

Diarreia por *Clostridium difficile*: doença de declaração obrigatória?

Clostridium difficile infection: should it be notifiable?

Filipa Malheiro

O *Clostridium difficile* é causa frequente de colite associada ao uso de antibióticos mas foi descrito bem antes da sua utilização generalizada.¹ Os casos inicialmente descritos foram atribuídos à clindamicina. No entanto, a utilização crescente das penicilinas e cefalosporinas permitiu constatar que qualquer outro antibiótico, incluindo a vancomicina e o metronidazol, habitualmente usados no tratamento desta infecção, poderiam ser responsáveis por ela. Consequentemente, o número de casos tem vindo a aumentar, tendo-se verificado no início da década de 2000 que as infecções por *Clostridium difficile* são também mais graves, mais refractárias à terapêutica habitual e com maior número de recorrências.¹ Esta maior gravidade da doença é atribuída à aquisição de uma mutação (NAP1/BI/027) que permite o aumento da produção de toxina pelo agente. Directamente relacionado com o aparecimento de estirpes com esta mutação está o uso generalizado de quinolonas.² Esta mesma mutação foi descrita em surtos hospitalares, primeiro no Canadá, e mais tarde nos EUA e na Europa. Novas mutações surgiram entretanto, condicionando também um aumento da gravidade global da infecção. Curiosamente, foram também detectadas mutações que impedem a formação de toxina, tornando as estirpes inofensivas.

Neste número da revista é apresentado um artigo sobre uma série de casos de diarreia por *Clostridium difficile* num serviço de Medicina Interna dum hospital da grande Lisboa.

Estima-se que 20 a 50% dos doentes internados e residentes em instituições são portadores assintomáticos de *Clostridium difficile*.³ Embora assintomáticos, estes doentes são fontes de contaminação (transmissão fecal-oral, de *Clostridium difficile* e esporos) para os outros doentes internados. Curiosamente, os portadores assintomáticos, em geral, permanecem sem evidência de infecção durante os períodos de internamento e são os doentes que adquirem este agente

de novo que desenvolvem as formas mais graves da infecção. Esta protecção parece estar relacionada com a colonização prévia com estirpes não toxicogénicas, assim como com a presença de IgG anti-toxina em níveis mais elevados que se verifica nos portadores assintomáticos.⁴ Um aspecto curioso de mencionar é o facto dos recém-nascidos serem em grande número portadores assintomáticos deste agente (até 50%), não estando totalmente esclarecido o motivo, mas que parece estar relacionado com a ausência de receptores para a toxina na mucosa intestinal até por volta dos dois anos de idade, sendo que a partir dessa idade o número de anticorpos é suficiente para protecção até à idade adulta.

São conhecidos factores de risco para esta infecção, para além do uso de antibióticos, e tal como apontado no artigo publicado, a hospitalização prévia (64% dos doentes apresentados), a idade avançada e a presença de comorbilidades graves. Outros factores possíveis, embora controversos, são a terapêutica com supressores da acidez gástrica, também mencionada neste artigo e presente em numero considerável de doentes.

Igualmente controversa é a infecção adquirida na comunidade (definida também como a ausência de hospitalização no ano prévio à infecção, e não apenas como no artigo apresentado que se refere apenas à ausência de internamento no mês anterior ao da infecção). Tem-se verificado diarreia por *Clostridium difficile* em populações consideradas de baixo risco, nomeadamente indivíduos saudáveis e sem utilização de antibióticos. São neste caso consideradas potenciais fontes de transmissão os produtos alimentares e sobretudo os de origem animal.

O diagnóstico desta infecção é feito com base na clínica, adicionalmente a teste laboratorial diagnóstico ou avaliação endoscópica que demonstre a existência de pseudomembranas no cólon. Também aqui não é claro qual o exame laboratorial ideal. O mais

utilizado e rápido baseia-se na detecção das toxinas. Os testes mais rápidos são menos sensíveis, necessitando de maior quantidade de toxina para o resultado ser positivo. A realização de até três pesquisas no mesmo doente aumenta a sensibilidade diagnóstica mas à custa de custos adicionais.⁵

A terapêutica deve ser iniciada o mais rapidamente possível. O metronidazol é considerado o antibiótico de primeira linha no tratamento da doença não grave e a vancomicina na doença grave (cuja definição também não é consensual mas que em geral se baseia na presença de leucocitose superior a 15.000/μl ou de insuficiência renal aguda).¹ A grande vantagem da vancomicina oral é não ser absorvida e, portanto, conseguem-se maiores concentrações dentro do cólon, ao contrário do metronidazol cuja concentração nas fezes diminui à medida que diminui a inflamação da mucosa.⁴ Parece ser legítima a utilização dos dois antibióticos nos casos fulminantes ou de extrema gravidade (vancomicina oral e metronidazol endovenoso), devendo também ser considerada a colectomia sub-total. Várias terapêuticas alternativas ou adjuvantes têm sido descritas e estão em estudo, nomeadamente o uso de probióticos, a bacterioterapia fecal, o uso de novos antibióticos e a imunoglobulina endovenosa.⁶

A recorrência de infecções é grande e estará relacionada com a resistência dos esporos à antibioterapia. As recomendações para a escolha do antibiótico nas recorrências baseiam-se uma vez mais na gravidade da infecção, podendo haver interesse no prolongamento da terapêutica.⁶ O controlo eficaz desta infecção passa também pela prevenção de novas colonizações e do aparecimento de doença em doentes previamente colonizados. São disto exemplo a aplicação de medidas especiais no contacto com os doentes infectados, incluindo luvas e bata, que deverão ser mantidas enquanto durar a diarreia. A higiene das mãos tem aqui um papel fundamental, devendo ser feita com água e sabão dada a resistência dos esporos às soluções alcoólicas. A restrição da utilização de um antibiótico em particular demonstrou facilitar o controlo de alguns surtos. Estas recomendações incluem restrição ao uso de cefalosporinas, quinolonas e clindamicina.

Várias áreas estão em investigação nomeadamente, e uma vez mais, o uso de probióticos e a vacinação. O tratamento de portadores assintomáticos não está recomendado, embora os estudos sejam poucos e se questione, nos casos de surto hospitalar, fazer ou não

sentido tratá-los de modo a interromper a cadeia de transmissão.

Como podemos constatar, as dúvidas são ainda em maior número que as certezas. Esta infecção tem vindo a tornar-se um problema de saúde pública. O número de portadores assintomáticos, bem como a sua verdadeira importância na transmissão de *Clostridium difficile* ainda não está totalmente esclarecido. Também fundamental parece ser a detecção precoce de novos casos bem como o rápido início de terapêutica e a adopção de medidas que impeçam a sua transmissão a pessoas próximas, e assim quebrar a cadeia de transmissão.

Não terá chegado a hora de incluir a infecção a *Clostridium difficile* no grupo de doenças de notificação obrigatória? ■

Bibliografia

1. Bartlett JG. Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758.
2. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254.
3. McFarlan LV, Mulligan ME, Kwork RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204.
4. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of *clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981;143:42.
5. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, et al. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123:835.
6. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932.