

MINISTERIO DA SAUDE
INSTITUTO NACIONAL DO CANCER
COORDENAÇÃO DE EDUCAÇÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA PEDIATRICA

MARIANA PAZ NEVES ABRAHAO

**Profilaxia da infecção recorrente por *Clostridium difficile* em pacientes
neutropênicos em uso de quimioterapia: relato de caso e revisão
bibliográfica**

RIO DE JANEIRO
2017

MARIANA PAZ NEVES ABRAHAO

Profilaxia da infecção recorrente por *Clostridium difficile* em pacientes neutropênicos em uso de quimioterapia: relato de caso e revisão bibliográfica

ORIENTADOR: ALEXANDRE GUSTAVO APA

RIO DE JANEIRO
2017

Resumo

A diarreia causada por *Clostridium difficile* concomitante a neutropenia intensa após uso de quimioterápicos, pode apresentar evolução fatal para quadro de tiflíte associada à sepse grave sendo um grande desafio no tratamento do paciente oncológico. A prevenção da infecção recorrente pelo *Clostridium* através do uso de antibiótico profilático, após uso de quimioterapia com alta expectativa de neutropenia, permite a não progressão do paciente para quadros graves de colite, possibilitando assim o seguimento deste nos protocolos para tratamento da doença de base.

Abstract

Diarrhea caused by *Clostridium difficile* along with intensive neutropenia after the use of chemotherapeutic agents, may lead to fatal disclosure of typhlitis associated with severe sepsis. The prevention of recurrent cases of infection caused by the *Clostridium* with the use of prophylactic antibiotics, after highly expected chemotherapeutic neutropenia related, allows the non progression of the patient to severe cases of colitis. Hence, the continuation of the protocol treatment is possible for the underlying disease.

SUMARIO

Resumo	3
Introdução	5
Relato de Caso	6
Desenvolvimento	8
Conclusão	19
Referências	20

Introdução

A infecção pelo *Clostridium difficile* (CD) é a causa mais frequente associada a diarreia infecciosa, apresentando quadros assintomáticos a altamente severos, levando a grande impacto na vida dos pacientes e no sistema de saúde. Estima-se que a infecção pelo *C. difficile* seja a quarta causa mais custosa relacionada a infecção nos EUA.³ A frequente recorrência dessa patologia possui importante relevância tanto na terapia quanto na prevenção, em especial nos pacientes neutropênicos.

O presente trabalho partiu de um estudo de caso ocorrido no Instituto Nacional do Câncer (INCa) e que suscitou grande interesse devido a gravidade do paciente relacionada a infecção pelo *Clostridium difficile* e ainda de episódios recorrentes pela mesma bactéria, assim como a viabilidade em prosseguir com o tratamento quimioterápico adequado proposto para sua doença, Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) ao aplicar tratamento profilático contra o *C. difficile*, previamente aos sintomas.

A partir deste caso, ocorreu o interesse em fazer uma revisão bibliográfica acerca da recorrência da infecção pelo *Clostridium difficile*, incluindo sua etiologia, fisiopatologia, fatores de risco e em especial das novas terapias propostas na literatura, visto que tal patologia tem grande prevalência nos pacientes tratados em nossa instituição.

Relato de caso

Paciente masculino, 3 anos proveniente da Baixada Fluminense, diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)B, com marcador mielóide aberrante (t11;12) em março de 2015, iniciou imediatamente tratamento segundo protocolo BFM 2002 LLA alto risco (AR) no Instituto Nacional do Câncer (INCa). Apresentou quadros graves de tiflíte associado a presença de *Clostridium difficile* em mais de uma amostras de fezes, tanto durante a indução do tratamento, quanto ao iniciar os blocos quimioterápicos de consolidação para pacientes alto risco (HR). No primeiro episódio iniciou neutropenia, distensão abdominal com piora progressiva e diarreia de pequeno volume e baixa frequência. Evoluiu com queda do estado geral importante apresentando tomografia computadorizada compatível com o quadro de tiflíte. Permaneceu internado no CTI pediátrico onde necessitou de via aérea avançada, aminas vasopressoras, drenagem torácica e abdominal e múltiplos antibióticos, incluindo vancomicina oral e venosa e metronidazol venoso. Durante a condução do quadro infeccioso, foi optado por suspender temporariamente a terapia quimioterápica para não agravar o quadro da colite. Por fim, após alguma estabilidade do paciente ainda no CTI, foi consenso retornar o tratamento da LLA mesmo sem a resolução completada da tiflíte.

