

## Artigos Originais

Original Articles

# Colite por *Clostridium difficile* numa enfermaria de medicina interna

## *Clostridium difficile* colitis in an internal medicine ward

Filipe Sousa Cardoso, José Simão Miranda, João Mascarenhas Araújo

### Resumo

A colite por *Clostridium difficile* condiciona cada vez mais morbidade e mortalidade em doentes hospitalizados. Estudaram-se retrospectivamente características epidemiológicas e clínicas dos casos de colite por *Clostridium difficile* ocorridos numa enfermaria de Medicina Interna, num certo período de tempo, como contributo à melhoria da abordagem desta infecção em Portugal.

A incidência da doença esteve ao nível dos registos mais baixos conhecidos do início deste século. A utilização em grande escala de antibióticos de espectro alargado aparentou ser um factor de risco determinante, entre outros. Apesar dos surtos da doença causados por estirpes resistentes a certos antibióticos, os resultados da terapêutica com metronidazol e/ou vancomicina foram aparentemente favoráveis, ainda que a escolha terapêutica inicial possa ser optimizada. A doença complicada e a recorrência registaram-se em níveis próximos dos valores mais baixos recentemente relatados.

Palavras chave: colite por *Clostridium difficile*; antibióticos; toxinas; colite pseudomembranosa; metronidazol; vancomicina.

### Abstract

Ever more *Clostridium difficile* colitis affects morbidity and mortality in hospitalized patients. Epidemiological and clinical features of all *Clostridium difficile* colitis cases diagnosed in an Internal Medicine ward, during a certain period of time, were studied retrospectively, as a contribution to improve this infection approach in Portugal.

Disease incidence was close to the lower levels known since earlier in this century. The large scale use of broad-spectrum antibiotics appeared to be a decisive risk factor, among others. Despite several outbreaks worldwide caused by antibiotic-resistant strains, results of treatment with metronidazole and/or vancomycin seem favorable, though the initial choice of treatment might be optimized. Disease complications and recurrences were recorded at levels closer to the lowest recently reported.

Key words: *Clostridium difficile* colitis; antibiotics; toxins; pseudomembranous colitis; metronidazole; vancomycin.

### INTRODUÇÃO

A infecção por *Clostridium difficile* é a causa principal da colite associada aos antibióticos, sendo, actualmente, uma das infecções adquiridas no hospital mais incidentes, com morbidade e mortalidade significativas, sobretudo entre os indivíduos idosos hospitalizados.<sup>1</sup>

Na última década, com a emergência de estirpes mais virulentas, a colite por *Clostridium difficile* (CCD) tem sido registada em todo o mundo com maior incidência, maior gravidade, maior refractariedade à terapêutica e maior probabilidade de recorrência.<sup>2</sup>

A incidência no hospital passou de 3 a 12 por 1000 indivíduos internados, desde 1991 até 2002, para 25 a 43 por 1000 indivíduos internados, em 2004.<sup>3</sup> A incidência na comunidade tem aumentado, representando, actualmente, até 36% do total de casos.<sup>4</sup>

O principal factor de risco para a CCD é a utilização recente de antibióticos, nomeadamente, a clindamicina, as fluoroquinolonas as penicilinas e as cefalosporinas de largo espectro.<sup>5,6</sup> Outros factores de risco são a hospitalização ou a institucionalização recentes, a idade superior a 65 anos e as comorbilidades graves.<sup>2</sup> Menos claro é o papel dos fármacos supressores da acidez gástrica.<sup>6,7</sup>

O diagnóstico da infecção por *Clostridium difficile* pode confirmar-se pela detecção das toxinas bacterianas nas fezes, mais frequentemente através do ensaio imunitário ligado a enzima (ELISA), pela identificação do próprio microorganismo nas fezes, ainda com a cultura anaeróbica, ou pela visualização endoscópica de lesões sugestivas de colite pseudomembranosa.<sup>8</sup>

Doentes com manifestações clínicas sugestivas de

Serviço de Medicina 1 e Serviço de Gastroenterologia,  
Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora.

