

O aumento exponencial da infecção a *Clostridium Difficile*

The exponential increase of the Clostridium Difficile infection

Ana Margarida Vieira, et al

Em resposta ao Dr. José Cotter: Apesar da consistente evidência do papel da toxina A como principal factor contribuinte para a doença associada ao *Clostridium Difficile*, têm sido reportados um crescente número de casos de isolamento de *Clostridium Difficile* toxina A negativa, toxina B positiva¹.

Se até há pouco tempo se considerava que a pesquisa por ELISA da toxina A era um bom marcador diagnóstico, actualmente a maioria dos autores recomenda a utilização do teste que detecta as duas toxinas, não só pela possibilidade de diagnóstico deste *Clostridium Difficile* atípico como pela maior sensibilidade na detecção dos casos com baixos níveis de toxinas². De qualquer modo e embora não seja conhecida a real incidência deste subtipo de *Clostridium Difficile* os relatos disponíveis parecem mostrar uma baixa incidência². Por estas razões os autores concordam que o método utilizado possa ter sido determinante para o aumento significativo da incidência mas, dado o crescimento exponencial, admitem que muito provavelmente se trata de um real aumento do número de casos, como aliás tem sido reportado em diversas séries^{3,4}.

O exame cultural tem sido considerado o teste “gold standard” pela elevada sensibilidade que o caracteriza; no entanto, para além de ser consumidor de tempo (48h para amostras negativas), exigente no processamento (centrifugação e filtração prévios ao teste) e dispendioso, não impede que seja o teste menos controlado, sujeito a reacções inespecíficas sendo fundamental uma correcta diluição (1:40 ou 1:50) para minimizar os falsos positivos². Acresce a tudo isto que o exame cultural detecta o microorganismo independentemente de ser ou não produtor de toxina (3% dos indivíduos saudáveis apresentam culturas positivas⁵) pelo que não deve ser utilizado como método diagnóstico mas apenas em contexto de estudo epidemiológico^{2,6}.

No sentido de aumentar a taxa diagnóstica, alguns autores defendem a utilização de algoritmos diagnósticos com 2 ou mesmo 3 etapas (detecção por imunologia do

Ag. específico glutamato desidrogenase seguido do teste de neutralização citotóxica para identificação das toxinas ou a detecção de toxina por imunofluorescência seguido de exame cultural e PCR para as toxinas)⁷. Contudo os custos associados a estas técnicas e a indisponibilidade por rotina nos laboratórios nacionais fundamentam a importância da colheita exclusiva de amostras fecais diarreicas, excepto nas situações de íleus, medida ao alcance de todos para o aumento da sensibilidade diagnóstica⁸.

Embora possam facilitar o diagnóstico, a baixa sensibilidade e especificidade dos métodos imagiológicos⁸ confere-lhes como principal indicação a detecção das complicações associadas à doença.

A doença inflamatória do intestino é um factor de risco independente para a diarreia associada ao *Clostridium Difficile* e esta infecção é responsável por agudizações da doença. Estes doentes apresentam praticamente o triplo do risco quando comparado com os indivíduos sem doença inflamatória do intestino, sendo este risco superior nos doentes com colite ulcerosa⁹. Curiosamente, enquanto os imunossuppressores, azatioprina e 6-mercaptopurina, se associam significativamente à infecção por *Clostridium Difficile*, o mesmo não está demonstrado para a terapêutica biológica, área em que ainda dispomos de poucos dados⁹. Efectivamente na nossa série não reportámos qualquer caso em doentes com doença inflamatória do intestino, apesar de ser política do Serviço a pesquisa sistemática em doentes internados. Coloca-se então a questão se estará esta associação sobrevalorizada na literatura?

REFERÊNCIAS

1. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium Difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 2005;18:247-263.
2. Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium Difficile* testing: after 20 years, still challenging. J Clin Microbiol 2003;41:531-534.

- Owens RC. *Clostridium Difficile*-associated disease: changing epidemiology and implications for management. *Drugs* 2007;67:487-502.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium Difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940.
- Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium Difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:315-335.
- Durai R. Epidemiology, pathogenesis, and management of *Clostridium Difficile* infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:2958-2962.
- Shin B-M, Kuak EY, Lee EJ, et al. Algorithm combining toxin immunoassay and stool culture for diagnosis of *Clostridium Difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2009;47:2952-2956.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium Difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn and colitis*. 2009;3:47-91.

Em resposta à Prof.^a Doutora Marília Cravo: Na nossa série verificou-se um aumento progressivo da incidência da diarreia associada ao *Clostridium Difficile* com um aumento exponencial no último ano analisado, o que motivou a reflexão dos autores. Embora os autores não excluam a hipótese de subdiagnóstico nos anos anteriores, entendem que, efectivamente, houve um aumento real da incidência desta infecção. A ausência de grupo controlo impediu a realização de uma análise uni e multivariada mas foi possível especular a associação a alguns factores de risco bem conhecidos na literatura, como a antibioterapia e a imunossupressão^{1,3}. As doenças reumatológicas auto-ímmunes foram a causa da realização de terapêutica imunossupressora (corticóides e/ou azatioprina), em 6 doentes.

Os autores concordam que o uso criterioso dos antibióticos será certamente a forma mais simples, mais eficaz e com mais benefícios para a saúde e para a economia de travar esta infecção; e consideram muito importante reforçar esta associação e demonstrar a elevada percentagem de antibioterapia múltipla^{2,3}.

É igualmente fundamental o controlo da transmissão hospitalar de infecções, com aplicação de medidas protocoladas por comissões de infecção e auditorias frequentes, já que a infecção a *Clostridium* soma-se a muitas outras infecções associadas aos Cuidados de Saúde.

Relativamente aos inibidores da bomba de prótons, o uso generalizado destes fármacos na população hospitalar

não iria permitir retirar conclusões. A este propósito, Cunningham R. refere que só um estudo prospectivo de intervenção, cego e controlado clarificaria a associação causal destes fármacos à doença, uma vez que a evidência desta associação não parece ser suficiente para definir a causalidade da interacção complexa entre hospedeiro, patogéneo e ambiente⁴.

Em relação às fórmulas elementares ainda é uma área em que não existem estudos populacionais pelo que esta associação ainda não está completamente comprovada. Sendo este um estudo retrospectivo, não controlado, os autores entenderam que não seria possível tirar conclusões quanto a uma possível associação da doença a este factor, pelo que não foi efectuada a sua avaliação.

REFERÊNCIAS

- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium Difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:247-263.
- Starr J. *Clostridium Difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005;331:498-501.
- Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, et al. *Clostridium Difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:628-632.
- Cunningham R. Proton pump inhibitors and the risk of *Clostridium Difficile*-associated disease: further evidence from the community. *CMAJ* 2006;175:757-758.