítico é um quesito fundamental, bem como o tratamento da acidose, a manutenção da função renal e do equilíbrio nutricional. O uso de narcóticos e de outros medicamentos inibidores da motilidade intestinal, como a loperamida, deve ser evitado, porque pode disfarçar as manifestações clínicas verdadeiras, atrapalhar o controle de cura da doença e contribuir para o aparecimento de megacó-

Não existem benefícios demonstrados com o tratamento das formas assintomáticas. Têm sido documentados casos leves de DCd que se curam apenas com a suspensão da antibioticoterapia que facilitou seu aparecimento. Nestas situações acompanha-se o paciente, observando-se clara resposta em 48 horas; caso contrário, deve-se iniciar o tratamento tradicional. Sempre que possível, procura-se interromper a antibioticoterapia que originou o desequilíbrio causador da DCd.

QUADRO 5: Testes diagnósticos para o *Clostridium difficile* (9, 16, 26, 30, 35, 40, 43, 45)

Testes	S%	E%	Tempo	Custo (EUA \$)	Observações
Coprocultura	> 90	80-90	2-3d	5-10	Demorado
Coprocultura + toxigenicidade	> 90	> 95	3-4d	10-30	Demorado
Ensaio de citotoxicidade toxina B	75-85	> 97	2-3d	15-25	Demorado
EIA toxinas A e B	50-85	90-95	Horas	5-15	Pouco sensível
EIA glutamato desidrogenase	60-85	85-95	Horas	5-15	Para triagem
PCR	> 90	> 97	Horas	20-50	Escolha da maioria

lon tóxico. Não há razão para se interromper a ingestão de líquidos e nutrientes na maioria dos casos, mesmo que parte da reposição seja por via parenteral. Nem sempre os exames confirmatórios estão disponíveis ou são feitos com a presteza necessária; nestes casos, principalmente nos suspeitos de formas graves ou complicadas, o tratamento deverá ser iniciado com base nos dados disponíveis.

Os pacientes com DCd devem ser internados seguindo-se rigorosamente as precauções universais e de contato que serão detalhadas ao final desta revisão; inúmeros surtos hospitalares de DCd são descritos na literatura. Sabe-se também que 50% das recorrências do Cd são devidas a reinfecções, a maioria adquirida no ambiente onde o enfermo está hospitalizado. O Cd é muito resistente aos detergentes comuns e precisa-se estar atento para o cumprimento das normas de desinfecção preconizadas para o bacilo.

Tratamento das formas leves ou moderadas

A maioria dos trabalhos e *guidelines* estabelece os esquemas terapêuticos e faz as escolhas antimicrobianas com base na apresentação clínica do paciente. Os dois medicamentos mais utilizados são o metronidazol e a vancomicina, os quais serão revistos a seguir.

O metronidazol é um derivado 5-nitroimidazólico muito ativo nas bactérias e protozoários anaeróbios, incluindo o Cd. Seu mecanismo de ação é primariamente bactericida. Ao penetrar nas bactérias anaeróbias a droga forma produtos intermediários, resultantes da sua redução, que se ligam ao DNA, produzindo complexos que inibem a replicação e impedem a síntese enzimática, resultando na morte celular. Estes fenômenos ocorrem nos anaeróbios pela presença de proteínas de baixo potencial de oxirredução, semelhantes à ferridoxina, que reduzem o metronidazol; estas proteínas faltam nos aeróbios, daí a ação específica do fármaco em anaeróbios (46). Por via oral o metronidazol é rapidamente absorvido no intestino delgado, sendo a sua biodisponibilidade de 90% a 95%, quase igual à via parenteral. É metabolizado no fígado e seu metabólito principal, o hidroximetronidazol, tem parte da atividade antimicrobiana da droga original. Sua elimi-

nação é em sua maior fração renal, e outra parte menor, por via biliar. Na colite pelo Cd o metronidazol chega à luz do cólon em níveis bactericidas para o bacilo, apesar da sua ótima absorção digestiva. Admite-se que isto ocorre devido à aceleração do trânsito intestinal causado pela diarreia, dificultando a sua absorção, pela eliminação biliar de parte da droga e também por secreção da mucosa colônica lesada. Em pacientes sem diarreia as concentrações de metronidazol nas fezes são muito inferiores, e não atingem os níveis necessários para uma ação efetiva. Alguns estudos feitos no Canadá mostram maior número de recorrências com o uso do metronidazol e tenta-se explicar o fato pela queda nos níveis da droga na luz intestinal na medida em que a doença do paciente melhora; este fato, entretanto, não é referendado por outros autores, visto que mais de 50% das recorrências são por reinfecção e o restante por recaídas a partir dos esporos do Cd que não são atingidos pelos antibióticos e podem não ser eliminados pelo peristaltismo, particularmente em casos de doença diverticular do cólon associada. Por via parenteral o metronidazol, em pacientes com DCd, pode produzir níveis bactericidas nas fezes através de sua parcial eliminação biliar, diminuição da reabsorção da droga eliminada na bile por causa da diarreia e por secreção colônica, entretanto em níveis que podem ser inferiores ao uso por via oral. A resistência dos anaeróbios ao metronidazol é incomum, embora pareça estar aumentando principalmente em alguns cocos Gram-positivos anaeróbios, mas não em relação ao Cd, no qual é muito rara; sabe-se que a maioria das recorrências do Cd não ocorre por resistência ao metronidazol.

Nos esquemas usados habitualmente o metronidazol é uma droga bem tolerada. Os efeitos adversos mais relatados são gosto metálico, náuseas, vômitos, azia, diarreia ou prisão de ventre. Eventualmente podem ocorrer reações alérgicas, mas não são comuns. Hepatite e pancreatite já foram descritas raramente. A urina pode adquirir a cor vermelho-escura durante o uso do metronidazol. Em doses mais altas ou em tratamentos mais prolongados podem surgir reações neurológicas, principalmente polineuropatia periférica, neurite óptica, tonteados, depressão, insônia e mais raramente psicoses. Re-

Pontos-chave:

- > O metronidazol é um derivado 5-nitroimidazólico muito ativo nas bactérias e protozoários anaeróbios;
- > Seu mecanismo de ação é primariamente bactericida;
- > Ao penetrar nas bactérias anaeróbias a droga forma produtos intermediários, resultantes da sua redução.

comenda-se não ingerir bebidas alcoólicas até um dia após o término do tratamento, pois pode haver reação *dissulfuran-like*. Apesar de se descreverem experimentalmente propriedades mutagênicas com o medicamento, nos seres humanos, vários estudos não conseguiram demonstrar a relação entre câncer e uso da droga. Na gravidez a FDA o classifica como droga de classe B; entretanto, a maioria dos autores recomenda não usá-lo no primeiro trimestre. No puerpério também deve ser evitado, pois é eliminado no leite em quantidade que pode produzir um gosto amargo, dificultando a amamentação e podendo levar à recusa da mamada pelo recém-nascido. Estudo retrospectivo com 328.846 crianças com até cinco anos, expostas intra-útero ao metronidazol, não conseguiu demonstrar relação estatística entre câncer e uso da droga naquele período. Não se observou teratogenicidade estatisticamente significativa com seu uso.

