

## Colite pseudomembranosa a valaciclovir: caso clínico

### *Pseudomembranous colitis related to valaciclovir: a clinical case*

Rui Gomes, Margarida Coelho

#### Resumo

O *Clostridium difficile* é um agente microbiológico essencialmente nosocomial. Nos últimos anos tem havido alterações importantes na sua epidemiologia. Actualmente a infecção associada ao *Clostridium difficile* é considerada uma das doenças nosocomiais mais reportadas. Existe, além disto, evidência de maior número de casos de infecção na comunidade, com dados que sugerem uma agressividade crescente do agente.

Os antibióticos têm um papel fulcral na fisiopatologia da doença. A clindamicina, as cefalosporinas e as penicilinas são os antibióticos de maior risco, podendo no entanto, qualquer agente anti-microbiano facilitar a infecção por *Clostridium difficile*.

Pela relevância do tema, os autores apresentam um caso clínico de colite pseudomembranosa a valaciclovir, uma associação considerada rara na literatura.

Palavras chave: *Clostridium difficile*, colite, diarreia, colite pseudomembranosa e valaciclovir.

#### Abstract

*Clostridium difficile* is a microbiological agent essentially nosocomial. In the last few years there have been important changes in its epidemiology. Nowadays *Clostridium difficile* associated disease is considered one of the most reported nosocomial diseases. There is also evidence of an increasing number of cases in the community, with data suggesting increasing pathogen's aggressiveness.

Antibiotics play a crucial role in the disease physiopathology. Clindamycin, cephalosporins and penicillins are the higher risk antibiotics, nevertheless, any antimicrobial agent can facilitate a *Clostridium difficile* infection.

Given the theme relevance, the authors present a clinical report of a case of pseudomembranous colitis secondary to valaciclovir, a rare association according to literature.

Key words: *Clostridium difficile*, colitis, diarrhoea, pseudomembranous colitis and valaciclovir.

#### INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile* (CD) foi identificado pela primeira vez em 1935, mas apenas em 1978 foi associado a doença.<sup>1</sup> É essencialmente um agente nosocomial e estima-se que a incidência da doença associada ao *Clostridium difficile* (DACD) em ambiente hospitalar varie entre 5 e 39%.<sup>2</sup> Na comunidade a sua incidência está estimada em 7-12 casos por 100000 pessoas/ano.<sup>2</sup> Há evidência de que a incidência da DACD está a aumentar.<sup>3</sup> Actualmente a DACD é a 4ª doença nosocomial mais reportada ao *Centers for Disease Control and Prevention*.<sup>2</sup>

Os antibióticos têm um papel fundamental na patogénese da DACD, sendo classicamente considerados de maior risco a clindamicina, as cefalosporinas e as penicilinas. No entanto, qualquer anti-microbiano

pode estar potencialmente implicado, inclusivamente o metronidazol, vancomicina, anti-fúngicos e anti-virais.<sup>2</sup>

Pela sua relevância e raridade, os autores apresentam o um caso clínico de colite pseudomembranosa (CPM) secundária ao valaciclovir.

#### CASO CLÍNICO

Doente de 75 anos, sexo masculino, raça branca, reformado, residente em Almada. Internado no Hospital Garcia de Orta (HGO) por quadro clínico de diarreia com 3 semanas de evolução, acompanhada de vômitos, anorexia, dor abdominal tipo cólica localizada aos quadrantes inferiores e edema dos membros inferiores. A diarreia caracterizava-se por 8-10 dejectões/dia com fezes líquidas, amareladas, sem sangue, muco ou pús. Surgiu 7 dias após início terapêutico de valaciclovir e gabapentina dirigidos a uma infecção por herpes zoster na região cervical, tendo cumprido 7 dias de terapêutica anti-viral. Uma semana após início do quadro diarreico, recorreu ao serviço de urgência do HGO referindo disfagia para

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta, Almada  
Recebido para publicação a 22.04.09  
Aceite para publicação a 01.12.09

sólidos e dor retroesternal agravada com a ingestão de alimentos. Realizou endoscopia digestiva alta cujas imagens foram sugestivas de esofagite candidiásica, tendo sido medicado com fluconazol oral. Nos antecedentes pessoais destacava-se ressecção parcial da sigmoideia por pólipos sangrantes benignos há mais de 20 anos; diabetes *mellitus* tipo 2 medicada com gliclazida; hipertensão arterial controlada com fosinopril e indapamida; úlcera duodenal sob medicação crónica com omeprazol e prostatectomia total aos 69 anos por patologia prostática benigna. Negava comportamentos sexuais não protegidos, consumo de substâncias ilícitas, álcool ou outros hepatotóxicos. Negava igualmente transfusões de sangue ou hemoderivados.

