

Diarreia associada ao uso de antibióticos: a infecção pelo *Clostridium difficile*

Nelson Gonçalves Pereira¹
José Galvão Alves²

Resumo: Os autores fazem um trabalho de atualização sobre as diarreias associadas ao uso dos antibióticos (DAA), com ênfase na doença associada ao *Clostridium difficile*. Iniciam com a definição de DAA. Chamam a atenção para a importância do tema na literatura mundial, em função do aumento do número de casos, da gravidade e da letalidade, principalmente após o surgimento da cepa B1/NAP1/027 do *C. difficile*. Criticam a carência de estudos no Brasil embora a impressão subjetiva de todos os autores e a de que o número de casos também aumentou em nosso meio. Resumem os principais tipos de DAA e a sua patogenia e características. Em relação a DAA causada pelo *C. difficile* os autores fazem detalhada revisão sobre os aspectos microbiológicos, patogenia, fatores de risco para o seu aparecimento, epidemiologia e quadro clínico. O diagnóstico laboratorial e o tratamento são minuciosamente revisados com base nos principais *guidelines* publicados na literatura sobre o assunto até 2016, sendo propostas condutas práticas a luz desta revisão. Os autores destacam as principais linhas de pesquisa em andamento e terminam o trabalho destacando as medidas mais indicadas para a prevenção das DAA, com destaque para o *C. difficile*.

Abstract: The aim of the present study is to review and update the current data on antibiotics associated diarrhea (AAD), mainly *clostridium difficile* infection. The study stresses the relevance of this theme to current medical research worldwide due to the rising number of cases, the severity and mortality rates associated with this disease, specially after the discovery of the B1/NAP1/027 species of *C. Difficile*. The authors summarize the main types of AAD and its pathogeny and characteristics.

Concerning AAD caused by *C. Difficile*, the study makes a detailed review of the microbiological aspects, pathogeny, risk factors, epidemiology and clinical conditions. The laboratorial diagnosis and treatment are carefully summarized based on the main guidelines published until 2016, with practical measures being proposed based on the results and data found on this summary.

The authors highlight the main current lines of research and finish the study featuring the most indicated measures aiming the prevention of AAD, specially *C. Difficile*.

Diarreia associada a antibióticos (DAA) pode ser definida como a ocorrência de 3 ou mais evacuações de fezes não moldadas, com a duração de 2 ou mais dias, sem nenhuma outra explicação aparente, durante ou logo após o uso de antibióticos (VARUGHESE et al, 2015). Na maioria das vezes a DAA surge ao longo do curso terapêutico com os antibióticos, variando o tempo desde algumas horas do início até 2 meses após a sua utilização.

Importância do tema

Em países desenvolvidos estima-se que cerca de 1% das pessoas façam uso de antibióticos em média 1 vez ao ano. Dos pacientes que são medicados com antimicrobianos 2 a 25 %

¹ Prof. Dr. Responsável pelo ensino da Infectologia na Escola de Medicina Souza Marques. ² Prof. Dr. Titular de clínica Médica Escola de Medicina Souza Marques; Membro da Academia Nacional de Medicina.

apresentam DAA. Muitos fatores ligados às drogas interferem nestes números, sendo os mais importantes o tipo de droga utilizada, o espectro de atuação, o tempo e a dosagem, as associações de antimicrobianos, a elevada excreção biliar da droga, a intensidade da absorção por via oral e os tratamentos repetidos. Muitos fatores são relacionados aos pacientes, sendo os mais relevantes as internações, a gravidade da infecção que se está tratando, a presença de comorbidades em geral, o estado imunitário, os extremos de idade, as cirurgias, principalmente as do aparelho digestivo, o uso de quimioterapia antineoplásica, os enemas, alimentação por sonda nasogástrica, as endoscopias digestivas, a presença de diarreia crônica e história patológica de DAA, entre outros.

A diarreia é descrita como efeito adverso com o uso de quase todos os antibióticos. Os mais implicados em geral são a amoxicilina + clavulanato (10 a 25 %), cefixima (15 a 20 %), ampicilina e outras penicilinas (5 a 11 %), outras cefalosporinas (2 a 6 %), sulfametoxazol + trimetoprim (6 %), fluoroquinolonas (2 a 5 %), azitromicina (2 a 5 %), claritromicina, tetraciclina, eritromicina, carbapenemas (2 a 5 %), outros menores que 2 % (BARTLETT, 2002).

Patogenia

O primeiro conjunto de DAA é relacionado ao efeito direto nos intestinos de alguns antibióticos. Como todos os aminoglicosídeos, a neomicina quando usada por via oral, não é absorvida e atua somente topicamente. Em 4 a 8 dias de uso, principalmente com doses acima de 2 g diárias, ela pode causar manifestações de síndrome disabsortiva. A neomicina afeta a fase luminal na digestão das gorduras causando precipitação de ácidos graxos e ácidos biliares. A neomicina determina alterações histológicas na mucosa do intestino delgado, incluindo encurtamento das vilosidades, infiltração da lâmina própria com células mononucleares e macrófagos contendo pigmentos; estas lesões foram reproduzidas em voluntários. Felizmente a neomicina é um antibiótico em desuso, embora topicamente ainda faça parte da formulação de vários cremes e soluções; como antidiarreico e para diminuir a microbiota intestinal também é pouco utilizada na atualidade.

A clofazimina, embora também pouco prescrita nos dias de hoje, ainda faz parte das medicações contra a hanseníase e para o complexo da *Mycobacterium avium*. O tratamento prolongado, por mais de 3 meses com esta droga pode levar a uma enteropatia caracterizada pela infiltração maciça da lâmina própria por macrófagos contendo cristais vermelho-marrom, quimicamente derivados da clofazimina. A microscopia eletrônica mostra que estes cristais são contidos em inclusões lisozomais citoplasmáticas dos macrófagos. A enteropatia da clofazimina pode ser grave e até fatal (BEAUGERIE & PETIT, 2004)

A eritromicina tem efeito agonista nos receptores da motilina, acelerando o esvaziamento gástrico, produzindo contração do antro, duodeno e da vesícula biliar. A eritromicina atua na musculatura lisa do duodeno e interfere na contratilidade intestinal. Estas alterações são correlacionadas com a comum intolerância digestiva à eritromicina, manifestada principalmente por vômitos, dor abdominal e diarreia.

A ampicilina + clavulanato também estimula o peristaltismo intestinal causando comumente diarreia. Este efeito colateral é devido principalmente ao clavulanato e aumenta com as doses mais elevadas da droga. A ampicilina isoladamente não parece ter ação significativa na motilidade intestinal.

O segundo conjunto de DAA é devido a alterações da microbiota intestinal, seja pela diminuição de populações bacterianas com determinada função particular ou por supercrescimento de patógenos intestinais. O impacto do uso de antibióticos na microbiota intestinal, sobretudo bacteriana, varia em função da dose, tempo, via, espectro de atuação, propriedades farmacológicas como o grau de absorção por via oral, vias de eliminação, metabolização e características dos metabolitos, além de variações individuais.

Em humanos existem 2 ácidos biliares ou sais biliares primários: os ácidos cólico e o quenodeoxicólico. Eles são produzidos pelos hepatócitos, armazenados na vesícula biliar e excretados na bile, conjugados com a glicina e a taurina; a maior parte exerce a sua ação no intestino delgado, principalmente na digestão das gorduras, sendo reabsorvidos cerca de 90 % no íleo distal. A parte dos ácidos biliares que chega ao cólon é degradada por enzimas bacterianas da microbiota residente, resultando a formação do ácido deoxicólico e o ácido litocólico. Os ácidos biliares livres ou conjugados têm ação catártica na mucosa colônica pela indução da secreção de água e eletrólitos. Com a redução da microbiota bacteriana, principalmente de anaeróbios, diminui o desdobramento dos ácidos biliares que chegam ao cólon, fato que para a maioria dos pesquisadores explica parte da patogenia das DAA.

Em indivíduos com uma alimentação normal cerca de 70 g de carboidratos chegam por dia ao cólon. Esta fração é composta principalmente por carboidratos não digeridos no delgado, fibras, açúcares não absorvíveis e oligossacarídeos. Estes alimentos são quebrados por várias espécies bacterianas existentes no cólon, mormente anaeróbios, mais no cólon esquerdo que no direito. Deste processo resulta a formação de ácidos graxos de cadeia curta e gases, particularmente acetatos, butirato e propionato e ácidos orgânicos. Em condições normais a fermentação dos hidratos de carbono é completa ou quase completa.

Estes ácidos graxos têm função nutriente e exercem um papel trófico importante na mucosa colônica, sendo usados como fonte de energia pelos colonócitos. A diarreia pode ocorrer quando a capacidade da microbiota de fermentar é ultrapassada por um excesso de ingestão de carboidratos, levando a um acúmulo, juntamente com ácidos graxos remanescentes e cátions ligados a ácidos graxos aniônicos; a diarreia é resultante da hiperosmolaridade. Admite-se que os antibióticos, principalmente os que atuam em anaeróbios, ao diminuir a microbiota intestinal interferem neste processo, tudo indicando que podem produzir diarreia por este mecanismo. Trabalhos em voluntários demonstram que a capacidade de fermentação no cólon está diminuída quando se usa clindamicina e também outros antibióticos. Sabe-se ainda que os ácidos graxos de cadeia curta quando absorvidos favorecem a entrada de água e eletrólitos junto com eles; a diminuição da sua produção pode facilitar o surgimento das DAA. Assinale-se ainda que a interferência na fermentação dos hidratos de carbono e falta de desdobramento dos sais biliares parecem atuar simultaneamente na gênese das DAA deste grupo (MCFARLAND, 2008)

A diarreia associada ao *Clostridium difficile*

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 DAA. O seu conhecimento vem despertando muito interesse não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta B1/NAP1/027 em vários países, incluindo o Brasil. Em muitos hospitais americanos já ultrapassou em número os casos de MRSA

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 (RODRIGUEZ et al 2016). Somente na década de 1970 ele foi definitivamente relacionado à doença e passou a ser estudado mais intensamente. É um bacilo gram positivo, anaeróbio, móvel em meios líquidos, formador de esporos, em geral subterminais,

ovalados e produtor de toxinas. Em cultura produz colônias de 2 a 5 mm, circulares ou rizoides, opacas, acinzentadas ou esbranquiçadas, foscas ou brilhantes, não hemolíticas e com odor característico de estrume de vaca ou de cavalariças. Sob a forma de esporos é largamente distribuído em inúmeros tipos de ambiente (COOPERSTOCK, 2013). 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 encontrar condições favoráveis no hospedeiro, os esporos dormentes transformam-se nas formas vegetativas que são sensíveis a alguns antibióticos e produzem 2 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 toxinogênicas que não são patogênicas (10 a 30 % das cepas). No início dos anos 2000 descreveu-se uma cepa hipervirulenta, denominada BI/ NAP1/027, inicialmente no Canadá, mas que rapidamente foi relatada em outros países, principalmente nos USA, 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. Desde 2005 um novo ribotipo denominado de 078 foi descrito na Holanda, produzindo quadros graves comparados aos BI/ NAP1/027; este ribotipo tende a acometer pacientes mais jovens e na comunidade. Geneticamente o ribotipo 078 parece mais relacionado a isolados de suínos.