O metronidazol, principalmente por via oral, é um medicamento barato e facilmente disponível.

O tratamento das formas leves e moderadas da DCd é feito preferencialmente, na maioria dos estudos e *guidelines*, com o metronidazol. Os resultados são semelhantes aos da vancomicina, com menor custo, boa tolerância nos esquemas habituais e sem os atuais e preocupantes problemas de uso da vancomicina exercendo pressão seletiva para os enterococos resistentes (VRE) no âmbito hospitalar. As doses recomendadas para adultos são de 500mg VO, três vezes ao dia, ou 250mg VO por dose, quatro vezes ao dia, ambas durante 10 a 14 dias. Quando a via oral estiver impedida, o metronidazol pode ser usado por via EV, na dose de 500mg a cada oito horas, por 10 a 14 dias, podendo-se passar para a via oral assim que o paciente tiver condições de ingestão adequadas e completar o tempo recomendado. A pesquisa de toxina do Cd pode permanecer positiva até seis semanas após o término do tratamento. Não é recomendada para controle de cura, nem indica novo tratamento em assintomáticos. A resposta clínica nesta forma é semelhante à da vancomicina, com índices de cura acima de 90%. A melhora da febre, da dor abdominal, da diarreia e da leucocitose costuma aparecer, na maioria dos pacien-

tes, em dois a cinco dias de tratamento; com sete dias o paciente deve estar com boa resposta. Se em cinco a sete dias não houver melhora do paciente, o metronidazol deve ser trocado pela vancomicina. A resposta da cepa NAP 1 ao metronidazol normalmente é mais lenta do que nas cepas menos virulentas. Quando houver intolerância grave ao metronidazol no primeiro trimestre da gestação e durante a lactação, ele deve ser substituído pela vancomicina.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico, ativo contra cocos e bacilos Gram-positivos, aeróbios e anaeróbios, incluindo o Cd. Age inibindo a síntese da parede celular das bactérias em multiplicação, levando à sua lise osmótica, sendo, portanto, um antimicrobiano primariamente bactericida. Embora a resistência dos cocos Gram-positivos aeróbios seja um problema crescente, em relação ao Cd a resistência é um evento raro (46). Para as infecções piogênicas comuns a droga é usada por via venosa, entretanto para a DCd esta via é ineficaz, pois o que importa são as concentrações na luz intestinal da droga. Por via oral somente quantidades ínfimas de vancomicina são absorvidas; isto torna este antibiótico excelente para tratar o Cd, atingindo concentração elevada sem determinar os efeitos adversos sistêmicos do glicopeptídeo. A formulação oral, em cápsulas, não está disponível comercialmente no Brasil. Recomenda-se então quebrar a ampola e administrar o antibiótico em sua apresentação venosa por via oral. Esta conduta ocorre também em países onde as cápsulas estão disponíveis, mas o custo delas é muito maior do que a apresentação injetável. Alguns pacientes referem gosto ruim, mas nada que impeça o seu uso desta forma. Estudos comparativos entre o uso da vancomicina em cápsulas e a apresentação venosa usada por via oral não mostram diferença de resultado entre as duas formulações (5). Recomenda-se não administrar a droga junto com a colestiramina, visto que ela pode se ligar à droga e diminuir sua ação antimicrobiana.

Nas formas leves e moderadas a vancomicina é uma ótima alternativa ao metronidazol. Os resultados são considerados semelhantes, incluindo a frequência de recorrência. A maioria dos autores e *guidelines* usa a vancomicina na dose de 125mg, via oral, a

O tratamento das formas leves e moderadas da DCd é feito preferencialmente, na maioria dos estudos e guidelines, com o metronidazol. Os resultados são semelhantes aos da vancomicina, com menor custo, boa tolerância nos esquemas habituais e sem os atuais e preocupantes problemas de uso da vancomicina exercendo pressão seletiva para os enterococos resistentes (VRE) no âmbito hospitalar.

cada seis horas, durante 10 a 14 dias. As doses podem ser aumentadas sem efeitos adversos adicionais, porém nestas formas não graves não há vantagem em se usar doses maiores. Em geral a resposta se faz sentir em dois a cinco dias. Em algumas situações especiais a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enemas ou por sonda nasogástrica. A vancomicina é substituto natural do metronidazol quando há efeitos adversos graves, no primeiro trimestre da gestação ou no puerpério. Existe o temor de que o uso mais generalizado da vancomicina na DCd possa contribuir para exercer pressão seletiva nos enterococos resistentes à vancomicina. A vancomicina é aprovada pela FDA para esta indicação; embora o metronidazol não seja aprovado pela FDA para o Cd, ele tem o aval do CDC e da IDSA, daí a sua preferência para esta forma clínica (Quadro 6).

Em recente *guideline* da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), os autores mantiveram a recomendação mais elevada para o metronidazol (A1), sugerem a vancomicina como segunda opção, pelas razões revistas neste tópico (B1), mas acrescentam a alternativa da fidaxomicina (Fid), que será analisada mais adiante, com o mesmo grau de recomendação da vancomicina (B1). A Fid é aceita em vários países europeus para o tratamento da DCd e pela FDA desde 2011. Não é comercializada no Brasil.

Formas graves

A vancomicina é considerada a primeira opção para esta apresentação clínica da DCd (A1). Estudos comparativos com o metroni-

dazol mostram clara superioridade da vancomicina, embora a atuação *in vitro* seja semelhante em ambas, do mesmo modo que as taxas de recorrência da doença (aproximadamente 25%). A vancomicina é recomendada na dose de 125mg, via oral, a cada seis horas, por 10 a 14 dias. Alguns autores defendem o uso de doses maiores de vancomicina, de 250 a 500mg, via oral, a cada seis horas, por 10 a 14 dias; alguns estudos comparativos nas formas graves não complicadas não mostram diferenças nos resultados usando as doses maiores, embora não se observem efeitos adversos adicionais, já que a droga quase não é absorvida por via oral. Se houver dificuldade em se usar a via oral, a vancomicina pode ser prescrita sob a forma de enemas de retenção, em doses de 500mg em 100 a 500ml de soro fisiológico a cada seis horas. A alternativa é o metronidazol, 500mg EV, a cada seis horas, por 10 a 14 dias; entretanto, os resultados são inferiores aos da vancomicina. Alguns trabalhos têm referido que a fidaxomicina, nas formas graves, produz resultados parecidos com os da vancomicina; no recente *guideline* da ESCMID a droga é recomendada (categoria B1) como alternativa à vancomicina. Nos casos graves complicados, com risco de vida, a experiência com este antibiótico ainda é recente e pequena, e por isso não deveria ser utilizado por enquanto neste contexto.

