



III Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-line

INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: O TRANSPLANTE FECAL COMO TRATAMENTO EM CASOS DE RECIDIVA

CAROLINE SANTOS MACHADO DA SILVA

RESUMO

Introdução: O *Clostridium difficile* é um bacilo gram-positivo, comensal, formador de esporos e toxinas; e importante agente causador de diarreias nosocomiais. Trata-se de um patógeno de relevância clínica por relacionar-se ao uso de antibióticos que predisõem à disbiose e formação da colite pseudomembranosa. **Objetivo:** Associar a infecção por *C. difficile* com a terapia de Transplante de Microbiota Fecal (TMF). **Metodologia:** Revisão Bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, com artigos entre os anos de 2014 a 2021 nos idiomas português e inglês; utilizando os descritores “Infecção e doença diarreica”, “*Clostridium difficile*”, “Colite pseudomembranosa”, “Transplante fecal ou Fecal Transplant”. **Resultados:** A cepa produtora de toxina binária gene NAP1/BI/027 produz 16 vezes a mais toxina A e 23 vezes a toxina B; os antibióticos metronidazol, vancomicina e fidaxomicina são as opções tradicionais para o tratamento da infecção por *C. difficile* e da colite pseudomembranosa; o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é indicado em casos recorrentes, sem melhora clínica com tratamento inicial ou agravamento dos sintomas em curto período; a seleção do doador de amostras de fezes requer uma pesquisa criteriosa para patologias virais, bacterianas e parasitárias; os métodos de administração do TMF como enemas, colonoscopias, infusões nasoentéricas ou cápsulas dependem da região acometida e do conforto do paciente. **Conclusão:** O TMF apresentou-se como uma escolha terapêutica favorável para casos de recidiva de infecção por *C. difficile*, onde as terapias convencionais não alcançaram a cura.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*; doença diarreica; colite pseudomembranosa; antibioterapia; transplante fecal.

1. INTRODUÇÃO

Clostridium difficile é um bacilo gram-positivo, anaeróbio obrigatório, comensal, formador de esporos e produtor de toxinas, de grande importância por ser um dos principais causadores de diarreias hospitalares (RICHERI; FEDERIGE, 2016; NASCIMENTO, 2018).

A transmissão ocorre de forma fecal-oral, por objetos e superfícies contaminadas, mãos de profissionais de saúde e compartilhamento de quartos hospitalares. Os esporos são resistentes aos desinfetantes comerciais e permanecem por longos períodos no ambiente; dificultando o controle da infecção (PEREIRA, 2014).

O homem é o único colonizador da bactéria e pode manter-se assintomático por grandes períodos, apesar de continuar a transmissão de maneira direta. A multiplicação e infecção por *C. difficile* estão associadas ao uso de antibióticos e produção de toxinas, com aparecimento dos sintomas até 2 meses após a suspensão da antibioticoterapia (SANTOS; BARROS; PRADO, 2017).

Trata-se de um agente enteropatogênico (produtor da toxina A - enterotoxina / Gene *tcdA*, com secreção de fluidos e permeabilidade de microbiota) e toxicogênico (produtor da toxina B - citotoxina / Gene *tcdB*, com alteração da divisão celular e síntese de proteínas), indutor de severa inflamação na mucosa intestinal e responsável por gerar a colite pseudomembranosa (PIRES, 2018).

A colite pseudomembranosa é a formação de uma pseudomembrana na extensão final do cólon; com sintomas como febre, dores abdominais, náuseas e diarreia. O agravamento desta condição pode levar ao megacólon tóxico com perfuração, sepse e morte (STOFKOVA Z *et al.*, 2020).

Os fatores de risco para a infecção por *C. difficile* são: maiores de 65 anos, uso de laxantes, uso de inibidores de bomba de prótons e histamina H2, antibioticoterapia, longo período de hospitalização e cirurgias gastrointestinais. Entretanto, a possibilidade de gravidade está entre os pacientes idosos, renais, pulmonares, neoplásicos e imunossuprimidos (PEREIRA; ALVES, 2019).

Para o controle da infecção no ambiente hospitalar deve-se instituir medidas de higiene, como a realização frequente da lavagem das mãos, uso de luvas, uso de instrumentos descartáveis, desinfecção de objetos e superfícies e isolamento de pacientes sintomáticos em quartos privativos (RICHIERI; FEDERIGE, 2016).