O segundo episódio de colite com presença de *C. difficile* iniciou após dois blocos seguidos da consolidação (HR1 e HR2) ambos com uso de metotrexato. Novamente o paciente apresentou diarreia, distensão abdominal associada a neutropenia febril. Houve nova necessidade de internação em CTI pediátrico desta vez sem necessidade de aminas vasopressoras ou intubação orotraqueal, possivelmente pela instituição precoce do tratamento antimicrobiano (vancomicina e metronidazol) além de dieta zero e nutrição

parenteral, devido ao conhecimento prévio da quadro anterior e suspeita de reinfecção.

Após os dois quadros de tiflíte severos associados ao *C. difficile*, foi discutido pelo serviço de hematologia a possibilidade de não seguir com os blocos de consolidação (total de 6) nem a reindução prevista após a consolidação, pois ambos os ciclos possuem grande quantidade de quimioterápicos com atividade intensa, levando a neutropenia grave persistente e provável reativação da bactéria, e conseqüentemente alta chance de mortalidade do paciente. Com o desafio de tentar seguir adequadamente o tratamento para LLA, e assim permitir maior chance de cura do paciente pela doença de base, foi realizada revisão bibliográfica junto ao serviço de controle de infecção hospitalar (CCIH) do INCa, de forma a encontrar algum meio de dar seqüência ao protocolo BFM em sua totalidade. Resolvido então, aplicar tratamento empírico com metronidazol oral, iniciado imediatamente após término de cada bloco de quimioterapia, antes do início da neutropenia, e mantido até recuperação hematológica.

O tratamento profilático instituído permitiu que o paciente desse seguimento em todos os demais blocos de quimioterapia previstos, sem apresentar novos quadros de diarreia durante todos os momentos de neutropenia febril, e assim aumentar a chance de cura da leucemia em si.

Atualmente o paciente encontra/se apenas em acompanhamento regular no ambulatório, já terminado todo o protocolo BFM que tem previsão de dois anos de uso de quimioterapia, incluindo a manutenção, sem uso de qualquer medicação, apenas para controle clínico e laboratorial.

Desenvolvimento

O *Clostridium difficile* é uma bactéria gram positiva comensal do trato gastrointestinal. Sua virulência é multifatorial relacionada ao factor de adesão (ligação às células humanas), a formação de esporos (permite a sobrevivência do microorganismo graças à sua resistência), a hialuronidase e as toxinas A (enterotoxina) e B (citotoxina). O aumento da gravidade e da mortalidade dos casos nos últimos anos, está relacionada a novas cepas altamente virulentas conhecidas como *North American pulsedfield gel electrophoresistype 1/027* (NAP 1).² A principal característica dessa cepa está nas toxinas A e B, proteínas largamente produzidas que contém estruturalmente quatro domínios homólogos que tem primariamente como alvo, o epitélio intestinal.^{1,2} A toxina A leva ao aumento da permeabilidade intestinal, enquanto que a toxina B causa inflamação colônica. Assim, ambas as toxinas, após sofrerem endocitose, interferem com a sinalização celular através de glicosilação, levando a morte celular, desintegração da mucosa e quebra da barreira intestinal. Como consequência, microorganismos da flora intestinal podem atravessar a mucosa e ativar a resposta inflamatória.¹ Também produzida pelo *Clostridium difficile*, a toxina binária (ou *C. Difficiletransferase*) parece ter importância nas novas cepas hipervirulentas, mas seu papel ainda não está bem compreendido.¹

O uso de antibióticos é o grande fator de risco para o desenvolvimento da infecção pelo *C. Difficile*, devido a alteração da microbiota intestinal.¹(figura 1) Esse desequilíbrio facilita que a ação das toxinas, podendo levar a colite pseudomembranosa. Outros fatores de risco incluem internações prolongadas, exposição a múltiplos antibióticos e quimioterápicos.² Nos pacientes com câncer, torna se difícil diferenciar a diarreia associada a quimioterapia da infecção por *C. difficile* (ICD) relacionada a antibiótico inclusive, pelo fato do

próprio quimioterápico ser um grande fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.²