Epidemiologia

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. Nos USA calcula-se que ocorram, na maioria dos trabalhos, entre 150000 a 300000 casos, somadas as recorrências e casos iniciais, por ano, com 10000 a 20000 óbitos; em 2011 nos USA foram estimados 453000 casos com 29300 óbitos. A prevalência da DCd vem aumentando no mundo inteiro, particularmente do início dos anos 2000 para a época atual. Em muitos países como o Canadá e USA os casos mais do que dobraram. Paralelamente, com a descrição da cepa BI/NAP1/027, observou-se também um aumento da gravidade, das complicações, das internações em CTI e da mortalidade. Nos USA a letalidade pelo Cd elevou-se de 1,5 % para 5,7 %; a mortalidade nos USA em um estudo multicêntrico feito de 1999 a 2004 passou de 5,7 por milhão para 23,7 por milhão. A estimativa de custos com a DCd nos USA ultrapassam 1 bilhão de dólares anuais (SAFDAR, 2012). No Brasil existem escassos estudos sobre o tema devido à pouca disponibilidade dos exames comprobatórios, sobretudo na rede pública; em função disto admite-se que ela é subdiagnosticada (JUNIOR, 2012, SPADÃO, 2012). 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 apresentação oral durante a Semana de Gastroenterologia, o Dr Helio Margarinos Torres Filho detectou a presença da cepa em seu laboratório privado em um paciente no Rio de Janeiro em 2015.

A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo a sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos, os quais contribuem 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 no período de 2000 a 2005 o autor

demonstrou que a incidência global aumentou de 5,5 casos por 10000 habitantes para 11,2 / 10000 ao ano; na faixa etária de 18 a 44 anos a incidência aumentou de 1,3 para 2,2 / 10000, mas na faixa de 65 a 84 anos elevou-se de 22,4 / 10000 para 49 / 10000, sendo que nos maiores de 84 anos de 52 / 10000 para 112 / 10000 (LESSA et al, 2002; MOUDGAL & SOBEL, 2012).

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. Nos casos adquiridos na comunidade a faixa etária acometida é mais jovem; é comum o uso de inibidores da secreção gástrica.; em cerca de 30 % falta o uso de antibióticos nos últimos 3 meses; das comorbidades chama a atenção a participação da DII como fator de risco, lembrando que cerca de 15 % das agudizações da DII sob tratamento adequado são causadas por intercorrências infecciosas, com destaque para o Cd; a participação de animais, água e alimentos como fontes de infecção tem sido mais aventadas nestes casos.

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 cavalo, porcos e vacas, gado em geral e em animais de estimação, como o gato e o cão 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 moradores de casas de apoio, asilos e em hospitalizados, 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 em superfícies de mesas, cadeiras, camas, mobiliário em geral, dispositivos e instrumental médico como estetoscópio, aparelho de pressão, termômetros, roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, tornando a contaminação fácil. O carregamento do Cd pelo pessoal de saúde é considerado um mecanismo importante e evitável pela lavagem adequada das mãos e seguimento das precauções básicas. Os pacientes próximos de doentes com DCd e companheiros de mesma enfermaria ou mesmo quarto têm 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 em uso de antibióticos por alguma razão.

O uso de antibióticos é o fator mais comum, estando presente 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 facilitando a transformação dos esporos em formas vegetativas e diminuindo a competição para a sua instalação. Em princípio todos os antibióticos podem causar a DCd, entretanto as quinolonas, as cefalosporinas, a clindamicina e as penicilinas de largo espectro são os mais envolvidos, conforme pode ser visto

no 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 1 a 3 meses; um trabalho na Holanda mostrou que o risco ainda era de 7 a 10 vezes maior 1 mês após o término tratamento antibiótico. A profilaxia antibiótica em cirurgia também é fator de risco demonstrado, mormente em hospitais onde costumam ocorrer casos de DCd, devendo-se fazê-la dentro das recomendações estabelecidas para minimizar a sua ocorrência. Os antibióticos mais implicados tendem a ser aqueles que têm significativa eliminação biliar, boa concentração na luz intestinal e quando há resistência do Cd a eles, como é o recente caso da cepa BI/ NAP1/027 resistente às quinolonas. Comumente o uso dos antibióticos está associado a outros fatores de risco que serão revistos em seguida.

A idade maior que 65 anos tem um risco 10 vezes maior de apresentar a DCd quando comparado a adultos jovens; quanto maior a idade maior o risco; as recorrências, a morbidade e a letalidade também são mais elevadas nos idosos. As razões parecem múltiplas, tais como a presença de comorbidades as mais diversas, o declínio fisiológico da imunidade e da função renal, internações mais comuns e mais prolongadas, uso comum de antibióticos, quimioterapia antineoplásica, uso de medicamentos imunossupressores, diminuição da acidez gástrica com a idade, diminuição da resposta imunitária às toxinas do Cd, diminuição da capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, gastrostomia, presença de sonda nasogástrica, proveniência de asilo de idosos principalmente se houve longa permanência, entre outras, levando a um risco cumulativo elevado. A gravidade e a letalidade também é mais acentuada nos idosos. Nos casos descritos na comunidade, sem os fatores de risco tradicionais não há uma predominância dos idosos (VECCHIO & ZACUR, 2012).

O uso de inibidores da bomba de prótons acompanha-se de um 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 uma maior frequência de formas recorrentes nestes pacientes. Embora os esporos tenham resistência ao ph ácido, as formas vegetativas sobreviveriam melhor com o ph mais alcalino. A utilização de antagonistas dos receptores H2 também tem um risco aumentado, correlacionado à supressão ácida. A utilização simultânea de AINH ou de laxativos poderia aumentar este risco, na opinião de alguns autores.

Quadro 1 Principais fatores de risco da doença associada ao *Clostridium difficile*

(KHANNA & PARDI, 2012; KNIGHT & SURAWICZ, 2013; LEFFLER & LAMONT, 2015)

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

Quimioterapia antineoplásica	Fibrose cística	Transplantes de órgãos
------------------------------	-----------------	------------------------

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 as 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, imunossupressores e de imunomoduladores, as internações repetidas e prolongadas, o uso de antibióticos para as complicações infecciosas, os casos de tratamento cirúrgico, são elementos mais citados para justificar DCd nestes casos. A alteração da função epitelial da mucosa, da sua regeneração e da permeabilidade, resultante do processo inflamatório intestinal, acompanha-se de uma menor resistência à colonização pelo Cd, devendo ser pesquisada com mais ênfase nestes casos (ANANTHAKRISHNAN, & BINION, 2009).

Outras condições muito citadas na literatura são as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante a quimioterapia antineoplásica; diabetes mellitus; cirrose hepática; doença renal.

Quadro 2

Principais antibióticos envolvidos na doença associada ao *Clostridium difficile* crônica; paciente transplantado de órgãos sólidos ou de medula; imunossupressores, imunossupressão primária ou secundária, aids; desnutrição e hipoalbuminemia; fibrose cística; presença de gastrostomia, jejunostomia ou sonda nasogástrica; consumo de carnes processadas, entre outros.

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

Patogenia

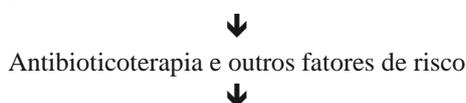
Os esporos do Cd parecem ser resistentes ao pH ácido do suco gástrico, embora o uso de inibidores da bomba de prótons e dos antagonistas dos receptores H2 seja considerado fator de risco para a infecção; as formas vegetativas do bacilo são sensíveis ao suco gástrico. Ao chegar no intestino delgado, na presença de sais biliares o Cd começa a germinar, transformando-se em formas vegetativas; estas ao chegar ao cólon do suscetível, encontrando condições favoráveis, colonizam a mucosa e produzem as toxinas A e B responsáveis pelo aparecimento da DCd. Existem inúmeros microorganismos que fazem parte do microbioma intestinal, estimadas por alguns autores em cerca de 4000 espécies, que 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, um processo inflamatório da mucosa ou na quimioterapia antineoplásica; nestas condições a resistência à colonização diminui, com menor 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 (PENICHE et al, 2013). O Cd não é invasivo e só as cepas toxinogênicas produzem a enfermidade. Cerca de 10 a 30 % das cepas de Cd não são toxinogênicas, nem produzem a doença e ao que tudo indica, protegem contra o seu aparecimento