Recebido para publicação a 12.08.10  
Aceite para publicação 10.11.10

CCD e diagnóstico laboratorial e/ou endoscópico confirmado devem iniciar tratamento com antibióticos, estando actualmente indicados o metronidazol oral ou endovenoso e/ou a vancomicina oral, consoante a gravidade da doença.<sup>9</sup> A terapêutica empírica é legítima quando a suspeita clínica é forte, mas indivíduos assintomáticos não devem ser tratados.<sup>1</sup>

Doentes com CCD devem ser alvo de medidas de precaução de contacto, e os seus cuidadores e visitantes devem pôr em prática medidas de higiene, como a lavagem das mãos com água e sabão, de modo a ser possível conter a disseminação dos esporos bacterianos, e, assim, evitar a colonização de outros indivíduos.<sup>10</sup>

As complicações da CCD podem ser fatais. A colite fulminante ocorre em cerca de 3% dos casos.<sup>11</sup> Doentes com sinais de toxicidade sistémica (ex.: leucocitose superior a 20 000 células/ $\mu$ L, ácido láctico sérico de 2,2 a 4,9 mmol/L, creatinina sérica crescente) e ileus associado a dilatação do cólon superior a 7 cm de maior diâmetro (megacólon tóxico), ou com manifestações de perfuração de víscera oca devem ser avaliados pela equipa cirúrgica, que ponderará a colectomia.<sup>8,12</sup>

A recorrência da doença tem aumentado, verificando-se, actualmente, em 10 a 25% dos casos.<sup>13,14</sup> Os factores de risco incluem a doença com critérios de gravidade, o internamento prolongado, o tratamento antibiótico prolongado, a idade superior a 65 anos, as comorbilidades graves e a doença diverticular do cólon.<sup>15</sup> Assim, novas terapêuticas, como os anticorpos monoclonais anti-toxinas bacterianas, têm sido testadas, e aparentemente com resultados promissores.<sup>16</sup>

Com o presente estudo pretendeu-se documentar características epidemiológicas e clínicas dos casos de CCD ocorridos numa enfermaria de Medicina Interna, durante um certo período de tempo, como contributo à implementação das estratégias de mitigação mais eficientes da doença no nosso país, em acordo com as orientações de entidades de referência a nível internacional.

## METODOLOGIA

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu todos os doentes saídos da enfermaria com o diagnóstico de CCD num período de tempo total de 22 meses, entre um de Janeiro de 2008 e 31 de Outubro de 2009.

A recolha dos dados fez-se com recurso aos processos clínicos dos doentes, tendo a sua análise

estatística sido realizada com recurso ao programa informático SPSS®.

## RESULTADOS

Contabilizaram-se 18 casos de CCD, dos quais se obteve informações apenas de 14, num total de 5093 doentes com alta da enfermaria no intervalo de tempo analisado, pelo que a incidência da doença foi de cerca de 4 por 1 000 indivíduos internados.

Mais de metade (10) dos doentes pertencia ao género feminino. A idade média foi de 73 anos (mínimo de 52 e máximo de 91 anos), mas 29% (4) dos indivíduos tinham uma idade inferior a 65 anos.

À data da admissão, 86% (12) dos indivíduos tinham o diagnóstico de doença crónica em 2 ou mais órgãos ou sistemas, com 2 casos de imunodepressão, associada em ambos a carcinoma.

Em 64% (9) dos doentes apurou-se hospitalização no último mês. À data da admissão, 29% (4) dos indivíduos residiam numa instituição de acolhimento.

Nos 3 meses prévios à admissão, 79% (11) dos doentes foram medicados com pelo menos um antibiótico: as penicilinas de largo espectro em 64% (7), as cefalosporinas de largo espectro em 36% (4) e as fluoroquinolonas em 27% (3).

Provenientes da comunidade, sem hospitalização no último mês e sem tratamento com antibiótico nos últimos 3 meses eram 21% (3) dos indivíduos.

A duração média do internamento foi de 41 dias (mínimo de 6 e máximo de 119 dias). Nesse período de tempo objectivou-se pelo menos uma infecção não-gastrintestinal em 93% (13) dos doentes. Além dos antibióticos indicados no tratamento da CCD, 71% (10) dos indivíduos foram tratados com outros antibióticos, em média, 2 fármacos mais por cada um.

