

XII ENCONTRO DE EXTENSÃO, DOCÊNCIA E INICIAÇÃO CIENTÍFICA (EEDIC)

INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ASSOCIADA A ANTIBIOTICOTERAPIA: TRATAMENTO, FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Sanny Ellen de Souza Pereira¹; Sandna Larissa Freitas dos Santos¹; Hérica Hebert da Silva Alves¹; Karla Bruna Nogueira Torres Barros²

¹Discentes do curso de Farmácia da Centro Universidade Católica de Quixadá;
E-mail: sannyellenpereira@hotmail.com

²Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá;
E-mail: karlabruna1@hotmail.com

RESUMO

O *Clostridium difficile* (CD) é reconhecido como patógeno responsável pela colite pseudomembranosa associada a antibioticoterapia e tem sido associado também a quadros diarreicos menos graves. A pesquisa teve como objetivo apresentar as evidências científicas sobre a infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia, bem como a fisiopatologia, o diagnóstico adequado e o tratamento eficaz. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio da pesquisa nas bases de dados, LILACS, MEDLINE e BVS, utilizando as palavras-chaves em português e inglês selecionado mediante consulta aos (DeCS). Foram incluídas pesquisas publicadas em inglês e português entre 2009 a 2016. Observou-se de um total de 35 estudos encontrados, 16 publicações elencadas, onde 4 eram publicações em português e 12 em inglês. A produção das toxinas A e B estimulam a produção de fator de necrose tumoral, interleucinas e aumento da permeabilidade vascular. O intenso processo inflamatório gera a destruição da lâmina própria intestinal, impedindo a absorção de nutrientes, e levando a quadro disabsortivo e translocação bacteriana. A colonoscopia é indicada na colite quando a pesquisa nas fezes da toxina é negativa e há necessidade do diagnóstico rápido, ainda pode ser realizado o ELISA. Por ser uma complicação que está relacionada ao consumo de antibióticos a infecção por *Clostridium difficile* tem facilidade de disseminação no ambiente hospitalar pela formação de esporos, com isso, justifica o estudo e a evidência na prática clínica para utilização racional de antibióticos para que seja prestado os cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade, eficácia e racionalidade.

Palavras-chave: Diarreia. Terapia combinada. Antibióticos.

INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile* (CD) é reconhecido como patógeno responsável pela colite pseudomembranosa associada à antibioticoterapia visto que podem interferir no equilíbrio das bactérias benéficas da flora intestinal, e tem sido associado também a quadros diarreicos menos graves. Todos os antibióticos já foram associados com o desenvolvimento de diarreia associada a CD e colite pseudomembranosa, porém os mais comumente implicados são a clindamicina, as cefalosporinas e as ampicilinas, independente de doses, via de administração e tempo de uso (JABBAR et al., 2010).

O uso de inibidores de bomba de prótons e de histamina H2 por aumentar o pH gástrico, favorece a colonização e a proliferação bacteriana na luz intestinal. A sua transmissão usualmente acontece no hospital pela instrumentação, mãos do pessoal hospitalar ou contata de companheiro de quarto (MCFREE, 2009).

Trata-se de um bacilo Gram-positivo, anaeróbico e formador de esporos, responsável por quase todas as infecções gastrintestinais que se seguem à terapia com antibióticos, podendo ocasionar desde uma diarreia leve até colite grave ou mesmo fatal. O microrganismo invade o revestimento intestinal e libera toxinas que

induzem a diarreia, febre e dor abdominal. A microbiota do intestino grosso inibe efetivamente o CD, possivelmente tornando os receptores do hospedeiro indisponíveis, competindo com os nutrientes ou produzindo bacteriocinas. A maioria dos clostrídios não cresce sob condições aeróbicas e as células vegetativas (CORREIA et al., 2012).