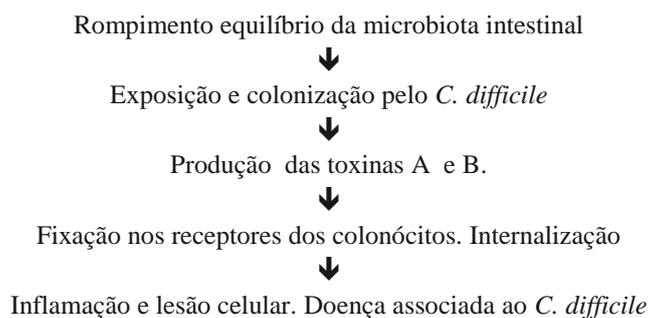
As cepas toxinogênicas do Cd têm um locus de patogenicidade formado pelos gens TcdA, TcdB, TcdC, TcdE e TcdR. Os 2 primeiros codificam a produção das toxinas A e B respectivamente, principais responsáveis pela patogenicidade da bactéria; o TcdR é um regulador positivo da produção e o TcdC regulador negativo. O gen TcdE é o responsável por 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 cerca de 10 vezes mais potente do que a toxina A; atua como uma citotoxina, inativa várias vias metabólicas, interrompe as fibras de actina do citoesqueleto, levando à morte celular e destruição do epitélio; as ligações intercelulares dos colonócitos também são destruídas. A toxina A estimula a produção de várias citocinas e quimiocinas, incluindo a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, substância P, FNT, IL8, IL6 e IL1; ambas as toxinas estimulam a migração e ativação de neutrófilos e macrófagos, estabelecendo-se um processo inflamatório que agrava as lesões celulares, levando a perda de líquidos, diarreia, ulcerações e formação de exsudato pseudomembranoso (Figura 1). A toxina B parece ser fundamental na virulência visto que as cepas não produtoras de toxina A causam DCd de gravidade semelhante. No recém-nascido embora a colonização pelo Cd seja comum e se demonstre a presença de toxina nas fezes, a doença é pouco descrita; admite-se que este fato se deve à falta de receptores para as toxinas nos enterócitos, ainda imaturos. As cepas mais virulentas produzem mais toxinas, havendo correlação entre os níveis de toxina nas fezes e a gravidade. A cepa BI/NAP1/027, que chega a produzir 16 vezes mais toxina A e até 23 vezes mais toxina B. Ao que tudo indica esta cepa tem uma deleção parcial do gen TcdC que regula negativamente a produção das toxinas e desta forma produz mais toxinas. Esta cepa também produz uma terceira toxina, chamada de toxina binária, cuja atuação na DCd ainda é discutida, embora pareça facilitar a adesividade e contribua para as lesões do citoesqueleto. A toxina binária só é descrita nesta cepa. A cepa BI/NAP1/027 caracteristicamente é resistente às fluoroquinolonas.

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 Ig G 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 Ig G 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. Em geral as formas recorrentes não acontecem por resistência aos antibióticos. Os esporos não são atingidos pelos antimicrobianos e se as condições ambientais que favorecem o seu crescimento persistem eles podem reativar-se. Acredita-se que os esporos podem também permanecer em divertículos intestinais escapando da eliminação mecânica pelo peristaltismo. Parte das recorrências são causadas por reinfecções.

Outros fatores que interferem na virulência do Cd são a produção de hialuronidase, colagenases e fatores que facilitam a adesão. Em animais são demonstradas lesões causadas pelas toxinas do Cd fora do cólon, principalmente no sistema nervoso central, coração e rins, entretanto não se sabe se estes fatos tem importância na patogenia das formas graves da DCd (BELLA et al, 2016)

Figura 1
Patogenia da doença associada ao *Clostridium. difficile* Paciente idoso ou debilitado





Manifestações clínicas

O período de incubação mais citado é de 2 a 3 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. Mais de 95 % dos pacientes com DCd fizeram uso de antibióticos nos 14 dias que antecederam a diarreia; se forem considerados os últimos 3 meses, o uso de antimicrobianos alcança virtualmente 100% em algumas séries. A DCd pode apresentar-se durante o curso de antibióticos ou na maioria das vezes surgir até 5 a 10 dias após o término da antibioticoterapia.

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 é devido à resposta imunitária natural do hospedeiro; não é comum o portador assintomático apresentar a 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 está indicado rotineiramente.

Casos leves e moderados

Constituem a maioria dos casos sintomáticos da DCd. Esta apresentação clínica certamente é menos diagnosticada do que a forma grave, pois confunde-se com outras causas comuns de diarreia infecciosa; a única forma de 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, aquosa e às vezes com presença de muco. Embora a pesquisa de sangue oculto nas fezes seja positiva habitualmente, 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, principalmente no andar inferior do abdômen é comum; na palpação superficial e profunda encontra-se o abdômen difusamente doloroso. A presença de febre baixa ou de moderada intensidade é um achado habitual; febre alta é considerado um indício de gravidade. Cerca de 60% destes pacientes têm franca melhora em 10 dias e 30 % apresentam quadro mais arrastado evoluindo em média em cerca de 18 dias. Hiporexia, náuseas e vômitos ocasionais são também referidos. Estes casos não costumam ter repercussões sistêmicas importantes e os exames rotineiros solicitados em casos de diarreia são normais ou pouco alterados. Em geral cursa com leucitose entre 10 e 15 mil e desvio para a esquerda; alguns autores sugerem que em pacientes hospitalizados apresentando leucitose com desvio para a esquerda sem uma explicação aparente, deve ser considerada a hipótese de DCd, mesmo na ausência de diarreia, a qual em geral surge em 48 horas. Os achados na retossigmoidoscopia e na

colonoscopia variam desde ausência de alterações, placas eritematosas na mucosa até a presença de colite pseudomembranosa nos casos mais intensos (LAMONTE, 2016).

Casos graves

Correspondem a 8 a 10 % dos pacientes. Evoluem com febre acima de 38,5 ° e manifestações gerais pronunciadas. A diarreia alcança mais de 10 evacuações diárias, de aspecto aquoso, mucoso e mais raramente sanguinolentas. Costumam estar presentes sinais e sintomas de desidratação mais intensa e são comuns os distúrbios eletrolíticos. 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 define como critério para diagnosticar as formas graves o encontro de dor abdominal, creatinina aumentada pelo menos 1,5 vezes o valor basal, hipoalbuminemia menor que 3 g por dl e a leucometria habitualmente é acima de 15000 leucócitos por mm³, com desvio para esquerda; há casos com leucocitose e desvio em níveis de reação leucemoide. A proteína C reativa é elevada; acidose láctica pode estar presente. Com a emergência do Cd B1/ NAP1/027 em muitos países, alterou-se a história natural da DCd, com maior frequência de casos graves e complicados, maior morbiletalidade e ocorrência de surtos hospitalares mais comumente. A colonoscopia não é recomendada como exame rotineiro, pois podem ocorrer complicações como a perfuração, durante a sua execução. Em casos de dúvida o exame está melhor indicado; o encontro de lesões com pseudomembranas praticamente faz o diagnóstico, entretanto ocorrem em cerca de 50 % dos pacientes (EATON & MAZUSKI, 2013). São placas amareladas ou esbranquiçadas, diâmetro em torno de 2 cm, aderentes, dispersas pela mucosa 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; destes, metade é causada pelo Cd, em função das hospitalizações frequentes, cursos de antibióticos, corticoides, imunossupressores, uso de biológicos, cirurgia intestinal e as lesões da mucosa intestinal, fatores que aumentam o risco da DCd. Deve-se pesquisar sempre esta possibilidade nas recaídas e quando não houver a resposta que se espera com os tratamentos habituais da DII.

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 acometimento do intestino delgado (MARTINS, 2009) 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 cerca de 3 e 8 % dos pacientes com DCd. As complicações das formas graves incluem a desidratação ou distúrbios eletrolíticos, hipoalbuminemia menor que 2,5 g / 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 hidro-aéreos, distensão e hipertonia abdominal nos casos de perfuração intestinal. O Colégio Americano de Gastroenterologia acrescenta na definição de formas graves e complicadas a existência de leucometria > 35000 ou < 2000 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 fazer o diagnóstico de megacólon tóxico ou de perfuração intestinal. Recomenda-se que estes enfermos sejam acompanhados junto com um cirurgião desde o início. Existem uma série de fatores de risco e preditores das infecções graves pelo Cd descritos, que podem ser resumidos no Quadro 3

Quadro 3

Fatores de risco e preditores da infecção grave pelo *Clostridium difficile*.

Adaptado de KHANNA, 2012; VECHIO & ZACUR, 2012

Principais preditores e fatores de risco	
Idade acima de 65 anos	Estado mental alterado
Uso de antiperistálticos ou narcóticos	Febre
Comorbidades associadas	Hipotensão
Uso de imunossupressores	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

Formas recorrentes

Entre 15 e 35 % dos pacientes com DCd apresentam recorrências da doença; a maioria delas ocorre em até 1 mês após o final do tratamento antibiótico, entretanto elas são descritas até 4 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 a primeira infecção, podendo também ser mais leve ou mais grave, bem como complicar-se. Cerca de 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 B1/NAP1/027 é referida como causadora de recorrências mais frequentes. Em geral os pacientes que apresentam recorrências têm baixos níveis de anticorpos contra toxina A. Os principais fatores de risco para as recorrências da DCd podem ser vistos no quadro 4, destacando-se aqueles pacientes que necessitam continuar a usar os antibióticos responsáveis pelo surgimento da DCd, por conta da sua doença de base (GAREY, et al 2008; KHANNA & PARDI, 2012).

Quadro 4 Fatores de risco para a infecção recorrente do *Clostridium difficile* Adaptado de KHANNA, 2012

Principais fatores de risco das recorrências do <i>Clostridium difficile</i>
Idade maior que 65 anos. Outros episódios de infecção pelo <i>C. difficile</i>
História de infecção grave pelo <i>C. difficile</i> . Leucocitose no hemograma

Uso de medicamentos supressores da secreção ácida do estômago. Febre
Exposição a múltiplos cursos de antibióticos. Doença Inflamatória intestinal
Níveis de anticorpos contra a toxina A diminuídos. Hipoalbuminemia
Presença de várias comorbidades

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. Rastreamento de portadores não é recomendado a não ser em estudos epidemiológicos, pois não existe indicação de tratamento específico estabelecida. 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 um resultado negativo não se mostra custoefetiva, de acordo com a maioria dos guidelines. A positividade em um segundo ou terceiro exames tem ocorrido somente em 1 a 10 % dos casos e aumenta a probabilidade de falso positivos. As toxinas do Cd degradam-se em cerca de 2 horas na temperatura ambiente ou são destruídas por proteases existentes nas fezes, 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. Em seguida 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 e considerada por muitos pesquisadores como 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 cepas produtoras de toxinas das não toxinogênicas; a cultura com estudo de citotoxicidade, embora mais trabalhosa, melhora a especificidade para 95 a 100 %. A cultura demora pelo menos 2 a 3 dias para se ter um resultado; a cultura com o teste de citotoxicidade demora de 3 a 4 dias, tempo demasiado 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, 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 acima de 97 %. É um método trabalhoso, exige laboratório especializado, demora pelo menos 2 a 3 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 que é encontrada no Cd e eventualmente em outras espécies do gênero *Clostridium*; este método não separa as cepas toxinogênicas das não patogênicas. É um exame barato, de fácil execução e rápido, demorando até menos de 1 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 %. 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 de um segundo exame, em geral o PCR ou a pesquisa de toxinas A e B pelo EIA, métodos de boa especificidade, portanto diagnóstico em 2 etapas, que é a tendência de muitos autores e guidelines na atualidade