Os antibióticos que mais predisõem a infecção por *C. difficile* são a amoxicilina, ampicilina, clindamicina, cefalosporinas, fluoroquinolonas; sem depender de dose, administração e duração. A escolha terapêutica para tratamento é o metronidazol e/ou vancomicina, ou associação endovenosa de ambos em casos graves (PEREIRA, 2014).

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é um tratamento alternativo em casos de diarreia recorrente por *C. difficile*, tratado previamente com vancomicina. O procedimento ocorre com a introdução de bactérias intestinais de um doador saudável no sistema gastrointestinal, a fim de estabilizar a microbiota do paciente portador de infecção por *C. difficile* (MESSIAS *et al.*, 2018).

A escolha do tema dá-se por ser um patógeno de importância clínica, com grande disseminação no âmbito hospitalar, causador de diarreias em pacientes internados e tratados previamente com antibióticos.

O objetivo desse trabalho é a associação da infecção por *C. difficile* com a terapia de Transplante de Microbiota Fecal como método substituto em casos de recidiva.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, com artigos entre os anos de 2014 a 2021 nos idiomas português e inglês; utilizando os descritores “Infecção e doença diarreica”, “*Clostridium difficile*”, “Colite pseudomembranosa”, “Transplante fecal ou Fecal Transplant”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção por *C. difficile* atinge anualmente muitos pacientes ao redor do mundo que foram submetidos ao tratamento com antimicrobianos e expostos anteriormente à bactéria. Os esporos aderidos à mucosa colonizam o cólon pelo desequilíbrio de microbiota, que pode ser associado a todas as classes de antibióticos (RICHIERI; FEDERIGE, 2016). Contudo, alguns fatores predisõem o surgimento da infecção, tais como: tempo e administração múltipla de antibióticos, produção de toxinas, idade avançada e hospitalização (SANTOS; BARROS; PRADO, 2017).

O acréscimo da ocorrência de casos graves está ligado a cepa produtora de toxina

binária gene NAP1/BI/027, que produz 16 vezes a mais toxina A e 23 vezes a toxina B; sendo mais virulenta que todas as cepas tradicionais (GONÇALVES *et al.*, 2018). Os sintomas como distensão abdominal, leucocitose, aumento de creatinina e hipoalbuminemia são indicativos de gravidade (MESSIAS *et al.*, 2018).

A escolha inicial de tratamento é o metronidazol em casos leves, pelo baixo custo e menores efeitos colaterais; já a vancomicina é utilizada em formas graves e recorrentes, por reduzir os riscos de outras complicações. A fidaxomicina foi aprovada para tratamento em crianças, por apresentar baixa absorção intestinal, sem alteração da microbiota, possui resposta similar à vancomicina em casos de recidiva, porém, não se encontra disponível no Brasil (MOREIRA; PAIS; COSTA, 2017).

Além do uso do metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, outros antibióticos como rifaxina, nitazoxanida, ramoplanina, teicoplanina e tigeciclina, também têm sido utilizados para os casos com efeitos adversos dos antibióticos de primeira escolha (PENG *et al.*, 2018).

Os principais fatores associados à recidiva são pacientes com diabetes mellitus, sepse, cirurgia prévia, renais crônicos, uso concomitante de antibiótico sistêmico (SANTOS; BARROS; PRADO, 2017).

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é indicado após casos de terceira recorrência que falhou com os antibióticos mais indicados para o tratamento; segunda recorrência sem melhora do quadro com uso de vancomicina ou fidaxomicina durante uma semana; e em casos graves sem reposta após 48h (MESSIAS *et al.*, 2018).

Os doadores selecionados podem ser familiares ou amigos do paciente, ou ainda um doador universal, que possua os critérios necessários para que o transplante seja bem-sucedido e seguro. O doador deve ser testado para sífilis, hepatites A, B e C, HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2, Epstein-Barr, Citomegalovírus, parasitológico de fezes (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium e Isospora*), bactérias entéricas (*Helicobacter pylori*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium difficile* e suas toxinas), vírus entéricos (Rotavírus e Noravírus); além de ser imunocompetente, não ter antecedentes de uso de drogas ilícitas, não ter feito uso de antibiótico ou imunossupressores nos últimos seis meses, sem histórico de neoplasia, doença inflamatória intestinal ou cirurgias gastrointestinais (GANC *et al.*, 2015; NASCIMENTO, 2018).