Formas graves complicadas

Devem ser tratadas com vancomicina, 500mg, via oral, a cada seis horas, por 10 a 14 dias, associada ao metronidazol, 500mg, EV, três vezes ao dia, por 10 a 14 dias, de

Pontos-chave:

- > A vancomicina é considerada a primeira opção para esta apresentação clínica da DCd;
- > Estudos comparativos com o metronidazol mostram clara superioridade da vancomicina;
- > Embora a atuação *in vitro* seja semelhante em ambas, do mesmo modo que as taxas de recorrência da doença aproximadamente 25%.

QUADRO 6: Tratamento das formas leves, moderadas, graves e graves complicadas da doença causada pelo *Clostridium difficile*, primeiro episódio, de acordo com as referências (8, 10, 11, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 43, 45)

Categorias da doença	Recomendações de primeira escolha para pacientes adultos
Formas leves e moderadas	Primeira escolha: metronidazol, 500mg, 3 vezes/dia, VO, por 10-14 dias Segunda escolha: vancomicina, 125mg, 4 vezes/dia, VO, por 10-14 dias Fidaxomicina*
Formas graves	Primeira escolha: vancomicina,** 125mg, 4 vezes/dia, VO, por 10-14 dias Fidaxomicina*
Formas graves e complicadas	Primeira escolha: vancomicina, 500mg, 4 vezes/dia, VO,*** por 10-14 dias, associada a metronidazol, 500mg, a cada 8 horas, via endovenosa, por 10-14 dias. Acompanhamento junto com cirurgia

* A fidaxomicina não é comercializada no Brasil. Citada como alternativa na dose de 200mg, 2 vezes/dia, VO, por 10 dias.

** A dose de vancomicina pode ser aumentada para 250 ou 500mg, 4 vezes/dia, VO, por 10-14 dias.

*** Em casos especiais a vancomicina pode ser ministrada por sonda gástrica ou por enema. Veja o texto.

acordo com os *guidelines* da IDSA e do Colégio Americano de Gastroenterologia. Nos casos em que a via oral está impedida ou prejudicada, a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enema de retenção — 500mg diluídos em 100 a 500ml de soro fisiológico, a cada seis horas, por cateter colônico ou por sonda nasogástrica. Todos os autores recomendam o acompanhamento junto com o cirurgião desde o início do tratamento destes pacientes, pois as indicações de cirurgia não são incomuns nestes casos.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado nos pacientes que não respondem aos esquemas propostos, mesmo com a antibioticoterapia correta, após um período que varia, entre os diversos autores, de dois a cinco dias. Outras situações em que a cirurgia deve ser considerada são: hipotensão arterial requerendo terapia vasopressora; sinais clínicos de sepse com disfunção orgânica, principalmente pulmonar e renal; alterações mentais; reação leucemoide com mais de 50.000 leucócitos/mm³; lactato igual ou maior que 5mmol/l; aparecimento de íleo; evolução fulminante; perfuração intestinal; megacólon tóxico não responsivo; e enterite necrotizante. O momento de decidir a cirurgia tem critérios incertos, baseando-se em dados subjetivos, embora deva ser realizada antes do agravamento extremo do quadro. A cirurgia mais citada é a colectomia subtotal com ileostomia, sem remover o reto; em um segundo momento, após a melhora, é feita a anastomose íleo-retal. A colectomia segmentar tem dado resultados inferiores, comparados à colectomia subtotal com ileostomia. Alguns trabalhos têm defendido a realização de ileostomia por laparoscopia, seguida de lavagem do colo e administração de vancomicina a cada seis horas, pela ileostomia. Alguns resultados iniciais parecem promissores; entretanto, há necessidade de mais pesquisas para melhor conclusão acerca desta nova proposta.

O uso de imunoglobulina nestes pacientes é citado, porém com resultados inconclusivos. Outras propostas alternativas serão discutidas ao final do tópico tratamento.

Formas recorrentes

A maioria dos autores sugere que na primeira recorrência devam ser aplicadas as regras gerais do tratamento do primeiro episódio

de DCd. Se a apresentação for leve ou moderada, a escolha habitual recai no metronidazol, nas doses e esquemas já citados e que podem ser vistos nos Quadros 6 e 7. Se a recorrência for grave, dá-se preferência à vancomicina, associando-se o metronidazol nos casos graves e complicados. A razão da conduta prende-se ao fato de as recorrências serem devidas a reinfecções ou recidivas a partir de esporos remanescentes que permaneceram no cólon; a resistência do Cd ao metronidazol e à vancomicina é considerada muito rara. No *guideline* da ESCMID publicado este ano a fidaxomicina é proposta como a alternativa nesta indicação, com o mesmo grau de recomendação (B1) da vancomicina, ambas citadas como superiores ao metronidazol (C1). Apesar de muitas opções referidas na literatura, a maioria acrescentou pouco ao tratamento tradicional e serão revistas no tópico seguinte.

Na segunda recorrência não se deve utilizar o metronidazol se ele foi prescrito nos episódios anteriores, em virtude de os efeitos adversos da droga começarem a aflorar nos tratamentos mais prolongados, particularmente da polineuropatia. Mesmo nas formas leves ou moderadas indica-se o glicopeptídeo no esquema tradicional; após o término do tratamento padrão de 10 a 14 dias com a vancomicina, vários trabalhos sugerem esquemas com a retirada de forma decrescente, durante quatro a oito semanas e/ou esquemas pulsados com doses a cada dois ou três dias de vancomicina, com um total de 10 a 20 doses (Quadro 7). Embora sejam necessários mais estudos, os resultados com os esquemas pulsados ou com a retirada progressiva da vancomicina mostram-se significativamente melhores, e são recomendados em vários *guidelines*. A tolerância destes tratamentos é boa, pois a vancomicina é muito pouco absorvida por via oral e habitualmente não determina efeitos adversos tóxicos sistêmicos. Mais uma vez a fidaxomicina é sugerida como opção no *guideline* da ESCMID, com o mesmo grau de recomendação (B2) da vancomicina, seja no esquema pulsado ou no esquema com retirada progressiva.