Quadro 5 Testes diagnósticos para o *Clostridium difficile*

(BURNHAM & CAROL, 2013, DUPONT, 2013, LAMONTE, 2016, MCOLUM & RODRIGUEZ, 2012, MARTIN et al, 2016, O HORO, 2012, RODRIGUEZ, et al, 2013, SIMOR, 2010, SURAWICZ, 2013)

Testes	S %	E %	Tempo	Custo \$ USA	Observações
Coprocultura	> 90	80 - 90	2 a 3 d	5 a 10	Demorado
Coprocultura + Toxigenicidade	67 - 90	> 95	3 a 4 d	10 - 30	Demorado
Ensaio de citotoxicidade Tox B	70 - 90	> 97	2 a 3 d	15 - 25	Demorado
EIA toxinas A e B	50 - 95	83 - 98	horas	5 - 15	Específico
EIA glutamato desidrogenase	75 - 90	80 - 96	horas	5 a 15	Para triagem
PCR	> 90	> 97	horas	20 - 50	Escolha da maioria

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 2 toxinas, pois 1 a 3 % dos Cd 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 falsos negativos podem ocorrer em casos onde a conservação do material foi inadequada, visto que em 2 horas na temperatura ambiente a toxina sofre degradação, devendo ser mantida a 4 ° C. Para o exame tornar-se positivo devem existir pelo menos de 100 a 1000 picogramas de toxina na amostra testada. A especificidade é elevada situando-se entre 90 e 95 %. A técnica EIA é simples e pouco trabalhosa; o exame é considerado barato, sendo inexplicável ser tão pouco disponível em nosso meio; os resultados podem ser fornecidos em menos de 4 horas, uma das razões da 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 permanecer positivo por semanas ou meses após um tratamento adequado; deve-se ter cuidado com a interpretação nas recorrências pelo mesmo motivo

Detecção de ácidos nucleicos. PCR

Na maioria dos trabalhos mais recentes os testes de amplificação dos ácidos nucleicos são considerados os preferidos para o diagnóstico da infecção pelo Cd, particularmente o PCR, que é o mais disponível e o mais pesquisado, particularmente quando se trabalha com somente um exame. Habitualmente eles detectam os genes responsáveis pela produção das toxinas A e B. A sensibilidade varia de 90 a 95 %; a especificidade é superior a 97 %, fatos que explicam a

predileção por ele. O PCR não discrimina o portador do doente, sendo necessária a correlação clínica. Em alguns contextos, onde é comum o encontro de portadores assintomáticos pode haver um excesso de tratamentos não indicados. Eventualmente detectam-se falso positivos. Pode ficar positivo entre 1 e 4 semanas após o término do tratamento. É um exame relativamente complexo exigindo uma estrutura laboratorial mais sofisticada para a técnica e pessoal treinado. É considerado caro quando comparado a outras técnicas, entretanto em termos americanos seu custo é perfeitamente aceitável, entre \$ 20 e \$ 50. No Brasil o exame sai inexplicavelmente 6 a 8 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 B1/NAP1/027, que incluem a pesquisa do gen TcdC, além do gen TcdB

Seria interessante acrescentar que atualmente vários painéis para diagnóstico etiológico de diarreias infecciosas agudas, baseados no PCR têm despertado bastante interesse. Em geral estes painéis baseados em PCR multiplex incluem a diarreia pelo Cd, além de mais 15 a 22 outros agentes, dependendo do Kit comercial. Os resultados estão indicando uma boa sensibilidade e especificidade, em geral acima de 90 %, para quase todas as etiologias, inclusive o Cd. Abstraindo-se o custo elevado, confirmando-se os trabalhos iniciais, esta técnica constitui um grande avanço no diagnóstico etiológico rápido das diarreias infecciosas agudas (BUSS et al,2015).

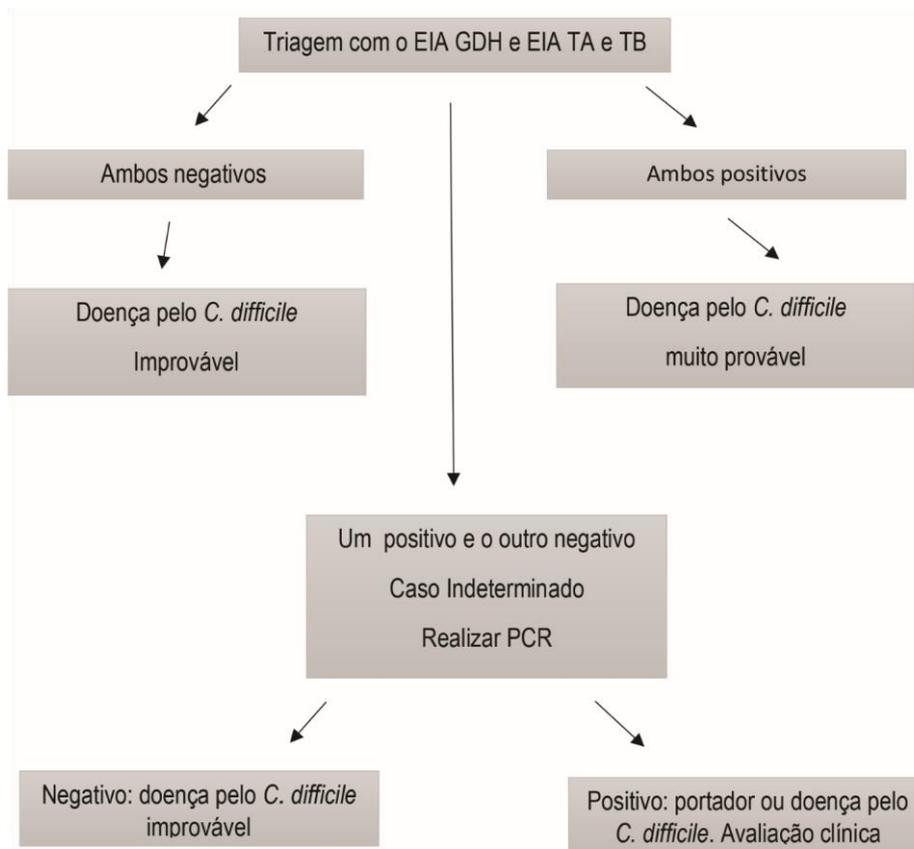
Abordagem mais recomendada

Quando se utilizam testes únicos os preferidos da maioria dos autores são pela ordem o PCR e a pesquisa das toxinas A e B pelo EIA, pelas razões já apontadas.

Na atualidade muitos pesquisadores defendem a utilização destes exames em 2 etapas, considerando que esta estratégia melhora o diagnóstico. Na primeira fase deveriam ser utilizadas técnicas mais sensíveis, como é o caso do EIA GDH ou PCR. Na segunda etapa, em caso de positividade, seria solicitado o EIA para as toxinas A e B; em caso de positividade estaria confirmado o caso e em caso de negatividade deveria ser pedido o PCR, conforme o algoritmo proposto pela ESCMID, entre outras referências (figuras 2 e 3)

Figura 2

Algoritmo em duas etapas de acordo com a ESCMID, 2016 (CORBACH et al, 2016; LAMONT, 2016; MARTIN et al, 2016)



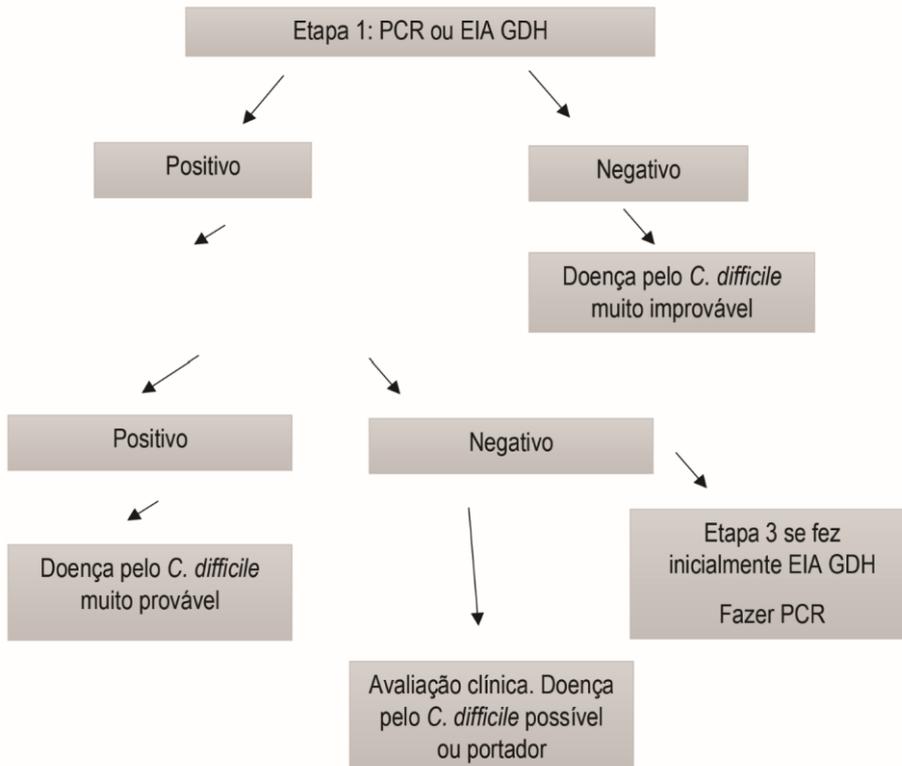
Outros exames e procedimentos

Os exames radiológicos não são rotineiros nos casos de DCd. Devem ser realizados em todos os casos graves ou fulminantes da DCd, para avaliar a presença de perfuração intestinal, megacólon tóxico ou outros achados que indiquem tratamento cirúrgico. A tomografia computadorizada (TC) do abdômen e da pelve, com contraste oral e venoso, é o método de imagem de escolha; a rotina de abdômen agudo pode ser utilizada quando não se dispuser da TC. Evidência radiológica de dilatação colônica, maior que 7 cm de diâmetro é sugestiva de megacólon tóxico. Dilatação do intestino delgado, níveis hidro-aéreos imitando obstrução também podem ocorrer; pode estar presente o sinal da impressão digital do polegar, devido ao edema da submucosa. Em casos de perfuração pode-se observar ar livre na cavidade abdominal. Espessamento da parede colônica, com baixa atenuação do espessamento mural correspondendo ao edema da mucosa, que pode ser visível como o sinal do alvo ou duplo halo, com 2 ou 3 anéis concêntricos de diferente atenuação. O sinal do acordeão é altamente sugestivo da existência de colite pseudomembranosa (edema da mucosa com inflamação envolvendo o cólon; é visto quando se usa o contraste por via oral, ficando aprisionado entre as haustrações intestinais dando aparência de bandas de alta atenuação em contraste com bandas de baixa atenuação).

