

Diarreia Associada a *Clostridium Difficile*: um Problema Actual

Associated Diarrhea with Clostridium Difficile: a Current Problem

Fernando Magro

O *C. difficile* é um bacilo gram-positivo, anaeróbio, formador de esporos e, por razões ainda não totalmente esclarecidas, a incidência e gravidade da diarreia associada ao *Clostridium* tem vindo a aumentar¹. Existem várias explicações para este incremento: 1) melhores métodos de detecção, 2) crescente utilização de antibióticos e de imunossuppressores, 3) contaminação hospitalar com esporos de *C. difficile*².

A flora bacteriana cólica de um adulto saudável é geralmente resistente à colonização por *C. difficile*. Contudo, quando ocorre alteração da flora intestinal esta resistência é ultrapassada. O principal factor de risco é a exposição aos antibióticos, no entanto outros factores associados à infecção por *Clostridium* são reconhecidos – idade avançada, comorbilidades associadas, cirurgia gastrointestinal, presença de sonda nasogástrica, medicação anti-ácida e internamento em unidades de cuidados intensivos. Os imunossuprimidos são particularmente propícios à infecção por *Clostridium* e é de salientar que os sinais classicamente atribuídos à infecção por este agente (pseudomembranas) podem estar ausentes³.

Nos últimos anos, assistiu-se à emergência epidémica duma estirpe hipervirulenta designada de NAP1/BI/O27, capaz de produzir mais toxina (16-32 vezes mais) e toxina binária. Esta estirpe é resistente às fluoroquinolonas⁴. No artigo de Vieira AM et al., publicado neste número do GE, durante o período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2007, foram identificados 93 doentes internados com o diagnóstico de diarreia associada a *C. difficile* (DACD), para um total de 229 275 internamentos em doentes com mais de 18 anos, conferindo uma incidência anual média de 3,71 em 10 000 internamentos. Constatou-se aumento de incidência ao longo dos 8 anos, com acréscimo exponencial, para 15 em 10 000 internamentos, no ano de 2007. A infecção atingiu sobretudo os idosos (mais de 65 anos), foi adquirida durante o internamento em 55% dos doentes e o principal factor de risco foi a antibioterapia prévia (82%). De facto, 33% dos doentes tinham sido, previamente, medicados com um antibiótico, 52% com mais que um antibiótico e 26% com

três ou mais antibióticos. De realçar que 27% dos doentes estavam imunossuprimidos. Dos doentes tratados, 17% foram refractários e a reinfeção/recidiva ocorreu em 10% (exclusivamente nos doentes tratados com metronidazole). De salientar que estudos recentes mostraram superioridade da vancomicina relativamente ao metronidazole⁵ e foi proposto um *score* clínico preditivo de doença recorrente, tendo como base 3 critérios: idade superior a 65 anos, doença grave ou fulminante e necessidade de antibioterapia posterior ao episódio⁶.

Em termos profiláticos discute-se a importância dos probióticos como moduladores da mucosa intestinal que ao antagonizarem determinados agentes patogénicos, pela produção de compostos antimicrobianos, possam reduzir infecções nasocomiais bem como a recorrência da infecção por *C. difficile*⁷.

Como linha orientadora de tratamento do *C. difficile* o estudo publicado em 2009 por Norém T et al⁸ parece-me muito informativo que ao analisarem a eficácia de dezasseis antimicrobianos em *Clostridium* isolados, entre 1993-2007, concluíram que os fármacos com a concentração inibitória mais baixa são: metronidazole (0,5 mg/L), vancomicina (1,0 mg/L), teicoplanina (0,125 mg/L), ácido fusídico (1,0 mg/L), linezolid (2,0 mg/L), daptomicina (2,0 mg/L) e tigeciclina (0,064 mg/L). A clindamicina (MIC>256 mg/L) e a cefuroxima (MICs of >256 mg/L) apresentaram as concentrações inibitórias mais elevadas. Por último, as resistências à ciprofloxacina e à levofloxacina foram universalmente constatadas, enquanto a moxifloxacina apresentou um menor índice de resistência (23% em 2007).

BIBLIOGRAFIA

1. Owens RC. *C. difficile*-associated disease: changing epidemiology and implications for management. *Drugs* 2007;67:487-502.
2. Voth DE, Ballard JD. *C. difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:247-263.
3. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro

- M, Sato K, et al. Japan Hematology/Oncology Study (J-HOST) Group Kyoto Absence of pseudomembranes in *C. difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:74-78.
4. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *C. difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
 5. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *C. difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-1590.
 6. Hu MY, Kianoosh K, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, Xu H, et al. Prospective derivation and validation of a clinical predictive rule for recurrent *C. difficile* infection. *Gastroenterology* 2009;136:1206-1214.
 7. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *C. difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:33-40.
 8. Norén T, Alriksson I, Akerlund T, Burman LG, Unemo M. In vitro susceptibility to 17 antimicrobials among clinical *C. difficile* isolates collected 1993 – 2007 in Sweden, *Clin Microbiol Infect*, 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]