Ao exame objectivo apresentava-se vigil, colaborante e orientado, emagrecido, desidratado, febril (37,5–38°C) e com edema dos 4 membros, face e parede abdominal. O abdómen apresentava-se distendido, com aumento dos ruídos hidro-aéreos e doloroso à palpação dos quadrantes inferiores, sem defesa. Sem estigmas de doença hepática crónica.

Os exames laboratoriais revelavam leucocitose com neutrofilia, proteína C reactiva 12,6 mg/dL e velocidade de sedimentação 53 mm na 1ª hora. As provas de coagulação estavam alteradas (TP 66% e aPTT 48 segundos). Apresentava um padrão colestático (fosfatase alcalina 601 UI/L, gama glutamil transpeptidase 322 UI/L, Bilirrubina total 1,2 mg/dL, AST 65 UI/L e ALT 90 UI/L), proteínas totais 5 g/dL, albumina 1,5 g/dL, colesterol total 90 mg/dL e imunoglobulinas normais. Serologias para vírus da imunodeficiência humana 1 e 2, antigénio P24 e vírus hepatotrópicos negativas. Função renal mantida, sem evidência de proteinúria.

A ecografia abdominal não revelou alterações estruturais do parênquima hepático nem dilatação das vias biliares, detectando apenas *sludge biliar*. A colonoscopia total identificou pseudomembranas localizadas ao cólon sigmoideu, compatíveis com o diagnóstico de colite pseudomembranosa (CPM) a *CD*. As hemoculturas foram negativas. Os exames bacteriológicos e micológicos das fezes foram igualmente negativos. O estudo de populações linfocitárias foi normal. A pesquisa de toxinas do *Clostridium difficile* não foi realizada por problemas logísticos.

Perante o diagnóstico de CPM optámos por iniciar antibioterapia com metronidazol por via oral. Com a terapêutica instituída verificou-se normalização do trânsito intestinal e quadro algico abdominal, man-

tendo contudo edema ligeiro dos membros inferiores. Teve alta hospitalar após 14 dias de antibioterapia. Do ponto de vista laboratorial verificou-se normalização da PCR e das transaminases, constatando-se igualmente descida significativa dos valores da fosfatase alcalina e da gama glutamil transpeptidase. As proteínas totais, a albumina e as provas de coagulação mantinham valores semelhantes aos do início do internamento.

O doente manteve acompanhamento em consulta de Medicina Interna, encontrando-se assintomático e ocorrendo normalização analítica ao fim de 2 meses.

## DISCUSSÃO

A ocorrência de DACD pressupõe a existência de três eventos: alteração da flora microbiana cólica, colonização e proliferação do *Clostridium difficile* (*CD*) com produção de toxinas. A flora microbiana cólica inibe a colonização e proliferação do *CD*, o que implica que qualquer situação que altere o seu equilíbrio, possa aumentar o risco de DACD.<sup>4</sup> A disrupção da flora microbiana causada pelos antibióticos, constitui o mecanismo fisiopatológico mais consensual para a emergência da infecção por *CD*.<sup>3</sup> A duração da terapêutica, o uso de múltiplos antibióticos e os esquemas de largo espectro aumentam o risco de DACD.<sup>3</sup>

Existem outros factores que facilitam a colonização por *CD* e aumentam o risco de doença associada, nomeadamente, o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), pró-cinéticos, agentes anti-peristálticos, imunossuppressores, anti-neoplásicos, cirurgia gastrointestinal, sondas nasogástricas e enemas.<sup>4</sup> Após colonização, o risco de infecção também depende da resposta imunitária do hospedeiro. Indivíduos que produzem menos anti-corpos em resposta à toxina A têm maior risco de infecção.<sup>4</sup> Este facto pode justificar o papel de alguns factores de risco como a idade avançada, presença de doença subjacente grave e a imunossupressão.