A retossigmoidoscopia e a colonoscopia são procedimentos desnecessários nos casos habituais de DCd. Em geral são indicadas em situações especiais, quando há dúvidas diagnósticas com outros tipos de colite ou suspeita de associação de doenças, sobretudo quando não há resposta com a prova terapêutica para o Cd em 2 a 5 dias. A decisão de realizar estes procedimentos deve sempre ser bem analisada, pesando-se os riscos e benefícios em cada caso, de preferência ouvindo os especialistas da área, visto que podem ocorrer complicações, como a perfuração intestinal. A visualização da colite pseudomembranosa é fortemente sugestiva da DCd, em função de que outras etiologias para este quadro são muito raras; somente 45 a 55 % dos pacientes apresentam

a colite pseudomembranosa característica. Os demais apresentam dados pouco específicos, como inflamação, hiperemia, edema, além de mucosa friável. Nas recorrências o achado típico é menos comum. As biópsias embora possam fornecer informações relevantes, são desnecessárias, a não ser que permaneçam dúvidas no diagnóstico diferencial com outras doenças (LAMONT, 2106; STEELE, 2015)

Figura 3.
Algoritmo em 2 ou 3 etapas de acordo com a ESCMID
 (CORBACH et al, 2016; LAMONT, 2016; MARTIN et al, 2016)



O hemograma classicamente apresenta leucocitose e desvio para a esquerda, considerado um dado bastante sugestivo, podendo-se eventualmente encontrar reação leucemoide. A pesquisa de sangue oculto nas fezes costuma ser positiva, embora a diarreia em geral não seja macroscopicamente sanguinolenta. Em cerca de 50 % dos casos a pesquisa de polimorfonucleares nas fezes é positiva, em geral é pouco elucidativa. Nos casos graves são comuns alterações eletrolíticas, elevação da creatinina, queda da albumina e elevação do lactato acima de 5 mmol / L, elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa. Outros exames poderão ser solicitados dependendo de cada caso, em função das comorbidades existentes, das complicações apresentadas e do tratamento de suporte que seja necessário.

Diagnóstico diferencial

A DCd deve ser diferenciada de outras causas de diarreias infecciosas e não infecciosas. Existem alguns microorganismos raramente citados como causa de superinfecções intestinais, além do Cd, como o *S.aureus*, a *Klebsiella oxytoca*, o *C. perfringens*, *Salmonella spp*, *Candida spp.*; a maioria dos trabalhos sobre estes agentes são pontuais e a relação deles com diarreia por superinfecções principalmente hospitalares é discutível e as evidências científicas são pouco convincentes na maioria. De qualquer forma o diagnóstico seria laboratorial. A maioria das DAA que não o Cd são benignas e costumam melhorar com a suspensão dos antibióticos; caso isto não

ocorra seria mandatória a pesquisa do Cd. A presença de febre e leucocitose são dados que pesam mais para diarreia pelo Cd ou outros agentes infecciosos.

A diferenciação dos casos habituais de Cd com as diarreias infecciosas comuns como os norovirus, rotavirus, adenovirus, Salmonela spp, Campylobacter spp,, Yersinia spp, Shigella spp, vários tipos de Escherichia coli, entre outras somente pelo quadro clínico não é confiável, sendo necessários exames laboratoriais. As diarreias que podem fazer parte do quadro clínico das doenças que motivaram a internação também devem ser consideradas, como é o caso do diabetes, insuficiência renal crônica, doença inflamatória intestinal, neoplasias do aparelho digestivo, doença celíaca, síndrome do intestino irritável, ansiedade, alergia digestiva, intolerância à galactose, pós-cirurgia gastrointestinal, entre outras. O uso de medicamentos não antibióticos também podem causar diarreia e deve ser afastado, como por exemplo os laxativos, alguns xaropes, sorbitol, antiarrítmicos, antiácidos, contrastes radiológicos, agentes colinérgicos, uso de sonda nasogástrica para alimentação, radioterapia, anti-inflamatórios não hormonais, estatinas, inibidores da serotonina e muitas outras.

Merece registro que cerca de 10 % dos casos de DCd tratados com antibióticos podem apresentar a síndrome do intestino irritável pós-infecciosa e estes casos devem ser diferenciados das verdadeiras recorrências da DCd. Deve-se lembrar que 8 a 13 % das reativações da doença inflamatória intestinal são causadas por agentes infecciosos de diarreia, dos quais cerca de 50 % são pelo Cd.

Nos casos graves e cirúrgicos o diferencial deve ser feito com outras causas de abdômen agudo e de choque.

Tratamento da DCd

Medidas gerais

Não há benefícios demonstrados no tratamento das formas assintomáticas. Casos leves da DCd têm sido documentados curando-se somente com a suspensão da antibioticoterapia que facilitou o seu aparecimento; nestas situações acompanha-se o paciente observando uma clara resposta em 48 horas; caso contrário deve-se iniciar ao 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 com aqueles que preservam mais a microbiota anaeróbia e são menos implicados no aparecimento da DCd, como por exemplo os aminoglicosídeos, as sulfonamidas e alguns macrolídeos. A mesma recomendação é feita em relação aos medicamentos imunossupressores e com a quimioterapia antineoplásica, particularmente alguns medicamentos que possuem também ação antimicrobiana. O uso de inibidores da bomba de prótons e os antagonistas do H₂ também precisa ser reavaliado e suspenso se for possível. Compensar as doenças associadas à DCd, como por exemplo o diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, desnutrição, também é medida importante. Como em qualquer diarreia, a normalização do equilíbrio hidroeletrólítico é um quesito fundamental, bem como tratamento da acidose, manutenção da função renal e do equilíbrio nutricional. O uso de narcóticos e de outros medicamentos inibidores da motilidade intestinal, como a loperamida, os opiáceos, devem ser evitados, porque podem dissimular as manifestações clínicas verdadeiras, atrapalhar o controle de cura da doença e contribuir para o aparecimento de megacólon 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 não 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 baseados na apresentação clínica do paciente. Os 2 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. A droga ao penetrar nas bactérias anaeróbias forma produtos intermediários, resultantes da sua redução, que se ligam ao DNA, produzindo complexos que inibem a replicação e impedem a síntese enzimática, resultando a 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 (TAVARES, 2009). 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 metabolito principal, o hidroximetronidazol, tem parte da atividade antimicrobiana da droga original. Sua eliminação 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 ocorra 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 do metronidazol nas fezes são muito inferiores e não atingem os níveis necessários para uma ação efetiva. Alguns estudos feitos no Canadá mostram um maior número de recorrências com o uso metronidazol e tenta-se explicar o fato pela queda nos níveis da droga na luz intestinal na medida que o paciente melhora a sua doença; 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; em relação ao Cd, observa-se entretanto que vem diminuindo a sensibilidade em alguns centros; sabe-se que a maioria das recorrências do Cd não são por resistência ao metronidazol (SPIGAGLIA, 2016).

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. Raramente hepatite e pancreatite já foram descritas. A urina pode ficar de cor vermelho escuro durante o seu uso. Em doses mais altas ou em tratamentos mais prolongados podem surgir reações neurológicas, principalmente polineuropatia periférica, neurite óptica, tonteiras, depressão, insônia e mais

raramente psicoses. Recomenda-se não se ingerir bebidas alcoólicas até 1 dia após o término do tratamento, pois pode haver uma 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 o uso da droga. Na gravidez o FDA o classifica como droga B, entretanto a maioria dos autores recomenda não o usar no primeiro trimestre. No puerpério também deve ser evitado pois elimina-se no leite em quantidade que pode dar um gosto amargo, dificultando a amamentação, podendo levar à recusa da mamada pelo recém-nascido. Estudo retrospectivo com 328846 crianças até 5 anos expostas intraútero ao metronidazol não conseguiu demonstrar relação estatística entre câncer e o uso da droga naquele período. Não se observou teratogenicidade com o seu uso de forma estatisticamente significativa.

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

O tratamento das formas leves e moderadas da DCd é feita preferencialmente, na maioria dos estudos e guidelines, com o metronidazol. Os resultados são semelhantes aos da vancomicina, com menor custo, com 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 os adultos são de 500 mg VO, três vezes ao dia, ou 250 mg VO por dose, quatro vezes ao dia, ambos por 10 a 14 dias. Quando a via oral estiver impedida, o metronidazol pode ser usado por via EV, na dose de 500 mg a cada 8 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 6 semanas após o término do tratamento, não sendo recomendada para controle de cura nem se 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, dor abdominal, diarreia e da leucocitose costuma aparecer na maioria dos pacientes em 2 a 5 dias de tratamento; com 7 dias o paciente deve estar com boa resposta. Se em 5 a 7 dias não houver melhora do paciente o metronidazol deve ser trocado para vancomicina. A resposta da cepa B1/NAP1/027 ao metronidazol normalmente é mais lenta que nas cepas menos virulentas. Quando houver intolerância grave ao metronidazol, no primeiro trimestre da gestação e durante a lactação deve ser substituído pela vancomicina.

Vancomicina

É um antibiótico glicopeptídeo, 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, 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 (TAVARES, 2009). 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 da 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 existe no comércio do Brasil. Recomenda-se então quebrar a ampola e administrar o antibiótico em sua apresentação venosa por via oral. Esta conduta é feita também em países onde as cápsulas são disponíveis, mas o custo delas é muito maior que a apresentação injetável. Alguns pacientes referem gosto ruim, mas nada que impeça o seu uso desta forma. Estudos comparativos entre o uso de vancomicina em cápsulas e a apresentação venosa usada por via oral, não mostram diferenças de resultados entre

as 2 formulações (BASS et al, 2013). Recomenda-se não administrar a droga junto com a colestiramina, visto que ela pode se ligar à droga e diminuir a 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. Na maioria dos autores e guidelines a vancomicina é usada na dose de 125 mg, via oral, a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias. As doses podem ser aumentadas sem efeitos adversos adicionais, porém nestas formas não graves não há vantagem de se usarem doses maiores. Em geral a resposta se faz sentir em 2 a 5 dias. Em algumas situações especiais a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enemas ou por sonda nasogástrica. A vancomicina é o 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 pelo FDA para esta indicação; embora o metronidazol não seja aprovado pelo FDA para o Cd, ele tem o aval do CDC e da IDSA, daí a sua preferência para esta forma clínica (Quadro 6).

