

## Infecção por *Clostridioides difficile*

### Introdução

O *Clostridioides difficile*, anteriormente conhecido como *Clostridium difficile*, é uma bactéria gram-positiva anaeróbica geralmente disseminada pela via fecal-oral. Não é invasiva e produz toxinas A e B que causam diarreia, com uma amplitude de manifestações que vão de portador assintomático a colite pseudomembranosa. As toxinas A e B podem ligar-se à superfície das células epiteliais intestinais, onde são internalizadas e mediam uma reacção que levam à morte celular [1]. Em cerca de 7 a 15% dos adultos faz parte da flora intestinal num estado quiescente não patogénico [1]. A incidência de Infecção por *C. difficile* (ICD) tem aumentado, especialmente nos idosos com hospitalização recente ou residentes em instituições de cuidados de longa duração [2]. Os esporos do *C. difficile* podem sobreviver numa variedade de superfícies durante meses ou anos, tornando difícil erradicá-los de um ambiente uma vez aí estabelecidos [1]. Nas instituições de saúde resulta principalmente da contaminação de superfícies e do transporte nas mãos pelos profissionais e pelos doentes infectados. Na comunidade pode ser adquirido no solo, água, animais de estimação, carne e vegetais [1].

O *C. difficile* é um patógeno oportunista que tira vantagem de contextos em que o equilíbrio normal da flora intestinal se altera. Os dois maiores factores de risco são a exposição a antibióticos, em particular aos de largo espectro [3], e a exposição ao micro-organismo. Os doentes oncológicos a fazer quimioterapia têm ICD com mais frequência e muitas vezes formas mais graves [1]. Outros factores são comorbilidades, cirurgia do tracto gastrointestinal [2] e medicação que reduz o ácido gástrico, como os inibidores da bomba de protões [3].

## Diagnóstico

O melhor teste laboratorial para o diagnóstico de ICD ainda não foi claramente estabelecido. A cultura de *C. difficile* isolada não é suficiente porque nem todas as estirpes produzem toxinas [2]. Não se deve repetir um teste negativo, porque um teste positivo após um teste negativo é <5% e os testes repetidos aumentam a probabilidade de falsos positivos [2]. Não devem ser feitos testes para determinar a cura porque as toxinas podem permanecer positivas por até 30 dias em doentes com resolução dos sintomas. Os testes falsos positivos de cura podem complicar os cuidados clínicos e resultar em tratamentos inapropriados [2].

O diagnóstico de ICD baseia-se [4]:

- Na combinação de sinais ou sintomas compatíveis com ICD com evidência microbiológica de toxina de *D. difficile* e *C. difficile* produtor de toxina nas fezes, na ausência de outra causa ou
- Na demonstração de colite pseudomembranosa por colonoscopia ou histopatológica [4].

Diarreia é a passagem de 3 ou mais fezes moles ou líquidas por dia ou mais frequentemente do que é normal para o indivíduo [5]. As fezes assumem a forma do receptáculo [4], ou correspondem à escala de fezes de Bristol tipos 5 a 7 [6].

## Classificação da gravidade da ICD

A gravidade da ICD tem sido definida de modo variável com base em dados laboratoriais, dados do exame físico, estadia em cuidados intensivos, colectomia e/ou mortalidade [7].

Várias organizações científicas propuseram critérios de gravidade da ICD e uma das mais recentes é a das Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) publicadas em 2018 com a actualização de 2017 [7]:

- Ligeira a moderada:
  - Leucocitose com um número de leucócitos <15 000/mL e

- Creatinina sérica < 1,5 mg/dL (133 µmol/L)
- Grave
  - Leucocitose com um número de leucócitos  $\geq 15\,000/\text{mL}$  e
  - Creatinina sérica > 1,5 mg/dL (133 µmol/L)
- Fulminante
  - Hipotensão ou choque
  - Íleo paralítico, megacólon

Para a ICD ligeira a moderada pode também considerar-se a que se apresenta com diarreia, sem critérios de ICD grave ou fulminante com menos de 4 dejectões por dia [4]. Pode ainda considerar-se que a ICD ligeira a moderada é a associada a diarreia sem sinais de infecção grave ou fulminante [2].

Íleo paralítico define-se clinicamente como sinais de função intestinal gravemente alterada, como vómitos ou ausência de fezes com sinais radiológicos de distensão intestinal [4].

Megacólon define-se como sinais radiológicos de distensão do cólon, de mais de 6 cm na largura transversa do cólon, e sinais de resposta inflamatória sistémica grave [4].