A identificação do *Clostridium difficile* como agente etiológico da diarreia ocorreu em metade (7) dos casos: apenas pelas toxinas bacterianas em 43% (3), somente na endoscopia em 28,5% (2), em conjunto pelas toxinas bacterianas e na endoscopia em 28,5% (2). Nenhum exame de cultura isolou a bactéria.

Todos os doentes foram tratados com metronidazol e/ou vancomicina: 43% (6) com a terapêutica dupla, 36% (5) apenas com metronidazol e 21% (3) somente com vancomicina. A duração média do tratamento antibiótico foi de 14 dias (mínimo de 3 e máximo de 28 dias).

Durante o internamento, 79% (11) dos indivíduos receberam fármacos supressores da acidez gástrica.

Objectivou-se leucocitose no momento em que se iniciou a terapêutica dirigida para a CCD em 64% (9) dos doentes, com valores acima das 20 000 células/ $\mu$ L em 3 desses. Registou-se um caso de colite complicada, num indivíduo com mais de 65 anos de idade e múltiplas comorbilidades graves, hospitalizado há menos de um mês, tendo sido tratado então com penicilina de largo espectro. Apresentava-se desidratado, com hipotensão que cedeu sob suporte aminérgico, com insuficiência renal aguda oligúrica pré-renal que reverteu após hemodiálise, e com acidemia metabólica de hiato aniônico elevado a necessitar de bicarbonato, mas sem leucocitose.

Ocorreram 3 óbitos, de causa não imputável à infecção por *Clostridium difficile* (2 indivíduos com choque séptico a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, o outro doente com choque séptico a agente não-isolado).

O doente com colite complicada foi readmitido um mês após a alta mantendo diarreia e toxinas bacterianas positivas, tendo-se visualizado na endoscopia lesões de colite pseudomembranosa, pelo que constituiu um caso possível de recorrência da doença.

## DISCUSSÃO

A incidência da CCD verificada está ao nível dos valores mais baixos relatados em diversos estudos do início deste século, ainda antes de ocorrerem, em várias regiões do mundo, diversos surtos da doença, atribuíveis à emergência de novas estirpes mais virulentas, tal como a ribotipo 027, que elevaram muito essa incidência.<sup>3</sup>

Quase três quartos dos indivíduos eram idosos e a grande parte apresentava comorbilidades em vários órgãos ou sistemas, factores de risco reconhecidos para a doença.<sup>2</sup>

Na maior parte dos doentes existia história de hospitalização no último mês, bem como de tratamento com antibióticos nos últimos 3 meses, dois dos factores de risco para a CCD mais relevantes.<sup>2</sup> As classes de antibióticos mais utilizadas constituem algumas daquelas que mais se correlacionam com a doença.<sup>5,6</sup>

Mais de um quarto dos doentes residia em instituições de acolhimento, condição também associada com a CCD.<sup>2</sup> Mas cerca de um quinto dos indivíduos provinha da comunidade, sem história de hospitalização ou terapêutica antibiótica recentemente, facto que remete para diversos estudos que demonstram um aumento da incidência da infecção por *Clostridium*

*difficile* na comunidade.<sup>4</sup>

A duração média do internamento com a CCD foi superior àquela da hospitalização por todas as causas (11 dias), provavelmente pelas características do nível etário preponderante, sobretudo as comorbilidades que se lhe mais associam.

A grande parte dos doentes teve outra infecção não-gastrintestinal durante o internamento, tratada, em média, com 2 antibióticos diferentes do metronidazol e da vancomicina, o que poderá sugerir alguma fragilidade dos critérios de prescrição antibiótica, mesmo em ambiente hospitalar. Isto e a prolongada duração média do internamento poderão prejudicar a incidência e a gravidade actuais da CCD.<sup>5,6,15</sup>

Mais de três quartos dos indivíduos foram medicados com fármacos supressores da acidez gástrica, factor de risco para a doença que permanece controverso.<sup>6,7</sup>