A maioria dos guidelines. Incluindo os mais recentes, os autores mantêm 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 pelo FDA desde 2011, embora não seja comercializada no Brasil

Quadro 6

Tratamento das formas leves, moderadas, graves e graves complicadas da doença causada pelo *Clostridium difficile*, primeiro episódio, de acordo com as referências

(BURKE & LAMONT, 2014; CHENG et al, 2011; COHEN et al, 2010; DEBAST et al, 2014; DUPONT, 2013, EFRON & MAZUSKI, 2009; FEHER & MENSA, 2016; KELLER & SURAWICZ, 2014; KELLY & LAMONT, 2016; KNIGHT & SURAWICZ, 2013; MCCOLLUM & RODRIGUEZ, 2012; SARTELLI et al, 2016; SIMOR, 2010, SORIANO & JOHNSON, 2015; SURAWICZ et al, 2013; TRUBIANO et al, 2016; MARRA & Ng, 2015)

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

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

** A dose da vancomicina pode ser aumentada para 250 ou 500 mg, 4 vezes ao dia, VO, 10 a 14 dias

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

Formas graves

A vancomicina é considerada a primeira opção para esta apresentação clínica da DCd em todos os autores. Os 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 (cerca de 25 %). A vancomicina é recomendada na dose de 125 mg, via oral, a cada 6 horas, por 10 a 14 dias. Alguns autores defendem o uso de doses maiores de vancomicina, de 250 a 500 mg, via oral, a cada 6 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 500 mg em 100 a 500 ml de soro fisiológico a cada 6 horas. Outra alternativa é o metronidazol, 500 mg EV, a cada 6 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; nos recentes guidelines da ESCMID, da WSES e da ASID, droga é recomendada (B1) como alternativa da vancomicina. Nos casos graves complicados, com risco de vida, a experiência com este antibiótico ainda é recente e pequena e por isto não deveria ser utilizada por enquanto neste contexto.

Formas graves complicadas

Devem ser tratadas com vancomicina, 500 mg, via oral, a cada 6 horas, por 10 a 14 dias, associado ao metronidazol, 500 mg, EV, 3 vezes ao dia, por 10 a 14 dias, de acordo com os guidelines da IDSA e do Colégio Americano de Gastroenterologia e os demais já citados. Nos casos em que a via oral está impedida ou prejudicada a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enema de retenção, 500 mg diluídos em 100 a 500 ml de soro fisiológico a cada 6 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 nos diversos autores entre 2 e 5 dias; outras situações em que a cirurgia deve ser considerada são a hipotensão arterial requerendo terapia vasopressora, sinais clínicos de sepse com disfunção orgânica, principalmente pulmonar e renal; alterações mentais, reação leucemoide com mais de 50000 leucócitos / mm³, lactato igual ou maior que 5 mmol/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 do enfermo. 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 6 horas pela ileostomia; alguns resultados iniciais parecem promissores, entretanto há necessidade de mais pesquisas para uma melhor conclusão acerca desta nova proposta, mas vem ganhando força.

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 da DCd. Se a apresentação for leve ou moderada, a escolha habitual recai no metronidazol, nas doses e esquema 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 são devidas a reinfeções ou recidivas a partir de esporos remanescentes que permaneceram no cólon; a resistência do Cd ao metronidazol e principalmente à vancomicina são consideradas muito raras. A fidaxomicina em vários guidelines é bastante citada, constituindo boa proposta alternativa nesta indicação, com o mesmo grau de recomendação (B1) da vancomicina e 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 dos efeitos adversos da droga começarem a aflorar nos tratamentos mais prolongados, particularmente a polineuropatia. Mesmo nas formas leves ou moderadas indica-se a glicopeptídeo no esquema tradicional; após completar o tratamento padrão de 10 a 14 dias com o vancomicina, vários trabalhos sugerem esquemas com a retirada de forma decrescente, durante 4 a 8 semanas e / ou esquemas pulsados com doses a cada 2 ou 3 dias de vancomicina por um total de 10 a 20 doses (quadro 7). Embora precisem de mais estudos, os resultados com os esquemas pulsados ou com 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. A fidaxomicina, embora não exista no Brasil, é sugerida como opção, com o mesmo grau de recomendação (BII) da vancomicina seja no esquema pulsado ou no esquema com retirada progressiva.

Na terceira ou demais recorrências muitas propostas têm sido feitas. Se o paciente já utilizou o esquema pulsado ou o com retirada progressiva da vancomicina, o transplante 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 uma 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 doença é um sinal de que nenhuma delas satisfaz plenamente. Existem muitas tentativas de tratamento da DCd que se filiam resumidamente a 4 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 4 grupos e os seus resultados na prática clínica até a atualidade (BAUER & VAN DISSEL, 2009; MUSGRAVE et al, 2011; RITTER & PETRI, 2013)

Primeiro grupo de opções para a DCd: outros antimicrobianos

Fidaxomicina (Fid)

Juntamente com a vancomicina é reconhecida oficialmente por vários países europeus como droga liberada para 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-as, característica considerada bastante positiva (SCOTT, 2013). Age muito bem in vitro no Cd, além de atuar em outras bactérias gram positivas aeróbias e anaeróbias, entretanto ação 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 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. O FDA classifica a Fid como droga da classe B na gestação e não se conhece a sua excreção no leite humano. O laboratório fabricante recomenda não usar o produto em crianças por falta de informações sobre a droga em pediatria.

Quadro 7
Tratamento das formas recorrentes do Clostridium difficile, de acordo com as referências

BURKE & LAMONT, 2014; CHENG et al, 2011; COHEN et al, 2010; DEBAST et al, 2014; DUPONT, 2013, EFRON & MAZUSKI, 2009; FEHER & MENSA, 2016; KELLER & SURAWICZ, 2014; KELLY & LAMONT, 2016; KNIGHT & SURAWICZ, 2013; MCCOLLUM & RODRIGUEZ, 2012; SARTELLI et al, 2016; SIMOR, 2010, SORIANO & JOHNSON, 2015; SURAWICZ et al, 2013; TRUBIANO et al, 2016)

Primeira recorrência
<ul style="list-style-type: none"> ● Leve ou moderada: metronidazol 500 mg, 3 vezes ao dia, VO, por 10 a 14 dias ● Grave: Vancomicina, 125 mg, quatro vezes ao dia, VO, durante 10 a 14 dias ● Fidaxomicina*
Segunda recorrência
<ul style="list-style-type: none"> ● Vancomicina no esquema de retirada progressiva / pulsado Vancomicina, 125 mg, quatro vezes ao dia, VO, durante 14 dias Vancomicina, 125 mg, 2 vezes ao dia, VO, durante 7 dias Vancomicina, 125 mg, 1 vez ao dia, VO, durante 7 dias Vancomicina, 125 mg, em dias alternados, VO, durante 8 dias Vancomicina, 125 mg, a cada 3 dias, VO, durante 15 dias ● Vancomicina no esquema pulsado Vancomicina, 125 mg, 4 vezes ao dia, VO, durante 14 dias Vancomicina, 125 mg, a cada 2 ou 3 dias, VO, total de 10 a 20 doses ● Fidaxomicina*
Terceira ou mais recorrências**
<ul style="list-style-type: none"> ● 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 segunda recorrências, em geral na dose de 200 mg, 2 vezes ao dia, VO, durante 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 400 mg, 2 vezes ao dia, durante 14 dias

Os estudos em adultos comparando a Fid com a vancomicina têm mostrado percentuais de cura bastante semelhantes, sobretudo nas formas leves e moderadas (WEISS et al, 2012). Nas formas graves a experiência é menor porém os poucos resultados são muito parecidos. Descreve-se também uma menor frequência de recorrências com a Fid em comparação à vancomicina,

inclusive nas cepas mais virulentas, como a B1/NAP1/021. Considera-se a Fid como 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 200 mg, via oral, 2 vezes ao dia, durante 10 dias. Faltam estudos comparativos da Fid com o metronidazol. O custo da Fid é muito alto, em números americanos cerca de \$ 2800,00 o tratamento de 10 dias; em níveis europeus um tratamento sai por 1500 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 microorganismos, 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, tonteados e raramente outros. Na gravidez é classificada como droga da classe C do FDA, e não há informações para o seu uso na lactação e em crianças abaixo de 12 anos. Mais de 97 % da droga é eliminada nas fezes de forma imutável. Um dos principais problemas referidos com o uso deste antibiótico é a facilidade com que são selecionados mutantes resistentes, incluindo o Cd, principalmente após o quinto dia de uso. Na maioria das vezes a resistência aparece por alteração do sítio do cromossoma alvo do antimicrobiano; este é um impedimento importante ao seu uso mais disseminado, pelo menos é o que se teme.

A rifaximina é pouco 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 tirar alguma conclusão definitiva. Muitos autores citam o uso de 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 400 mg duas vezes ao dia, por via oral, por 14 dias, iniciada logo após o término da vancomicina; existem propostas preconizando doses de rifaximina 200 mg 2 vezes por dia por 14 dias ou 550 mg via oral 2 vezes por dia por 14 dias ou 400 mg 3 vezes por dia, durante 10 a 20 dias. Os resultados deste esquema sequencial são considerados bons para tratar e prevenir recorrências do Cd, constituindo-se em mais uma opção a ser tentada nestes casos, com uma razoável base científica (RIVKIN, & GIM, 2011; VENUGOPAL & JOHNSON, 2012).

A rifaximina não existe à venda no comércio brasileiro. Em nível dos USA um tratamento de 400 mg via oral, 2 vezes ao dia durante 14 dias sai por cerca de \$ 600,00.

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 à vancomicina, inclusive atuação no Cd. Por via oral não é absorvida 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 100 mg, via oral, de 12 em 12 h; como não há apresentação oral tem-se utilizado a apresentação injetável por via oral, sugerida inclusive nas instruções do laboratório fabricante.