Na terceira ou demais recorrências têm sido feitas muitas propostas. Se o paciente já utilizou o esquema pulsado ou o com retirada progressiva da vancomicina, o transplante

A maioria dos autores sugere que na primeira recorrência devam ser aplicadas as regras gerais do tratamento do primeiro episódio de DCd. Se a apresentação for leve ou moderada, a escolha habitual recai no metronidazol. Se a recorrência for grave, dá-se preferência à vancomicina, associando-se o metronidazol nos casos graves e complicados.

de microbiota fecal e o uso da fidaxomicina parecem as alternativas com melhor base científica na atualidade. O uso da rifaximina, logo após o término da vancomicina em quaisquer destes esquemas citados, é apontado também como boa alternativa para os pacientes nesta situação. Estas e outras opções serão revistas a seguir.

Outras opções de tratamento da DCd

Alguns médicos experientes costumam dizer que quando temos muitas propostas para tratar determinada patologia é sinal de que nenhuma delas satisfaz plenamente. Existem muitas tentativas de tratamento da DCd, que se filiam resumidamente a quatro linhas de ação. A primeira é constituída por medicamentos antimicrobianos que atuam diretamente no Cd. O segundo grupo reúne as tentativas de restaurar a microbiota alterada do cólon. A terceira congrega medidas que têm como objetivo favorecer a eliminação das toxinas do Cd. A última linha tenta favorecer a resposta imune contra o Cd, seja com imunoglobulinas ou com tentativas de vacinação. Em seguida serão analisadas as principais propostas dentro de cada um dos quatro grupos e os seus resultados na prática clínica até a atualidade (6, 33, 38).

Primeiro grupo de opções para a DCd: outros antimicrobianos

Fidaxomicina (Fid) — Juntamente com a vancomicina, é reconhecida oficialmente em vários países europeus como droga liberada para o tratamento da DCd. É um antibiótico macrocíclico. É rotulada como potente bactericida para o Cd; atua inibindo a síntese de ARN pela ARN polimerase bacteriana. Além da ação bactericida, a Fid reduz a produção de toxinas pelo Cd e também diminui a sua esporulação, fato que talvez explique a menor frequência de recorrências observada com a droga, quando comparada à vancomicina; sua ação é tempo-dependente. A Fid é um antibiótico de curto espectro, interferindo pouco com a microbiota colônica Gram-negativa, como também com a maioria dos anaeróbios, preservando-os — característica considerada bastante positiva (42). Age muito bem *in vitro* no Cd, além de atuar em outras bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias; entretanto, sua ação é muito pouco intensa, insuficiente para ser usada com outra finalidade que não o tratamento da DCd. A Fid praticamente não é absorvida e age basicamente na luz intestinal, onde atinge concentrações elevadas, que contrastam com as ínfimas concentrações atingidas no

QUADRO 7: Tratamento das formas recorrentes do *Clostridium difficile*, de acordo com as referências (8, 10, 11, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 43, 45)

Primeira recorrência

Leve ou moderada: metronidazol 500mg, 3 vezes/dia, VO, por 10-14 dias
Grave: vancomicina, 125mg, quatro vezes/dia, VO, durante 10-14 dias
Fidaxomicina*

Segunda recorrência

Vancomicina no esquema de retirada progressiva/pulsado

- 125mg, quatro vezes/dia, VO, por 14 dias
- 125mg, 2 vezes/dia, VO, por 7 dias
- 125mg, 1 vez/dia, VO, por 7 dias
- 125mg em dias alternados, VO, por 8 dias
- 125mg a cada 3 dias, VO, por 15 dias

Vancomicina no esquema pulsado

- 125mg, 4 vezes/dia, VO, por 14 dias
- 125mg a cada 2 ou 3 dias, VO; total de 10-20 doses

Fidaxomicina*

Terceira ou mais recorrências**

Vancomicina no esquema pulsado e/ou de retirada progressiva
Transplante de microbiota fecal

* A fidaxomicina, não comercializada no Brasil, é citada como boa alternativa no tratamento da primeira e da segunda recorrência, em geral na dose de 200mg, duas vezes ao dia, VO, por 10 dias.

** A rifaximina, não comercializada no Brasil, é citada como alternativa no tratamento da terceira recorrência, logo após a vancomicina, em geral na dose de 400mg, duas vezes ao dia, por 14 dias.

plasma. Parece ter um prolongado efeito pós-antibiótico. A droga é muito bem tolerada, e os efeitos adversos são referidos em menos de 5% dos pacientes — em geral náuseas, vômitos e dor abdominal. Neste aspecto assemelha-se à vancomicina, que também quase não é absorvida e não causa efeitos adversos sistêmicos, a não ser eventuais reações alérgicas. A FDA classifica a Fid como droga de classe B na gestação e não se conhece sua excreção no leite humano. O laboratório fabricante recomenda não usar o produto em crianças, por falta de informações sobre a droga em Pediatria.

Os estudos em adultos comparando a Fid com a vancomicina têm mostrado percentuais de cura bastante semelhantes, sobretudo nas formas leves e moderadas (50). Nas formas graves a experiência é menor, porém os poucos resultados são muito parecidos. Descreve-se também menor frequência de recorrências com a Fid, em comparação à vancomicina, inclusive nas cepas mais virulentas, como a BI/NAP1/027. Considera-se a Fid uma boa alternativa para tratar as formas recorrentes quando não respondem aos esquemas tradicionais ou no impedimento do seu uso, como na alergia à vancomicina. O esquema mais recomendado para os adultos é de 200mg, via oral, duas vezes ao dia, durante 10 dias. Faltam estudos comparativos da Fid com o metronidazol. O custo da Fid é muito alto, cerca de 2.800 dólares, e o tratamento dura 10 dias; em níveis europeus, um tratamento sai por 1.500 euros. Apesar de ser uma boa opção, o custo será um dos impedimentos ao seu uso mais rotineiro. A droga ainda não foi lançada no Brasil.