Grande parte desses fatores é encontrada nos pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), pois é um terreno propício para maior incidência e disseminação hospitalar (COHEN *et al.*, 2010). Com isso, justifica o estudo e a evidência na prática clínica para utilização racional de antibióticos para que sejam prestados os cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade, eficácia e racionalidade. O estudo tem como objetivo relatar a infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia, especificando, a fisiopatologia, o diagnóstico que deve ser realizado e o tratamento adequado para que minimize a ocorrência nas unidades hospitalares.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da presente revisão integrativa foi definido a questão norteadora (problema) e objetiva da pesquisa, estabelecido os critérios de inclusão e exclusão das publicações e a busca na literatura, assim foi analisado os estudos e feito a discussão dos resultados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A busca realizou-se nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line e BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chaves em português e inglês selecionado mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: Diarreia, Terapia combinada e Antibióticos. Os critérios de inclusão foram: pesquisas que abordassem sobre a infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia, principais medicamentos causadores, diagnóstico e a terapia adequada, publicadas em inglês e português; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses publicados de 2009 a 2016. Como critérios de exclusão: trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados e na biblioteca pesquisadas, que fosse publicações de anos anteriores e com duplicidade.

Os resumos foram analisados, e as produções que atenderam os critérios estabelecidos previamente, foram selecionadas para este estudo, e lidas na íntegra. Os dados foram descritos, utilizando-se frequência absoluta (n) e percentual (%). Assim, realizou-se a síntese das temáticas, com o intuito de descrever e organizar os resultados, apresentando o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 35 estudos, dos quais 19 apresentaram-se fora dos critérios de inclusão. Assim, das 16 publicações elencadas, 4 eram publicações em português e 12 em inglês. Ao analisar o tipo de publicação, verificou-se que 11 eram pesquisas científicas e 4 eram revisão de literatura e 1 eram teses. Quanto ao período de publicação, constatou-se que os anos que apresentaram maior número de artigos publicados foram 2009, com cinco publicações, correspondendo a 31,5% de publicações incluídas no estudo, e não foi encontrado nenhum estudo no ano de 2016.

A transmissão do CD ocorre via fecal-oral, pessoa-pessoa, fômites e de instrumentos hospitalares. Os esporos resistem no ambiente por longos períodos é persistente ao uso de desinfetantes comerciais, favorecem a sua disseminação no ambiente hospitalar, e sobrevivem na acidez gástrica, germinam no cólon e só assim que iniciam a produção de toxinas. Foi visto que 36% dos doentes tinham sido previamente medicados com um antibiótico, 64% com mais que um antibiótico e 45% com três ou mais antibióticos.

A produção das toxinas A (enterotoxina) e toxina B (citotoxina) estimula a produção de fator de necrose tumoral, interleucinas e aumento da permeabilidade vascular. O intenso processo inflamatório gera a destruição da lâmina própria intestinal, impedindo a absorção de nutrientes, e levando a quadro disabsortivo e translocação bacteriana. A liberação das toxinas e o uso de antibióticos atuam como os principais fatores que dão início ao crescimento de CD.

Os sintomas clínicos geralmente aparecem alguns dias após o início da utilização da antibioticoterapia, podendo ocorrer em até 2 meses após sua suspensão, entretanto o exato período de incubação não é estabelecido (JUNG et al., 2011). A diarreia é definida como profusa, aquosa ou mucóide, ocasionalmente sanguinolenta, com dor abdominal, tendo um número de evacuações igual ou maior a 2 episódios em 1 dia, podendo ou não apresentar febre até quadros graves, com toxemia importante. As complicações incluem hipoalbuminemia, desidratação, desnutrição, hemorragias e manifestações extraintestinais, como artrite, são raras (COHEN et al., 2010).

Os métodos laboratoriais mais utilizados são os imunoenzimáticos, com resultado em até 2 horas. No entanto, dependendo da metodologia do teste, a sensibilidade pode variar entre 50 a 99%, e a especificidade de 70 a 100%. A colonoscopia é indicada na colite quando a pesquisa nas fezes da toxina é negativa e há necessidade do diagnóstico rápido, avaliando todo o cólon, entretanto, pode apresentar como complicação a perfuração colônica. A radiografia de abdômen é inespecífica e a tomografia de abdômen auxilia na determinação da extensão da lesão nos casos mais avançados e avalia pneumoperitônio e perfuração colônica (VENUTO et al., 2011).