Entre as formas de administração da amostra de fezes encontram-se os enemas, colonoscópicas, infusões por sonda nasoentérica (endoscópica, nasojejunal, nasogástrica) ou cápsulas; sendo analisada pela equipe médica a melhor técnica a ser utilizada para cada caso e mais confortável para o paciente (SILVA *et al.*, 2019).

O TMF mostrou-se uma opção de tratamento para infecção por *Clostridium difficile* não responsiva à vancomicina, com taxas acima de 90% de cura e restabelecimento de microbiota após alguns dias ou semanas. Tal abordagem tem trazido resultados significativos, sem a necessidade de procedimento cirúrgico e tornando as comunidades microbianas do receptor semelhantes ao do doador saudável (GOUVEIA *et al.*, 2021; NASCIMENTO, 2018).

4. CONCLUSÃO

O Transplante de Microbiota Fecal tem sido considerado como uma opção de tratamento para a Infecção por *Clostridium difficile* não controlada pela terapia convencional com metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. Destacou-se com excelentes resultados em pacientes submetidos as diferentes formas de administração; sendo assim, uma escolha terapêutica com sucesso e altas chances de cura.

Tal procedimento ainda se restringe ao tratamento de Infecção de *Clostridium difficile*, não sendo utilizado como recurso para outras infecções gastrointestinais.

O êxito no tratamento com TMF está relacionado diretamente com o equilíbrio das

comunidades microbianas do receptor, a fim de evitar o uso excessivo de antibióticos, cirurgias e internações.

REFERÊNCIAS

GANC, A. J. et al. **Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por Clostridium difficile.** Einstein Journal, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 338-339, 2015.

GONÇALVES, C. V. et al. **Estudo Retrospectivo Comparativo Entre Primo- Infecções e Recidivas em Enterocolite a Clostridium difficile: Retrospective Comparative Study Between Primary-Infection and Relapse of Clostridium difficile Disease.** Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Portugal, v. 25, n. 2, p.107-112, 2018.

GOUVEIA, C. et al. **Fecal Microbiota Transplant in a Patient Infected with Multidrug-Resistant Bacteria: A Case Report.** GE - Revista Portuguesa de Gastroenterologia, Portugal, v. 28, p. 56-61, 2021.

MESSIAS, B. A. et al. **Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por Clostridium difficile: estado da arte e revisão de literatura.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, São Paulo. p. 45(2), 2018.

MOREIRA, B. O.; PAIS, L. S.; COSTA, L. A. **Diarreia causada por Clostridium difficile: Recentes avanços.** HU Revista, Juiz de Fora, v. 43, n. 2, p. 155-161, 2017.

NASCIMENTO, N. L. **Riscos e Benefícios do Transplante de Microbiota Intestinal como tratamento contra a infecção por Clostridium difficile recorrente.** (Monografia), Brasília, 2018.

PENG, Z. et al. **Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections.** Emerging Microbes & Infections, China, v. 7(15), n. 1, p. 1-13, 2018.

PEREIRA, N. G. **Infecção pelo Clostridium difficile.** Jornal Brasileiro de Medicina, v. 102, n. 5, p. 27-49, 2014.

PEREIRA, N. G.; ALVES, J. G. **Diarreia associada ao uso de antibióticos: a infecção pelo Clostridium difficile.** ACTA MSM Periódico da Escola de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 117-149, 2019.

PIRES, R. N. **Ponto prevalência bi-anual de infecção por Clostridium difficile em pacientes com diarreia em hospitais brasileiros.** (Tese - Doutorado), Porto Alegre, 2018.

RICHIERI, P.; FEDERIGE, M. A. F. **Risco de Contaminação por Clostridium difficile em ambientes hospitalares, patogenicidade e controle. Risk of contamination by Clostridium difficile in hospital settings, pathogenecity and control,** Atas de Ciências da Saúde, São Paulo, p. 11-19, 2016.

SANTOS, S. L. F.; BARROS, K. B. N. T.; PRADO, R. M. S. **Infecção por Clostridium difficile associada a antibioticoterapia: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.** Revista de Ciências Médicas, Campinas, v. 26(1), p. 19-26, 2017.

SILVA, E. B. et al. **Transplante de microbiota intestinal e o Clostridium difficile: indicações e diagnóstico laboratorial.** Multi-Science Journal, Goiânia, v. 2, n. 3, p. 32- 37, 2019.

STOFKOVA Z et al. **Survey on the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection.** Bratisl Medicine Journal, Slovakia, v. 121 (12), p. 840-846, 2020.