Rifaximina — Pertence à classe das rifamicinas. Inibe a síntese do ARN bacteriano, ligando-se à fração beta do DNA bacteriano dependente da ARN polimerase. A rifaximina atua numa gama variada de microrganismos, incluindo alguns cocos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios, Cd, enterobactérias e protozoários, como a *Giardia* sp. e *Cryptosporidium* sp. Apesar disto a maioria dos autores considera que ela causa poucas alterações na microbiota intestinal e este fato não facilitaria a recorrência da DCd quando for usada. Este antibiótico tem sido referido na literatura no tratamento da diarreia dos viajantes, quando

causada pela *Escherichia coli* não invasiva; como coadjuvante no tratamento e na prevenção da encefalopatia hepática; na síndrome do cólon irritável; e nas infecções pelo Cd. Usada somente por via oral, a droga quase não é absorvida (0,4%), atingindo elevadas concentrações na luz intestinal e nas fezes; entretanto, os níveis sistêmicos são muito baixos. Não há interferência da alimentação na sua atuação. Sua tolerância é boa, eventualmente produzindo flatulência, dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação, tonteiras e raramente outros efeitos. Na gravidez é classificada pela FDA como droga de classe C e não há informações sobre seu uso na lactação e em crianças abaixo de 12 anos. Mais de 97% da droga são eliminados nas fezes de forma imutável. Um dos principais problemas referidos com o uso deste antibiótico é a facilidade com que são selecionados mutantes resistentes, principalmente após o quinto dia de uso. Na maioria das vezes a resistência ocorre por alteração do sítio do cromossomo alvo do antimicrobiano; este é um impedimento importante ao seu uso mais disseminado — pelo menos é o que se teme.

A rifaximina não é postulada nos esquemas habituais dos *guidelines* publicados nos últimos anos. Existem trabalhos estudando a droga isoladamente em recorrências de leve ou moderada intensidade, com resultados considerados comparáveis aos da vancomicina e do metronidazol. Existem também esquemas que prolongam o tratamento por 20 dias; entretanto, os números são pequenos para se chegar a alguma conclusão definitiva. Muitos autores citam o uso da rifaximina no tratamento da forma recorrente da DCd, em continuidade ao uso da vancomicina, seja no esquema convencional de 10 a 14 dias, seja no esquema pulsado ou no de retirada progressiva da droga. Nestas condições a rifaximina, na maioria dos trabalhos, é usada na dose de 400mg, duas vezes ao dia, por via oral, por 14 dias, iniciada logo após o término da vancomicina. Existem propostas preconizando doses de rifaximina de 200mg duas vezes ao dia, por 14 dias, ou 550mg via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias, ou 400mg três vezes ao dia, durante 10 a 20 dias. Os resultados deste esquema sequencial são considerados

A rifaximina pertence à classe das rifamicinas. Inibe a síntese do ARN bacteriano, ligando-se à fração beta do DNA bacteriano dependente da ARN polimerase.

A rifaximina atua numa gama variada de microrganismos, incluindo alguns cocos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios, Cd, enterobactérias e protozoários, como a Giardia sp. e Cryptosporidium sp. Apesar disto a maioria dos autores considera que ela causa poucas alterações na microbiota intestinal e este fato não facilitaria a recorrência da DCd quando for usada.

bons para tratar e prevenir recorrências do Cd, tornando-se mais uma opção a ser tentada nestes casos, com razoável base científica (39, 49).

A rifaximina não está disponível no Brasil. Nos EUA, um tratamento de 400mg via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias, custa cerca de 600 dólares.

Outros antimicrobianos citados no tratamento da DCd — A teicoplanina apresenta boa eficácia contra o Cd *in vitro*. Também é um glicopeptídeo, e possui características muito parecidas com a vancomicina. Apresenta espectro antimicrobiano semelhante ao da vancomicina, inclusive atuação no Cd. Não é absorvida por via oral e atinge altas concentrações na luz intestinal. Alguns trabalhos comparativos mostram uma ação na DCd no mínimo igual à da vancomicina, embora com casuística pequena. Recomendam-se mais estudos para conclusões mais sólidas, embora tudo indique que poderá tornar-se mais uma alternativa. A teicoplanina é usada na dose de 100mg, via oral, de 12 em 12 horas; como não há apresentação oral, tem-se utilizado a apresentação injetável por via oral, sugerida inclusive nas instruções do laboratório fabricante.

A nitazoxanida tem atuações *in vivo* e *in vitro* no Cd, sendo comparável ao metronidazol. Também age em alguns protozoários, helmintos e em outras bactérias Gram-positivas e negativas. Cerca de dois terços da droga são eliminados nas fezes de forma ativa. Em alguns trabalhos a ação da nitazoxanida é comparada à do metronidazol e da vancomicina, principalmente em formas recorrentes. Seu custo é maior que o do metronidazol; entretanto, os resultados disponíveis na literatura indicam que vale a pena estudar mais essa droga, pois ela pode tornar-se mais uma opção, principalmente para as recorrências. É usada na dose de 500mg, via oral, duas vezes ao dia, durante 10 dias.

O ácido fusídico e a bacitracina são referidos na literatura como ativos no Cd, entretanto, com atuação classificada como inferior à da vancomicina. Faltam estudos, e o *guideline* da Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) coloca estes antimicrobianos entre as drogas com evidências para uso clínico incertas no momento; a linezolida tam-

bém é ativa no Cd, porém a experiência clínica ainda é minúscula, não havendo base sólida para o uso clínico.

A tigeciclina é uma tetraciclina de largo espectro e considerada ativa contra o Cd. Existem algumas referências positivas limitadas a casos graves e complicados e alguns refratários. É um antibiótico por via parenteral de largo espectro, que pode ser considerado em casos de clínica de abdome agudo. Em relação à DCd seu papel ainda é duvidoso, porque a experiência é pequena. Alguns autores a citam como alternativa ao metronidazol injetável nos casos graves e complicados, visto que a droga atinge níveis fecais teoricamente suficientes para agir no Cd. Precisa de mais estudos, sobretudo prospectivos, para ser indicada com mais propriedade.

Existem algumas referências à ramoplanina e ao tiacumicin, entretanto estas drogas estão em fase muito inicial de pesquisa para se tirar conclusões ou fazer recomendações.

Segundo grupo: tentativas de restaurar a microbiota do cólon

Transplante de microbiota fecal (TMF) — Os bons resultados do transplante de microbiota fecal no tratamento das recorrências da DCd já são um fato indiscutível (3, 7, 25, 34, 36). Sabe-se que durante a DCd ocorrem importantes alterações na microbiota fecal, culminando com a facilitação da instalação e multiplicação do Cd no trato gastrointestinal. O trato gastrointestinal alberga uma complexa microbiota, constituída por 1.000 a 1.200 espécies, principalmente bactérias. Dentre os benefícios para o hospedeiro executados por ela destacam-se a síntese de vitaminas, a fermentação dos hidratos de carbono, o desdobramento da bile e de hormônios do hospedeiro, a exclusão, por competição, dos patógenos que aí chegam, além de influenciar no desenvolvimento e maturação do sistema imune intestinal. A composição da microbiota é afetada principalmente pelo uso de antibióticos, os quais podem remover microrganismos que servem de barreira e proteção da mucosa. O Cd é um dos patógenos que pode se aproveitar destas mudanças e também multiplicar-se, produzindo a DCd. Ainda não se sabe com precisão quais bactérias são mais importantes neste processo. A ideia do

Pontos-chave:

- > A nitazoxanida tem atuações *in vivo* e *in vitro* no Cd, sendo comparável ao metronidazol;
- > Também age em alguns protozoários, helmintos e em outras bactérias Gram-positivas e negativas;
- > Cerca de dois terços da droga são eliminados nas fezes de forma ativa.

transplante de microbiota fecal é restabelecer o equilíbrio da microbiota e interromper o ciclo causador das recorrências, impedindo a reinstalação do Cd.