A terapêutica é iniciada pela suspensão da antibioticoterapia sistêmica nos pacientes com infecção por CD. Mullane et al. (2011) analisaram os pacientes em uso de antibiótico sistêmico que evoluíram com infecção por CD e concluíram que em casos em que a antibioticoterapia foi suspensa, em comparação ao grupo em que ela foi mantida, houve maior taxa de cura e menor recidiva.

O critério de cura baseia-se na cessação dos sinais e sintomas. Nenhum método laboratorial disponível deve ser utilizado para avaliação de seguimento, pois eles podem permanecer positivos por semanas ou meses, sem necessariamente traduzir como recidiva da doença (ANTONIO et al., 2013). A prevenção pode ser facilitada pelo uso prudente de antibiótico, lavagem frequente das mãos, uso de luvas, desinfecção dos objetos, e isolamento dos pacientes infectados. Finalmente, o controle do uso indiscriminado de antibióticos, principalmente os de amplo espectro, tais como clindamicina e cefalosporinas, tem diminuído a taxa de CD em algumas instituições.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os treze artigos selecionados para o estudo evidenciaram de forma clara a infecção por *Clostridium difficile*. Considerada uma das principais complicações relacionadas aos cuidados de saúde e está intrinsecamente relacionada ao consumo de antibióticos tem facilidade de disseminação no ambiente hospitalar pela formação de esporos. Infelizmente, pacientes idosos têm maior chance de desenvolver a doença, com pior prognóstico e maior chance de recidiva. O diagnóstico baseia-se no quadro diarreico com toxina positiva em exame de fezes, e o metronidazol é a principal droga para o tratamento dessa infecção.

O número de co-morbidades, de antibióticos usados, de dias desde o início da antibioterapia até ao aparecimento de sintomas, de dias de internamento e a proveniência dos doentes, não parecem justificar o aumento da incidência e da gravidade. Com isso, justifica o estudo e a evidencia na pratica clínica para utilização racional de antibióticos para que sejam prestados os cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade, eficácia e racionalidade.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, A.C.P.; MACCARI, J.G.; SEABRA, A.; TONIETTO, T.F. Colite por *Clostridium difficile* e Citomegalovirus após cirurgia bariátrica: relato de caso. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 85-87, 2013.

CORREIA, L.; MONTEIRO, R.; ALFARO, T.; SIMÃO, A.; CARVALHO, A. N. C. Doença associada ao *Clostridium difficile* – aumento dramático da incidência em doentes internados. **Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE**, v. 19, n. 2, p. 61, abr./jun. 2012.

COHEN, S. H.; GERDING, D. N.; JOHNSON, S.; KELLY, C. P.; LOO, V. G.; MCDONALD, L. C.; PEPIN, J.; WILCOX, M. H. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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**, v. 31, n. 5, p. 5-431, 2010.

JABBAR, U.; LEISCHNER, J.; KASPER, D.; GERBER, R.; SAMBOL, S. P.; PARADA, J. P.; JOHNSON, S.; GERDING, D. N. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of Clostridium difficile spores from hands. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.31, p.565, 2010.

JUNG, K.S.; PARK, J.J.; CHON, Y. E.; JUNG, E. S.; LEE, H. J.; JANG, H. W.; LEE, K. J.; LEE, S. H.; MOON, C. M.; LEE, J. H.; SHIN, J. K.; JEON, S. M.; HONG, S. P.; KIM, T. I.; KIM, W. H.; CHEON, J. H. Risk Factors for treatment failure and recurrence after metronidazole treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea. *Gut Liver*, v. 4, n. 3, p. 337-332, 2011.

MCFREE, RB.; ABDELSAYED, GG.; Clostridium difficile. **Dis Mon.**, v. 55, n. 7, p. 70-439, 2009.

MENDES, K. D. D.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enferm, Florianópolis**, v. 17, n. 4, p. 64-768, 2008.

MULLANE, K. M.; MILLER, M. A.; WEISS, K.; LENTNER, A.; GOLAN, Y.; SEARS, P. S.; SHUE, Y. K.; LOUIE, T. J.; GORBACH, S. L. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 5, p. 7-440, 2011.

VENUTO, C.; BUTLER, M.; ASHLEY, ED.; BROWN, J. Alternative therapies for Clostridium difficile infections. **Pharmacotherap**, v. 30, n. 12, p. 78-1266, 2011.