O diagnóstico confirmado da CCD só foi possível em metade dos casos, e, sobretudo, pela utilização do ELISA e da endoscopia, métodos com maior especificidade do que a cultura anaeróbica.<sup>12</sup> Restará ponderar a introdução de novos métodos de diagnóstico ainda mais específicos, como o ensaio de citotoxicidade ou a reacção em cadeia da polimerase.<sup>8</sup>

Actualmente, é recomendado o tratamento do episódio inicial da CCD com metronidazol ou, em alternativa, com vancomicina.<sup>1,9</sup> Apesar disso, a terapêutica dupla com metronidazol e vancomicina foi a opção terapêutica mais utilizada, ainda que só tivesse ocorrido um caso de colite complicada.<sup>12</sup> E em um quarto dos casos, a vancomicina em monoterapia foi a alternativa terapêutica inicial, opção cada vez mais preconizada para a doença grave ou refractária.<sup>1,9</sup>

A duração média do tratamento foi de cerca de 14 dias, tal como é sugerido pela literatura.<sup>1,9</sup>

Verificou-se apenas um caso de colite complicada num doente com diversos factores de risco para a CCD.<sup>2,5,6</sup> Nesse indivíduo, a doença aparentemente recorreu, ainda que até metade das situações de recorrência corresponda, de facto, a casos de reinfeção.<sup>14,15</sup> A recorrência da doença verificada aproxima-se dos registos mais baixos referidos em vários trabalhos.<sup>13,14</sup>

As principais limitações deste estudo foram o reduzido número de casos em análise e a falta de séries similares publicadas no nosso país, o que impedirá, a curto prazo, uma melhor caracterização da realidade nacional da CCD e das infecções adquiridas no hospital.

**CONCLUSÃO**

A incidência da CCD tem aumentado dentro e fora do hospital e das instituições de acolhimento. A utilização pouco criteriosa dos antibióticos, especialmente aqueles de espectro alargado, constitui um factor de risco decisivo para a doença.

O diagnóstico confirmado da CCD nem sempre é possível, mas tal não deverá atrasar o início da terapêutica empírica quando a suspeita clínica é forte. Ainda que na literatura se refira que estirpes bacterianas já resistentes a certos antibióticos, como a ribotipo 027, são responsáveis por vários surtos da doença, os resultados da terapêutica com metronidazol e/ou vancomicina continuam aparentemente a ser favoráveis.

A CCD complicada, ainda que infrequente, deverá ser diagnosticada em tempo útil, e o tratamento deverá ter em conta as indicações para a intervenção cirúrgica.

As medidas de precaução de contacto aplicadas em cada doente são fundamentais para evitar a transmissão ulterior da infecção por *Clostridium difficile*.

A recorrência da doença deverá merecer cada vez mais atenção, apostando-se na limitação dos factores de risco que se lhe associam, bem como na optimização da terapêutica, incluindo os fármacos mais inovadores. ■

**Bibliografia**

1. Kelly CP, LaMont JT. Treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*. In uptodate.com 2009.
2. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:758.
3. Pepin J, Valiquette L, Miller MA et al. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hyper-virulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173:1037.
4. Paltansing S, Van den Berg R, Guseinova RA et al. Characteristics and incidence of *Clostridium difficile*-associated disease in The Netherlands, 2005. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:1058-1064.
5. Johnson S, Samore MH, Farrow KA et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Eng J Med* 1999; 341:1645.
6. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254.
7. Johnson D. Proton-Pump Inhibitors and *Clostridium difficile* Infection Risk: New Insights Toward an Understanding of Potential Risks. In medscape.com 2009.
8. LaMont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. In uptodate.com 2009.
9. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004610.
10. McDonald JR. Prevention and control of *Clostridium difficile* in hospital and institutional settings. In uptodate.com 2009.

11. Hurley BW, Nguyen C. Spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162:2177-2184.
12. Noblett SE, Welfare M, Seymour K. The role of surgery in *Clostridium difficile* colitis. *BMJ* 2009; 338:b1563.
13. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739.
14. Noren T, Akerlund T, Back E et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3635.
15. Hu MY, Katchar K, Kyne L et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206.
16. Lowy I, Molrine D, Leav B et al. Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins. *NEJM* 2010;362:197-205.