A maioria dos *guidelines* indica o TMF a partir da terceira recorrência, quando falharam os tratamentos antibióticos mais bem indicados (Quadro 7), ou na segunda recorrência, quando os episódios são graves.

A primeira etapa do TMF consiste na seleção de doadores; em geral dá-se preferência a indivíduos jovens e saudáveis, comumente familiares do paciente. Alguns centros, por motivos econômicos, organizaram um *pool* de doadores, que é acionado sempre que necessário — estes já foram submetidos a questionários e aos exames necessários, fazendo-se apenas as devidas atualizações. Na seleção aplica-se um minucioso questionário, para diminuir a probabilidade de transmissão de agentes ao receptor, pelas fezes. Após a aprovação desse questionário, o doador é submetido a uma bateria de exames, incluindo sorologia para HIV, HTLV 1 e 2, HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, sorologia para sífilis, exame parasitológico para excluir helmintos e protozoários, com destaque para a giardíase, amebíase, criptosporidiose e strongiloidíase, entre outros, coprocultura para o Cd e para bactérias enteropatogênicas; estes exames podem ser ampliados, dependendo das informações obtidas com o doador e com os dados epidemiológicos locais. A experiência dos grupos que realizam este procedimento é a de que o número de complicações é muito baixo, desde que o *screening* de doadores seja bem executado.

Em relação aos receptores do TMF, os fatores de exclusão mais citados são: 1. pacientes em uso de esquemas pesados de imunossupressores, incluindo doses elevadas de corticoides, agentes biológicos produtores de depleção de linfócitos, agentes anti-TNF, quimioterapia antineoplásica, entre outros; 2. pacientes com cirrose descompensada, HIV em fase avançada, transplante recente de medula óssea, além de outras causas de grave imunodeficiência. Alguns autores incluem ainda a gravidez.

O material fecal é coletado do doador, filtrado para retirada de partículas sólidas e diluído em salina. A infusão deve ser feita preferentemente dentro de seis horas. Reco-

menda-se um curso com vancomicina até a véspera do procedimento. O receptor deve realizar um preparo intestinal semelhante ao utilizado para a colonoscopia, com o objetivo de diminuir a carga de Cd no cólon antes da instilação do material fecal.

A melhor via para se realizar o TMF ainda é discutida. Pode ser utilizado enema de retenção, administração por colonoscopia, por tubo nasogástrico ou por gastroscopia. Não se comprovou superioridade de nenhuma das vias, devendo-se avaliar caso a caso qual o melhor procedimento.

Os resultados do TMF nas formas recorrentes, a partir da terceira recorrência, em geral oscilam entre 80% e 90% de sucesso na maioria dos trabalhos — fato que explica sua escolha em vários *guidelines* recentes. Espera-se, em futuro próximo, que entre as mais de mil espécies da microbiota fecal possam ser identificadas as de real importância para o restabelecimento do equilíbrio, com a possibilidade de preparo de cápsulas que resolvessem o problema, sem a rotina trabalhosa de hoje.

Probióticos — Os probióticos são microrganismos em princípio não patogênicos, capazes de colonizar a mucosa colônica e aumentar a sua resistência contra a colonização de bactérias patogênicas. Os produtos disponíveis em geral incluem várias espécies de bactérias *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, que fazem parte da microbiota intestinal normal; o fungo *Saccharomyces boulardii* também é um agente probiótico bastante citado. Com o uso de antibióticos, a microbiota intestinal tem o seu equilíbrio afetado, podendo nesta ocasião ser infectada pelo Cd. Os probióticos em tese colonizam a mucosa intestinal, produzem ácidos bactericidas e peptídeos e competem pelos nutrientes e pela adesão nos colônócitos, dificultando a instalação do Cd. Os probióticos também produzem produtos bactericidas e podem inibir a fixação das toxinas A e B do Cd. Em teoria, estas seriam as bases principais do seu uso na DCd (14).

Na prática clínica, o uso de probióticos na prevenção ou como coadjuvante no tratamento da DCd é um assunto em aberto, com muita discussão e insegurança na literatura (28). Vários encontros científicos têm sido organizados para discutir o assunto, mas estão

A maioria dos guidelines indica o TMF a partir da terceira recorrência, quando falharam os tratamentos antibióticos mais bem indicados, ou na segunda recorrência, quando os episódios são graves. A primeira etapa do TMF consiste na seleção de doadores; em geral dá-se preferência a indivíduos jovens e saudáveis, comumente familiares do paciente. Alguns centros, por motivos econômicos, organizaram um pool de doadores, que é acionado sempre que necessário — estes já foram submetidos a questionários e aos exames necessários, fazendo-se apenas as devidas atualizações.

faltando trabalhos prospectivos bem conduzidos cientificamente, com metodologia mais homogênea, para que se possam fazer comparações e tirar conclusões sobre o tema. Em trabalho publicado no *Lancet*, em outubro de 2013 (1), os autores — estudando lactobacilos e bifidobactérias, utilizando uma casuística de 1.470 pacientes idosos e metodologia adequada — não encontraram evidências da atuação dos probióticos na prevenção da DCd, comparada com um grupo de 1.471 enfermos que tomaram placebo. As evidências duvidosas, associadas à publicação de casos de fungemia por *S. boulardii* em imunodeprimidos, fizeram com que a maioria dos *guidelines* mais recentes (como os da SHEA/IDSA de 2010, o da ESCMID de 2014 e o da AAIS de 2009) não os recomendassem, alegando não haver dados convincentes em adultos para indicá-los. O *guideline* do Colégio Americano de Gastroenterologia de 2013, na sua recomendação 21, afirma que existem evidências limitadas para o uso adjunto de probióticos para diminuir as recorrências em pacientes com DCd; na recomendação 38 os autores afirmam que existem evidências moderadas de que o *Lactobacillus rhamnosus* e o *S. boulardii* decrescem a diarreia associada aos antibióticos, mas as evidências são insuficientes para se afirmar que previnem a DCd. O Comitê de Doenças Infecciosas da Associação Americana de Pediatria, em seu trabalho de 2013 no *Pediatrics* (12), afirma que não existem dados convincentes em Pediatria que forneçam base para o seu uso em crianças. Pessoalmente, por hora, prefiro ficar com a opinião dos microbiologistas clínicos europeus, epidemiologistas, infectologistas, pediatras e gastroenterologistas, expressa em seus *guidelines*.