A nitazoxanida tem atuação *in vivo* e *in vitro* no Cd comparável ao metronidazol, além da ação em alguns protozoários, helmintos, outras bactérias gram positivas e negativas. Cerca de 2/3 da droga elimina-se nas fezes de forma ativa. Em alguns trabalhos a ação na nitazoxanida é comparada ao metronidazol e à vancomicina, principalmente em formas recorrentes, indicação que vem se consolidando. Em crianças, onde a fidaxomicina não foi liberada, vários guidelines citam a nitazoxanida como opção adequada. Seu custo é maior que o metronidazol, entretanto os resultados disponíveis na literatura estão a indicar que valem a pena mais estudos sobre a droga, visto ser mais uma opção principalmente para as recorrências. É usada na dose de 500 mg, via oral, 2 vezes ao dia, durante 10 dias

O ácido fusídico e a bacitracina são referidas na literatura como ativas no Cd, entretanto com atuação classificada como inferior à vancomicina. Faltam estudos e o guideline da ASID coloca estes antimicrobianos entre as drogas em que as evidências para o uso clínico são incertas no momento; a linezolida também 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 e pode ser considerado em casos em que se tem clínica abdômen agudo. Em relação ao 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 da pesquisa para se tirar conclusões ou 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 é um fato indiscutível (BAKKEN, 2009; BRANDT et al 2012; KOZAREK, 2013; NOOD, 2013; PATEL et al. 2013). Sabe-se que durante a DCd importantes alterações ocorrem 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 milhares de espécies, principalmente bactérias. Dentre os papéis benéficos 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 micro-organismos 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 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 melhor 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 razões econômicas construíram um pool de doadores que é acionado sempre que necessário e nos quais já foram realizados os questionários e exames necessários, fazendo-se apenas as devidas atualizações. Na seleção é feito um minucioso questionário para diminuir a probabilidade de transmissão de agentes pelas fezes ao receptor. Após aprovação no minucioso questionário o doador é submetido a uma bateria de exames incluindo sorologia para o 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 estrongiloidíase, 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 esquemas pesados de imunossupressores, incluindo doses elevadas de corticoides, agentes biológicos produtores de depleção de linfócitos, agentes anti TNF, quimioterapia antineoplásica, entre outros. 2) os portadores de cirrose descompensada, aids 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 6 horas. Recomenda-se um curso com vancomicina até a véspera do procedimento. O receptor deve realizar um preparo intestinal semelhante ao utilizado para realizar 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. Trabalhos utilizando cápsulas por via oral já começam a ser estudados, e talvez venham facilitar o seu uso se os resultados forem os esperados

Os resultados do TMF nas formas recorrentes, a partir da terceira recorrência em geral oscila entre 80 e 90 % de sucesso, na maioria dos trabalhos, fato que explica a sua escolha em vários guidelines recentes. Espera-se em futuro próximo que das milhares de espécies da microbiota fecal possam ser identificadas as de real importância no restabelecimento do equilíbrio e talvez preparar cápsulas que resolvam 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 *Saccaromyces 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, competem pelos

nutrientes e pela adesão nos colonócitos, 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 (DAVIDSON, 2014)

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 (MARTIN, 2013). Vários encontros científicos têm sido organizados para discutir o assunto, mas estão faltando trabalhos prospectivos bem conduzidos cientificamente, com metodologia mais homogênea para que se possam fazer comparações e tirar conclusões sobre o tema, como o publicado no Lancet em outubro de 2013 (ALLEN et al, 2013) onde o autor estudando lactobacilos e bifidobactérias, utilizando uma casuística de 1470 pacientes idosos, uma metodologia adequada não encontrou evidências da sua atuação na prevenção da DCd, comparada com o grupo de 1471 enfermos que tomou placebo. As evidências duvidosas, associadas à publicação de casos de fungemia pelo *S. boulardii* em imunodeprimidos, fez com que a maioria dos guidelines mais recentes não os recomendem, como os da SHEA / IDSA de 2010, o da ESCMID de 2014 e o da AAIS de 2009, alegando não haver dados convincentes em adultos para indicá-lo. O guideline do Colégio Americano de Gastroenterologia de 2013 na sua recomendação 21 afirma que existem limitadas evidências para o uso adjunto de probióticos para diminuir as recorrências em pacientes com DCd; na recomendação 38 os autores afirmam existem moderadas evidências de que o *Lactobacillus rhamnosus* e o *S. boulardii* decrescem a diarreia associada aos antibióticos, mas as evidências são insuficientes para afirmar que previnam DCd. O Comitê de Doenças Infecciosas da Associação de Americana de Pediatria em seu trabalho de 2013 no Pediatrics (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2013) afirma que não existem dados convincentes em Pediatria que forneçam base para o seu uso em crianças. Em 2016 o guideline da WSES recomenda o seu uso alegando algumas evidências. (SARTELLI, 2016)

Colonização com Cd não toxinogênico

Os Cd que não têm os gens responsáveis pela produção das toxinas não determinam doença e são encontrados em estudos de portadores assintomáticos. As cepas não toxinogênicas 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 2 casos de DCd que entraram em remissão após a ingestão oral de cepas não toxinogênicas. Este fato foi demonstrado em infecção de hamsters e porcos com cepas não toxinogênicas protegendo contra as subseqüentes infecções por cepas toxinogênicas.

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 dar 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 impedir da sua ação parece bastante lógica. O polietileno glicol tem sido usado antes da 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 uma referência de melhora apenas com o laxativo, o 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 a 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 o 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 com a ação da vancomicina, ligando-se a ela e diminuindo em cerca de 80 % sua ação bactericida. Os poucos defensores do seu uso sugerem administrar a colestiramina 3 horas antes da vancomicina, para evitar a inativação. Discute-se se ela é capaz de interferir também com a ação do metronidazol. O colestipol praticamente não é mais citado para esta finalidade.

O tolevamer é um polímero não antibiótico capaz de ligar-se as toxinas do Cd, diminuindo a sua ação, entretanto não tem ação diretamente contra a bactéria. Trabalhos em hamster e in vitro são efetivos. Ao contrário da colestiramina, não interfere com a ação da vancomicina e do metronidazol, contudo aumenta a perda de potássio, havendo apresentações que já vêm com o potássio associado. Alguns autores defendem o seu uso associado aos antibióticos, entretanto a base científica que comprove a sua atuação em humanos é fraca e discutível. A maioria dos guidelines atuais não propõe o seu uso.

Quarto grupo: fortalecer a resposta imunitária do hospedeiro

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 pudesse estimular a produção destes anticorpos específicos a evolução da doença poderia ser melhorada, particularmente no controle das formas recorrentes ou mesmo na prevenção primária. Já se usaram toxoides do Cd em voluntários saudáveis com boa tolerância e resposta de produção de anticorpos. No futuro precisa se estabelecer se nos indivíduos idosos e com comorbidades serão capazes de ser imunogênicas. A maioria das pesquisas têm 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 que não têm nível adequado de anticorpos poderia ajudar na recuperação clínica, pelo menos em tese. Existem referências de casos da DCd que se beneficiaram com o uso de gamaglobulina em geral doses entre 150 a 400 mg / 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 ela pode ser de ajuda em doentes com hipogamaglobulinemia.

O uso de anticorpos monoclonais contra as toxinas A e B do Cd, na dose de 10 mg / Kg em um estudo controlado, duplo cego e randomizado, em 200 enfermos, juntamente com a vancomicina ou metronidazol, foi acompanhado de redução estatisticamente significativa das recorrências, de 25 % para 7 %. A segunda etapa deste 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 4 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 6 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 recomendado também a lavagem com água e sabão. O uso de luvas e de capote é obrigatório antes de entrar no quarto e ter contato com o paciente e os utensílios neles existentes, incluindo nestas medidas os visitantes, devendo ser removidos antes de sair do mesmo. Medidas educativas para que estas medidas sejam cumpridas são também importantes. O screening de portadores assintomáticos do Cd não é indicado, visto que o seu tratamento não é adequado e não produz resultados práticos. A pesquisa do Cd no ambiente hospitalar, excetuando-se os estudos epidemiológicos, também não modificam as medidas de desinfecção preconizadas para o bacilo, e não são sugeridas pelos autores (MCDONALD, 2013; MUSGRAVE et al, 2011; ZILBERBERG, 2013)

Medidas de limpeza e desinfecção ambiental

Dentro do possível recomenda-se que todo o material usado no enfermo seja descartável. Os termômetros se não forem descartáveis devem ser de uso exclusivo do paciente, bem como estetoscópio, aparelhos de pressão e adequadamente desinfetados antes de ser utilizados 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 rotineiramente usados. Recomenda-se usar produtos que contenham cloro na proporção de 1000 a 5000 partes por milhão; os de 5000 por milhão são mais efetivos, entretanto tendem a causar mais efeitos corrosivos, e deveriam ser utilizados mais na limpeza pesada do chão e dos banheiros.

Controle do uso de antimicrobianos

Idealmente o uso racional dos antibióticos inclui evitar o seu uso desnecessário, particularmente na duração e no 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 reduzir o número e a duração ao melhor tempo indicado. Nos locais onde o Cd é um problema importante, cada vez mais numerosos, os antibióticos mais envolvidos na DCd como a clindamicina, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas têm o seu uso controlado, procurando-se usar, quando for possível, antibióticos menos implicados na DCd, como os aminoglicosídeos e o trimetoprim + sulfametoxazol e algumas penicilinas.

Probióticos

Embora citados por alguns autores como preventivos da DCd, na maioria dos guidelines os probióticos não são indicados na profilaxia da DCd por falta de evidências convincentes para a sua utilização. Benefícios são citados na prevenção da DAA que não a causada pelo Cd

Quadro 8.