Nos doentes oncológicos pode ser difícil usar os critérios de gravidade indicados acima porque os doentes oncológicos estão muitas vezes neutropénicos e podem ter insuficiência renal por várias razões, sobretudo nas doenças hematológicas. Por isso, há quem sugira usar nesta população os critérios de Zar que, embora não estejam validados nas populações com cancro, podem ser mais úteis clinicamente para determinar a gravidade da doença [1]:

Factor de risco	Pontos
Idade > 60 anos	1
Temperatura > 38,3 ° C	1
Albumina <2,5 mg/dL	1
Leucócitos >15000/mm <sup>3</sup> , dentro de 48 horas da admissão	1
Evidência endoscópica de colite pseudomembranosa	2
Estadia em unidade de cuidados intensivos	2

Doença grave define-se como  $\geq 2$  pontos

## Princípios gerais de tratamento

O tratamento inicial da ICD inclui [8]:

- A classificação da gravidade da doença;
- Hidratação e correcção das alterações hidro-electrolíticas necessárias;
- Interromper os antibióticos desnecessários, porque associam-se a um tempo maior para a resolução da diarreia e com uma frequência maior de complicações, incluindo recorrência da infecção;
- O diagnóstico precoce é essencial para promover as medidas de isolamento para diminuir a transmissão da infecção:
  - devem-se adoptar medidas de precaução do contacto durante o tratamento de doentes com ICD confirmado ou suspeito,
  - a higiene das mãos é importante e deve ser mantida com água e sabão ou com um produto para higiene das mãos à base de álcool, antes e depois do contacto com doentes com ICD,
  - no entanto, os esporos são resistentes ao álcool, por isso, a água e sabão pode ser mais eficaz.

## Terapêutica com antibióticos

Os antibióticos para o ICD devem ser iniciados empiricamente nas situações em que um atraso substancial da confirmação laboratorial possa pôr o doente em risco. Num doente com uma

suspeita forte de ICD, deve considerar-se a terapêutica independentemente do teste laboratorial, porque os valores preditivos negativos para ICD são insuficientes para excluir a doença [2].

Para um episódio não grave de ICD deve iniciar-se o tratamento com [7]:

- Vancomicina – 125 mg por via oral, 4 vezes por dia, durante 10 dias ou
- Fidaxomicina – 200 mg por via oral, 2 vezes por dia, por 10 dias
- Metronidazol – 500 mg por via oral, 3 vezes por dia por 10 dias, se os agentes indicados acima não estiverem disponíveis

Para um episódio inicial grave [7]:

- Vancomicina – 125 mg por via oral, 4 vezes por dia, durante 10 dias ou
- Fidaxomicina – 200 mg por via oral, 2 vezes por dia, por 10 dias

Para um episódio inicial fulminante [7]:

- Vancomicina – 500 mg 4 vezes por dia por via oral ou sonda nasogástrica
  - Se houver íleo paralítico, considerar adicionar a instilação rectal de vancomicina
  - Deve considerar-se o metronidazol, 500 mg IV de 8/8 horas, juntamente com a vancomicina, em particular se houver íleo paralítico

Para a 1ª recorrência [7]:

- Vancomicina 125 mg 4 vezes por dia por 10 dias se foi usado metronidazol para o episódio inicial ou
- Vancomicina prolongada em doses decrescentes, como 125 mg 4 vezes por dia durante 10 a 14 dias, depois 2 vezes por dia durante uma semana e depois com intervalos de 2 a 3 dias por 2 a 8 semanas ou
- Fidaxomicina 200 mg 2 vezes por dia por 10 dias se se usou vancomicina no episódio inicial

Para 2ª ou recorrência subsequentes [7]:

- Vancomicina prolongada em doses decrescentes, como em cima, ou
- Vancomicina 125 mg 4 vezes por dia oral por 10 dias seguida de rifaximina 400 mg 3 vezes por dia durante 20 dias ou
- Fidaxomicina 200 mg 2 vezes por dia por 10 dias ou
- Transplantação de microbiota fecal

### **Resposta ao tratamento**

A resposta ao tratamento acontece quando a frequência das dejetões diminui e a consistência das fezes melhora e os parâmetros de gravidade da doença melhoram e nenhum sinal de gravidade se desenvolve [4]. Em todos os outros casos o tratamento considera-se falhado. A resposta ao tratamento deve ser observada diariamente e avaliada pelo menos após 3 dias, desde que o doente não esteja a piorar durante o tratamento. No caso do tratamento com metronidazol, a resposta ao tratamento pode verificar-se só após 3 a 5 dias. Depois de uma resposta clínica, pode levar várias semanas até a consistência e a frequência das fezes volte completamente ao normal [4].

### **Recorrências**

Considera-se que há uma recorrência quando a ICD reaparece dentro de 8 semanas após o início de um episódio prévio, desde que os sintomas do episódio prévio se tenham resolvido após o tratamento ter terminado [4]. Não é exequível distinguir uma recorrência da infecção inicial de uma reinfecção.

### **Referências**

1. Neemonn K, Freifeld A. Clostridium difficile associated diarrhea in the oncology patient. J Oncol Pract 2017;13:26-30.
2. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):478-498. quiz 499.
3. Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient proton pump inhibitor administration and hospital-acquired clostridium difficile infection: evidence and possible mechanism. Am J Med 2018;131: 244–249.
4. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014;20(suppl 2):1-26.
5. <https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/> (acedido em 29/05/2020).
6. Lewis SJ, Heaton JW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand. J. Gastroenterol 1997;32:920-924.
7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48.
8. Cho JM, Pardi DS, Khanna S. Update on Treatment of Clostridioides difficile Infection. Mayo Clin Proc 2020;95:758-769.