Colonização com Cd não toxigenico — Os Cds que não têm os genes responsáveis pela produção das toxinas não determinam doença e são encontrados em estudos de portadores assintomáticos. As cepas não toxigênicas parecem ter efeito protetor contra a infecção das que produzem toxinas, pois competem pelos nutrientes, pelos receptores nas células da mucosa intestinal e pelo espaço, em tese dificultando a infecção e as recaídas do Cd. Na prática, em 1987 houve a comunicação de dois casos de DCd que en-

taram em remissão após a ingestão oral de cepas não toxigênicas. Este fato foi demonstrado em infecção de *hamsters* e porcos com cepas não toxigênicas protegendo contra as subseqüentes infecções por cepas toxigênicas.

Do ponto de vista prático, não há nenhuma base para se utilizar este tipo de tratamento ou prevenção; entretanto, não deixa de ser uma linha de pesquisa interessante para fornecer respostas no futuro.

Terceiro grupo: medidas para eliminar as toxinas produzidas pelo Cd

Como a doença é causada por toxinas, a ideia do uso de resinas e polímeros para fazerem a ligação e impedirem sua ação parece bastante lógica. O polietilenoglicol tem sido usado antes do TMF para ajudar a reduzir a carga de bactérias e toxinas no cólon e facilitar a colonização pela microbiota que está sendo transplantada. O preparo é semelhante ao de uma colonoscopia. Não há nenhum efeito antibiótico e sua ação é puramente mecânica, funcionando como um laxativo osmótico. Embora haja referência de melhora apenas com o laxativo, seu uso é considerado adjuvante no preparativo do TMF.

A colestiramina e o colestipol são resinas de troca iônica que em tese trocam íons com as toxinas do Cd, formando um complexo não absorvível, fato que diminuiria sua quantidade livre para se fixar na mucosa, melhorando a doença ou evitando recorrências. Na prática, as evidências de que funcione como terapêutica adjuvante são fracas, embora alguns autores tenham tentado seu uso, em bases individuais, em função de ser bem tolerada e relativamente barata, sobretudo associada à vancomicina. A maioria das rotinas não utiliza estas resinas, ainda mais que a colestiramina interfere na ação da vancomicina, ligando-se a ela e diminuindo em cerca de 80% sua ação bactericida. Os poucos defensores do seu uso sugerem ministrar a colestiramina três horas antes da vancomicina, para evitar a inativação. Discute-se se ela é capaz de interferir também na ação do metronidazol. O colestipol praticamente não é mais citado para esta finalidade.

O tolevamer é um polímero não antibiótico capaz de ligar-se às toxinas do Cd, diminuindo sua ação; entretanto, não tem ação

Pontos-chave:

- > O uso de probióticos na prevenção ou como coadjuvante no tratamento da DCd é um assunto em aberto;
- > Vários encontros científicos têm sido organizados para discutir o assunto;
- > Mas estão faltando trabalhos prospectivos bem conduzidos cientificamente.

diretamente contra a bactéria. Trabalhos com *hamsters* e *in vitro* são efetivos. Ao contrário da colestiramina, não interfere na ação da vancomicina e do metronidazol, contudo aumenta a perda de potássio, havendo apresentações que já vêm com o potássio associado. Alguns autores defendem seu uso associado aos antibióticos; entretanto, a base científica que comprova sua atuação em humanos é fraca e discutível. A maioria dos *guidelines* atuais não propõe seu uso.

Quarto grupo: medidas para fortalecer a resposta imunitária do hospedeiro

A vacinação com as toxinas A e B do Cd é uma ideia interessante e constitui uma linha de pesquisa atual na doença. Em geral os indivíduos que apresentam as formas recorrentes do Cd têm títulos baixos de imunoglobulinas contra as toxinas do bacilo. Acredita-se que se fosse possível estimular a produção destes anticorpos específicos, a evolução da doença poderia ser melhorada, particularmente no controle das formas recorrentes ou mesmo na prevenção primária. Toxoides do Cd já foram usados em voluntários saudáveis com boa tolerância e resposta de produção de anticorpos. No futuro será necessário estabelecer se serão capazes de ser imunogênicos em indivíduos idosos e com comorbidades. A maioria das pesquisas tem sido realizada em animais. Não há uma vacina para uso clínico.

A falta de resposta humoral adequada às toxinas do Cd representa um importante fator na patogenia da DCd e grande risco de formas recorrentes. A ideia de se usar imunoglobulinas nos hospedeiros sem nível adequado de anticorpos poderia ajudar na recuperação clínica, pelo menos em tese. Existem referências de casos de DCd que se beneficiaram com o uso de gamaglobulina, em geral entre 150 e 400mg/kg por dose, em uma só dose, podendo ser repetida em formas recorrentes que não responderam adequadamente. Os resultados mais favoráveis têm sido descritos em formas graves ou recorrentes da DCd, como adjuvante da terapêutica antibiótica. A maioria dos autores considera que faltam estudos prospectivos com metodologia adequada para se poder tirar conclusões, e por enquanto a indicação da imunoglobulina é considerada incerta. O *guideline*

do Colégio Americano de Gastroenterologia, na sua recomendação 22, define que não existe imunoterapia efetiva correntemente disponível. A imunoglobulina venosa não tem papel como terapêutica única no tratamento da DCd, entretanto pode ajudar em doentes com hipogamaglobulinemia.

O uso de anticorpos monoclonais contra as toxinas A e B do Cd, na dose de 10mg/kg, em um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, em 200 enfermos, juntamente com vancomicina ou metronidazol, foi acompanhado de redução estatisticamente significativa das recorrências, de 25% para 7%. A segunda etapa desse estudo está em andamento, e outros trabalhos semelhantes precisam ser feitos para uma recomendação mais científica. Não existem apresentações comerciais de anticorpos monoclonais para uso clínico.