No global a incidência DACD está a aumentar, mesmo na comunidade e em indivíduos sem factores de risco tradicionais.<sup>3</sup> Pensa-se que este facto possa estar relacionado com a utilização em grande escala de IBP e com o aumento da virulência e alteração do padrão de resistências de algumas estirpes de *Clostridium difficile*.<sup>3</sup> Actualmente as fluoroquinolonas são consideradas um factor de risco para a DACD.<sup>5</sup> Em surtos epidémicos reportados, nos Estados Unidos da América e Canadá, identificou-se estirpe de *CD* resis-

tente à ciprofloxacina e com factores de virulência aumentados.<sup>5</sup>

O valaciclovir é um anti-viral utilizado para o tratamento de infecções herpéticas, não apresentando qualquer actividade antimicrobiana sobre a flora cólica. A incidência de diarreia relacionada com a toma do valaciclovir é considerada rara.<sup>6</sup> A associação de valaciclovir com CPM a CD é excepcional na literatura.<sup>6</sup> Em relação ao caso clínico em questão, existe uma relação temporal entre a terapêutica com valaciclovir e o diagnóstico de CPM. Consideramos que o valaciclovir tenha desempenhado um papel fulcral na infecção a CD, provavelmente ao induzir diarreia e consequentemente alterando a flora microbiana intestinal. Admitimos também que outros factores como a terapêutica crónica com IBP, a idade avançada e um défice imunitário transitório (a avaliar pela infecção herpética) possam ter contribuído para a patogénese da doença.

O espectro da doença é variável, podendo cursar com diarreia ligeira ou evoluir para colite fulminante. A correlação temporal entre a exposição ao antibiótico e a instalação da DACD pode variar entre 24h e 8 semanas.<sup>7</sup> O quadro clínico típico é constituído por diarreia aquosa, dor abdominal, febre, anorexia, náuseas e mal estar geral. Analiticamente é comum a leucocitose e hipoalbuminémia.<sup>7</sup> A hipoalbuminémia, por enteropatia exsudativa, pode condicionar diminuição da pressão oncótica e formação de edemas, como aconteceu no caso vertente.

Apesar do quadro clínico se enquadrar na DACD, o facto de não haver exposição recente a anti-bacterianos, levou-nos a colocar outras hipóteses de diagnóstico, razão pela qual foi pedida colonoscopia. Não obstante existirem outras causas raras de CPM, actualmente, a identificação de pseudomembranas por colonoscopia é quase patognomónico de infecção por CD.<sup>7</sup> No entanto, nem todos os doentes apresentam pseudomembranas, o que torna a sensibilidade do exame relativamente baixa (51%).<sup>7</sup> Além disso em doentes com distensão abdominal aumenta o risco de perfuração intestinal. Por estes motivos em indivíduos

## QUADRO I

### Diagnóstico laboratorial da DACD

Diagnóstico laboratorial da DACD	Vantagens	Desvantagens
Ensaio de toxicidade celular	Alta especificidade Alta sensibilidade	Dispendioso Resultados > 24h
Exame cultural	Sensibilidade alta	Especificidade baixa Resultados > 72h
IEE para as toxinas A ou A + B	Alta especificidade Baratos Resultados em 2h	Sensibilidade baixa

## QUADRO II

### Terapêutica antibiótica da DACD

	Opções terapêuticas
Doença ligeira a moderada	Metronidazol 500 mg, po, 8-8 h, 10 dias
Doença grave	Vancomicina 125 – 500 mg, po, 6-6 h, 10 dias Suspeita de ileus paralítico ou megacólon tóxico: Metronidazol (500 mg, ev, 6-6h) + vancomicina via SNG (500 mg de 6-6 h) ou enema (500 mg em 100 ml de SF cada 4-12 h), 10 dias
	1ª recidiva: Mesmo antibiótico utilizado para o 1º episódio ≥ 2 recidivas: • Vancomicina em doses altas (1-2 g/dia) • Vancomicina em doses tituladas ou em pulsos • Imunoglobulina ev 400 mg/kg 1-2 doses

com diarreia associada a antibióticos aconselha-se a realização de testes laboratoriais para o diagnóstico de DACD (*Quadro I*).<sup>7</sup>