Principais medidas preventivas da transmissão horizontal do *Clostridium difficile*

Adaptado do guideline da SHEA/IDSA, COHEN et al, 2010

Variáveis	Grau da recomendação
Precauções de contacto	
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 1000 por milhão para a desinfecção	BII - Moderada

Bibliografia

- ALLEN, SJ, WAREHAM, K, WANG, D, BRADLEY, C, HUTCHINGS, H, HARRIS, W, DHAR, A, BROWN, H, FODEN, A, GRAVENOR, MB & MACK, D “Lac-tobacilli 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): 12491257, 2013
- ANANTHAKRISHNAN, AN,ISSA, M & BINION, DG “*Clostridium difficile* and inflamatory bowel disease” Gastroenterol Clin N Am, 38: 711-728, 2009
- BAKKEN, JS “Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection” Anaerobe, 15: 285-289, 2002
- BARTLETT, JG, “Antibiotic Associated Diarrhea” N Engl J Med: 346(5): 334-339, 2002
- BASS, SN, LAM, SW, BAUER, SR & NEUNER, EA “Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial eoiade of severe *Clostridium difficile* infection” J PharmPract, epub ahead of print, Dec 27, 2013
- BAUER, MP &VAN DISSEL JT “Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection” Int J Antimicrobial Agents, 51: 551-556, 2009
- BEAUGERIE, L; PETIT, JC; Antibiotic associated diarrhea; Best Practice & research Clinical Gastroenterology; 18 (2): 337-352, 2004
- BELLA, SD, et al Costridium difficile toxins A and B: insights into pathogenic proprieties and extraintestinal effects, Toxins, 134: 1-25, 2016
- BRANDT, LJ, ARONIADIS, OC, MELLOW, M, KANATZAR, A, KELLY, C, PARK, T, STOLLMAN, N, ROHIKE, & F, SURAWICZ, C, “Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection” Am J Gastroenterol (2012), 107: 1079-1087

BURKE, KE, & LAMONT, T “*Clostridium difficile* infection: worldwide disease” Gut and Liver (2014), 8(1):1-6

BURNHAM, CAB & CAROL, KC, “Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories” Clin Microbiol Rev (2013): 26(3): 604-630

BUSS, SN et al Multicenter evaluation of the BIOFIRE film array gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis, J Clin Microb, 53(3): 915-925, 2015

CHENG, AC, FERGUSON, JK, RICHARDS, MJ, ROBSON, JM, GILBERT, GL, MCGREGOR, A, ROBERTS, S, KORMAN, TM & RILEY, TV “Australasian Society of Infectious Diseases guidances for the diagnosis and treatment of *Clostridium Difficile* Infection” Med J A (2011), 194(7): 353-358

COHEN, SH, DERDING, DN, Johnson, S, Kelly, CP, Loo, VG, Clifford, I, Pepin, J & Wilcox, MH “Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and Infectious Diseases Society of America (IDSA)”, Inf Control Hosp Epidemiol (2010), 31(15): 431-455

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, “*Clostridium difficile* infection in infants and children. Policy Statement” Pediatrics (2013), Vol 131(1): 196-200 COOPERSTOCK, MS “*Clostridium difficile* infection in children: microbiology, pathogenesis and epidemiology” section editor Edwards, MS, In UPTODATE, www.uptodate.com, 2013

CROBACH, MJT, et al European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: updated of the diagnosis guidance document for *Clostridium difficile* infection, Clin Microbiol Inf, 22: 563-581, 2016

DAVIDSON, LE & HIBBERD, PL “*Clostridium difficile* and probiotics” in UPTODATE, Section editor Calderwood, SB, www.uptodate.com, 2014

DEBAST, SB, BAUES, MP & KUIJPER, EJ “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile*” Clin Microbiol Infect, 20(S2): 1-26, 2014

DUPONT, HL, “Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection” Clin Gastroenterol Hepatol, 11: 1216-1223, 2013

EATON, SR, & MAZUSKI, JE “Overview of severe *Clostridium difficile* infection” Crit Care Clin, 29: 827-839, 2009

EFRON, PA, & MAZUSKI, JE “*Clostridium difficile* colitis” Surg Clin N Am, 89: 483-500, 2009

FEHÉR, C; MENSA, J A comparison of current guidelines of five International Societies on *Clostridium difficile* infection management. Infect. Dis. Ther. 5: 207230, 2016

GAREY, KW, STHY, S, YADAV, Y & DUPONT, HL, “Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection” Journal Hosp Infect, 70: 298304, 2008

JUNIOR, MS “Recent changes in *Clostridium difficile* infection” Eistein (2012), 10 (10): 105-109

KELLER, JM & SURAWICZ, CM “*Clostridium difficile* infection in elderly” Cli Geriatr Med, 30:79-93, 2014

KELLY CP, LAMONT, JT, deputy editor BARON, EL, *Clostridium difficile* in adults: treatment In UPTODATE, www.uptodate.com, 2016

KHANNA, S & PARDI, DS “*Clostridium difficile* infection: new insights into management” Mayo Clin Proc, 87(11): 1106-1117, 2012

KNIGHT, CL & SURAWICZ CM “*Clostridium difficile* infection” Med Clin N Am (2013), 97: 523-536

KOZAREK, RA, “Fecal microbiota transplant: we know its history, but can we predict its future?” Mayo Clin Proc, 88(8): 782-785, 2013

LAMONT, JT, C “*Clostridium difficile* in adults: clinical manifestations and diagnosis”, In UPTODATE, www.uptodate.com, 2016

LARCOMBE, S; HUTTON, ML; LYRAS, D; Involvement of bacteria other than *Clostridium difficile* in antibiotic-associated diarrhea; Trends Microbiol; 24 (6): 463- 476, 2016

LEFFLER, DA; LAMONT, JT; *Clostridium difficile* Infection, N Engl J Med 372 (16): 1539-1548, 2015

LESSA, FC, GOULD, CV, & MC DONALD, LC “Current status of *Clostridium difficile* infection Epidemiology” Clin Infect Dis, 55(S2): S65-S70, 2012

MARRA, F; NG, K, Controversies around epidemiology, diagnosis and treatment

of *Clostridium difficile* Infection, Dugs, 75: 1095-1118, 2015

MARTIN, J, MAWER, D & WILCOX, MH “*Clostridium difficile*: biological therapies” Curr Opin Infect Dis, 26: 454-460, 2013

MARTIN, JSH; MONAGHAN, TM; WILCOX, MH, *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis, and understanding transmission. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 13:206-216, 2016

MARTINS, LFP, “*Clostridium difficile* uma ameaça renovada” Artigo de revisão Bibliográfica. Mestrado Integrado em Medicina, Porto, Portugal, 2009

MCCOLLUN, DL & RODRIGUEZ, M “Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection” Cli Gastroenterol Hepatol, 10: 581-592, 2012

MCDONALD, JR, “Prevention and control of *Clostridium difficile* in hospital and institutional settings”, In UPTODATE, Section editor Calderwood, SB, www.uptodate.com, 2013

MCFARLAND, LV; Antibiotic associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment; Future Microbiol, 3 (5): 563-568, 2008

MOUDGAL, V & SOBEL, JD, “*Clostridium difficile* colitis” Hospital Practice 40(1): 1-8, 2012

MUSGRAVE, CR, BOOKSTAVEN, PB, SUTTON, SS & MILLER, AD “Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection” Int J Infect Dis, 15: e438-e448, 2011

NOOD, EVAN, VRIEZE, A, NIEUWDORP, M, FUENTES, S, ZOETENDAL, EG, VOS, WM, VISSER, CE, KUIJPER, EJ, BARTELSMAN, JFWM, TIJSSEN, JGP, SPELLMAN, P, DIJKGRAAF, MGW & KELLER, JJ, “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*” New Eng J Med, jan, DOI 101056/NEJMoa1205037, 2013

O’HORO, JC, JONES, A, STERNK, M HARPER, C & SAFDAR, N “Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis” Mayo Clin Proc, 87(7): 643-651, 2012

PATEL, NC, GRIESBACH, CL, DIBASE, JK & ORENSTEIN, R “ Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience” Mayo Clin Proc, 88(8): 799-805, 2013

PENICHE, AG, SAVIDGE, TO & DANN, SM “Recent insights into *Clostridium difficile* pathogenesis” Curr Opin Infect Dis, 26: 447-453, 2013

RITTER, A & PETRI JR, WA “New developments in chemotherapeutic options for *Clostridium difficile* colitis” Curr Opin Infect Dis, 26: 461-470, 2013

RIVKIN, A, & GIM, S “Rifaximin: new therapeutic indication and future directions” Clinical Therapeutics, 33(7): 812-827, 2011

RODRIGUEZ-PARDO, D, MIRELIS, B & NAVARRO, F “ Infecciones producidas por *Clostridium difficile*” Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. : 34(4): 254-263, 2013 RODRIGUEZ, C, et al *Clostridium difficile* infection: early history, diagnosis and molecular strain typing methods, Microbial Pathogenesis, 97, 59-78, 2016 SAFDAR, N, “*Clostridium difficile*: the emerging epidemic” Mayo Clin Proc, 87(11): 1037-1039, 2012

SARTELLI, M; et al, WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World Journal of Emergency Surgery, 10:38, 1-23, 2015 SCOTT, LJ “Fidaxomicin: a review of its use in Patients with *Clostridium difficile* infection” Drugs (73: 1733-1747, 2013

SIMOR, AE, “Diagnosis management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review” JAGS 58: 1556-1564, 2010

SORIANO, MM; JOHNSON, S, Treatment of *Clostridium difficile* infections, Infect. Dis. Clin N. Am, 29, 93-108, 2015

SPADÃO, FS “Aspectos clínicos e hematológicos da diarreia por *Clostridium difficile* em pacientes hematológicos e transplantados de medula óssea”, dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP, 2012

SPIGAGLIA, P recente advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection, Therapeutics Advances in Infectious Diseases, 3(1): 23-42, 2016

STEELE, SR, et al Practice parametrers for the management of *Clostridium difficile* infection, Diseases of the colon & rectum, 58 (1): 10-24, 2015

SURAWICZ, CM, BRANDT, LJ, BINION, DG, ANANTHAKRISHNAN, AN, CURRY, SR, GILIGAN, PH, MC FARLAND, LV, MELLOW, M& ZUCKER-BRAUN, BS “Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium*

difficile infections” The Am J Gastroenterol 108: 478-498, 2013

TAVARES, W, “Drogas antiprotozoarias”, cap 24, pg 383 e “Glicopeptídeos e Lipopeptídeos” Cap 14, pg 243, In Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico, segunda edição, Tavares W, Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2009

TRUBIANO, J.A., et al Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand, Internal Medicine Journal, 46 (4): 479-493, 2016 VARUGHESE, CA et al; Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics. Continuing education article; J. Pharmacy Practice 26(5): 476-482, 2013

VECCHIO, AL & ZACUR, GM “*Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options” Curr Opin Gastroenterol 28: 1-9, 2012

VENUGOPAL, AA & JOHNSON, S “Current state of *Clostridium difficile* treatment options” Clin Infect Dis, 55(52): S71-S76, 2012

WEISS, K, ALLGREN, RL & SELLERS, S, “Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infection” Clin Infect Dis: 55(S2): S110-S115, 2012

ZILBERBERG, MD & SHORR, AF “Preventing *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit” Crit Care Clin, 29: 11-18, 2013