Prevenção

Como já foi comentado, a infecção pelo Cd se faz na maioria das vezes no ambiente hospitalar, por via fecal-oral. Inúmeros surtos de infecção pelo Cd têm sido descritos. As medidas preventivas visam conter a infecção no paciente que já está infectado e evitar novas colonizações ou infecções a partir dele. As medidas citadas podem ser agrupadas em quatro conjuntos (Quadro 8).

Medidas para os pacientes, profissionais de saúde e visitantes

Os doentes com DCd devem ficar em quartos individuais, usando banheiros exclusivos e em precauções de contato. Este isolamento deve permanecer no mínimo enquanto durar a diarreia; alguns pesquisadores sugerem até 48 horas após, e outros durante toda a permanência no hospital, visto que os esporos podem ser recuperados das fezes em média até seis semanas após o tratamento efetivo, embora o maior risco de contágio seja na fase aguda. A higienização das mãos é medida crucial, enfatizada por todas as rotinas, e deve ser feita antes e após o contato com o paciente. O Cd é resistente ao álcool habitualmente usado, sendo recomendada também a lavagem com água e sabão. O uso de luvas e de capote, inclusive pelos visitantes, é obrigatório antes de entrar no quarto e

A vacinação com as toxinas A e B do Cd é uma ideia interessante e constitui uma linha de pesquisa atual na doença. Em geral os indivíduos que apresentam as formas recorrentes do Cd têm títulos baixos de imunoglobulinas contra as toxinas do bacilo. Acredita-se que se fosse possível estimular a produção destes anticorpos específicos, a evolução da doença poderia ser melhorada, particularmente no controle das formas recorrentes ou mesmo na prevenção primária.

QUADRO 8: Principais medidas preventivas da transmissão horizontal do *Clostridium difficile*

Variáveis	Grau da recomendação
Precauções de contato	
Higiene das mãos	A II — boa
Uso de luvas	A I — boa
Uso de capote	B III — moderada
Uso de quarto privativo	C III — fraca
Limpeza do ambiente, desinfecção e uso de descartáveis	
Desinfecção do quarto, banheiro e superfícies do ambiente	B II — moderada
Desinfecção do equipamento entre os usos por pacientes	C III — fraca
Eliminação do uso de termômetros retais	B II — moderada
Uso de hipoclorito 1.000/milhão para a desinfecção	BII — moderada

Adaptado da referência *guideline* da SHEA/IDSA, 2010 (11).

ter contato com o paciente e com os utensílios nele existentes. Devem ser removidos antes de sair do quarto. Medidas educativas para que estes procedimentos sejam cumpridos são também importantes. O *screening* de portadores assintomáticos do Cd não é indicado, visto que seu tratamento não é adequado e não produz resultados práticos. A pesquisa do Cd no ambiente hospitalar, excetuando-se os estudos epidemiológicos, também não modifica as medidas de desinfecção preconizadas para o bacilo, e não é sugerida pelos autores (31, 33, 51).

Medidas de limpeza e desinfecção ambiental

Dentro do possível, recomenda-se que todo o material usado pelo enfermo seja descartável. Os termômetros, se não forem descartáveis, devem ser de uso exclusivo do paciente, bem como estetoscópio e aparelhos de pressão. O material deve ser adequadamente desinfetado antes da utilização em outros pacientes. O Cd é muito disseminado no ambiente hospitalar. As medidas de limpeza que eliminam os esporos das superfícies existentes estão bem indicadas. Os esporos do Cd são resistentes aos produtos de limpeza hospitalar usados rotineiramente. Recomenda-se usar produtos que contêm cloro na proporção de 1.000 a 5.000 partes por milhão. Os de 5.000 por milhão são mais efetivos, entretanto tendem a ser

mais corrosivos; por isso, recomenda-se sua utilização mais na limpeza pesada do chão e dos banheiros.

Controle do uso de antimicrobianos

Idealmente, a utilização racional dos antibióticos inclui evitar seu uso desnecessário, particularmente no que se refere à duração e ao número de drogas prescritas; este ponto é muito vulnerável na maioria dos hospitais, sobretudo quando não há programas de controle do uso de antibióticos e consultoria especializada disponível. O diagnóstico microbiológico é fundamental para a realização dos ajustes que vão otimizar o tratamento e permitir a redução do número e da duração no melhor tempo indicado. Nos locais onde o Cd é um problema significativo, cada vez mais numeroso, os antibióticos mais envolvidos na DCd, como clindamicina, cefalosporinas e fluoroquinolonas, têm seu uso controlado, procurando-se utilizar, quando possível, antibióticos menos implicados na DCd, como aminoglicosídeos e trimetoprima + sulfametoxazol e algumas penicilinas.

Probióticos

Embora citados por alguns autores como preventivos da DCd, na maioria dos *guidelines* os probióticos não são indicados para a profilaxia da doença, por falta de evidências convincentes para sua utilização.


Pontos-chave:

- > Dentro do possível, recomenda-se que todo o material usado pelo enfermo seja descartável;
- > Os termômetros, se não forem descartáveis, devem ser de uso exclusivo do paciente;
- > Bem como estetoscópio e aparelhos de pressão.

Referências

1. ALLEN, S.J.; WAREHAM, K. et al. — Lactobacilli and Bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older in patients (Placide): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 382(9900): 1249-57, 2013.
2. ANANTHAKRISHNAN, A.N.; ISSA, M. & BINION, D.G. — *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 38: 711-28, 2009.
3. BAKKEN, J.S. — Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 15: 285-9, 2009.
4. BARTLETT, J.G. — Antibiotic associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 346(5): 334-9, 2002.
5. BASS, S.N.; LAM, S.W. et al. — Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J. Pharm. Pract.*, epub ahead of print, Dec 27, 2013.
6. BAUER, M.P. & VAN DISSEL, J.T. — Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 51: 551-6, 2009.
7. BRANDT, L.J.; ARONIADIS, O.C. et al. — Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.*, 107: 1079-87, 2012.
8. BURKE, K.E. & LAMONT, T — *Clostridium difficile* infection: Worldwide disease. *Gut and Liver*, 8(1): 1-6, 2014.
9. BURNHAM, C.A.B. & CAROL, K.C. — Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: An ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin. Microbiol. Rev.*, 26(3): 604-30, 2013.
10. CHENG, A.C.; FERGUSON, J.K. et al. — Australasian Society of Infectious Diseases guidances for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Med. J. A.* 194(7): 353-8, 2011.


Obs.: As 41 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.



- Produção científica nacional
- Educação médica continuada
- Representante exclusivo da New England Journal of Medicine e American College of Physicians
- DEF - o mais completo bulário de medicamentos

Tudo isso com apenas quatro letras

EPUC


 Editora de Publicações Científicas

Ao lado dos médicos, em prol da vida