O primeiro passo para o tratamento da DACD (*Quadro II*) é a suspensão da antibioterapia em curso. Agentes anti-peristálticos e opiáceos estão contraindicados. O metronidazol administrado por via oral, constitui a terapêutica de eleição da DACD ligeira a moderada.<sup>8</sup> A vancomicina é o antibiótico de escolha nos casos de doença grave (doses até 500 mg de 6-6h com o objectivo de atingir concentrações cólicas mais altas).<sup>2,8</sup> Um estudo prospectivo e randomizado recente suporta esta abordagem terapêutica. Comparando os 2 antibióticos em 172 doentes com DACD concluiu-se que a eficácia terapêutica era semelhante nos casos de doença ligeira e que a vancomicina é mais eficaz que o metronidazol em casos graves de

doença.<sup>9</sup> Em casos de ileus parálitico ou via oral não disponível, preconiza-se o metronidazol endovenoso associado à vancomicina via sonda nasogástrica ou em enema.<sup>2,5</sup>

O tratamento das recidivas é mais controverso. Ocorrem em 22-26% dos casos e habitualmente 7-14 dias após terminar antibioterapia.<sup>1</sup> Para a primeira recidiva aconselha-se o tratamento com o mesmo antibiótico utilizado para o primeiro episódio.<sup>8</sup> Para doentes com duas ou mais recidivas é fundamental identificar e corrigir a causa da perpetuação da infecção, devendo mesmo reconsiderar-se a necessidade de novo esquema antibiótico. Existem várias abordagens terapêuticas com eficácia comprovada, nomeadamente a vancomicina em doses altas, pulsos ou doses tituladas de vancomicina e vancomicina associada a rifampicina, no entanto, nenhum destes esquemas é consensual.<sup>8</sup> Vários estudos demonstram benefício dos probióticos no tratamento da DACD recidivante, existindo apenas um estudo prospetivo, randomizado e controlado a comprovar o benefício da associação de vancomicina com *Saccharomyces boulardii*.<sup>10</sup> A imunoglobulina endovenosa é outra opção terapêutica para doentes com recidivas frequentes ou graves em que outras opções terapêuticas não são exequíveis.<sup>8</sup> Outra abordagem terapêutica não antibiótica é o transplante fecal que consiste na administração de fezes de dadores. Apesar de controverso e do potencial risco de transmissão de doenças infecciosas a resposta terapêutica parece excelente.<sup>8</sup>

No doente em estudo ficam por esclarecer duas situações clínicas, a esofagite fúngica e as alterações das provas de função hepática. A esofagite fúngica é considerada rara em doentes imunocompetentes. Estão identificados factores de risco, alguns deles presentes no nosso doente, nomeadamente a idade avançada, a diabetes *mellitus* e a terapêutica com IBP.<sup>11,12</sup> Relativamente à hepatopatia admitimos etiologia multifactorial (toxicidade induzida pelo fluconazol e gabapentina, quadro infeccioso persistente e desnutrição). ■

## Bibliografia

1. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008 ;46 (1):54-11.
2. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76(7):725-730.
3. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (1):S19-31. Review.

4. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile* - associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171(1):51-58.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* - more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932-1940. Review.
6. De Andrés S, Ferreira D, Ibáñez M, Ballesteros A, García B, Agud JL. *Clostridium difficile* colitis associated with valaciclovir. *Pharm World Sci* 2004;26(1):8-9.
7. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (1):S12-18. Review.
8. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (1):S32-42. Review.
9. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):302-307.
10. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271(24):1913-1918.
11. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, Thomopoulos K, Gatopoulou A, Nikolopoulou V, Kartalis G. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with *Candida* esophagitis: are they always present? *Int J Clin Pract* 2005;59(2):210-213.
12. Chocarro Martínez A, Galindo Tobal F, Ruiz-Iratorza G, González López A, Alvarez Navia F, Ochoa Sangrador C, Martín Arribas MI. Risk factors for esophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(2):96-100.