Table 1. Antimicrobial Agents that Predispose to *Clostridium difficile* Infection (CDI).^a

Most frequently	Ampicillin and amoxicillin
	Cephalosporins
	Clindamycin
	Fluoroquinolones
Less frequently	Macrolides (including erythromycin)
	Other penicillins
	Sulfonamides
	Trimethoprim/sulfamethoxazole
Rarely or never	Bacitracin
	Carbapenems
	Chloramphenicol
	Daptomycin
	Metronidazole
	Parenteral aminoglycosides
	Rifampin
	Rifaximin
	Tetracyclines
	Tigecycline
	Vancomycin

^a Adapted from Bouza et al.¹⁴

Figura 1

Higa J. T. e Kelly, C. P. *New Drugs and Strategies for Management of Clostridium difficile Colitis*. Journal of intensive care Medicine. 2014, Vol. 29(4) 190-199.

Diferente da patogênese da ICD associada a antibióticos, a ICD associada a quimioterápico não é bem conhecida.² O principal mecanismo proposto também parece ser a alteração da flora intestinal, permitindo o crescimento de

bactérias locais.² Ainda é considerado como papel importante, a inflamação causada pelos agentes quimioterápicos, necrose intestinal levando a ambiente anaeróbico, redução da degradação das toxinas relacionadas a ICD e atraso da reconstituição da flora normal, aumentando as chances de colonização pelo *C. difficile* e recaída da infecção.²

A Incidência da ICD em pacientes oncológicos em uso de quimioterapia é de 2,3 a 7%, em que 8,2% destes desenvolvem enterocolite severa.² O primeiro caso de ICD associado a quimioterapia foi relatado em 1981 em paciente com câncer de células embrionárias, tratado com ciclos de cisplatina, bleomicina e vimblastina. Este paciente apresentou recorrência desta infecção a cada ciclo do tratamento, permanecendo assintomático entre os blocos quimioterápicos.² Após este relato, *Cudmore et al.* conduziu um estudo com hamsters para provar a associação entre o uso de metotrexato e ICD. Como resultado, mostrou-se que o uso de vancomicina poderia prevenir a morte por colite induzida pelo metotrexato.^c Desde então, vários agentes quimioterápicos foram relacionados a infecção pelo *C. difficile*, incluindo fluorouracil, ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina, paclitaxel e vinorelbina.² Em estudo de revisão de 23 pacientes com ICD, *Anand et al.* verificou que os quimioterápicos por si só são fatores de risco para tal infecção, ao excluir os pacientes que fizeram o uso de antibiótico associado a quimioterapia.² Metotrexato foi a medicação envolvida mais frequente, seguida pela doxorubicina, ciclofosfamida e 5 fluorouracil.² Como quadro clínico, foi observado desde diarreia moderada a quadros fulminante de colite e morte.

A recorrência da ICD está relacionada a reservatório endógeno prévio do *C. difficile* no trato gastrointestinal, não erradicado pelo tratamento contra esta bactéria ou a reinfecção por nova cepa do clostridium presente em reservatórios ambientais, em especial no ambiente hospitalar.³ O conhecimento da fonte bacteriana relacionada a recorrência da ICD, implica nas futuras medidas de tratamento e prevenção dos casos.³ Nos pacientes oncológicos, existe um

potencial maior da fonte bacteriana ser endógena, como verificou *Rojas et al* e *Cohen et al* ao verificarem que as cepas de *C.difficile* encontradas nos pacientes oncológicos era distinta das cepas presentes no ambiente hospitalar, ao passo que nas demais enfermarias, 82% dos casos de ICD estava associada a cepa presente no ambiente.²

Sim et al. da Universidade de Stanford, avaliaram as fezes de 20 pacientes não oncológicos com ICD recorrente, totalizando 43 amostras/ episódios. Destas, 37 amostras de 17 pacientes tiveram a toxina do *C. difficile* isolada para sequenciamento do material genético. Foi considerado como nova cepa (recorrência), aquelas que apresentassem mais de 10 nucleotídeos variantes únicos e recaída da mesma cepa aquelas com até 2 nucleotídeos variantes. A maioria dos casos estudados (84,2%) foi de pacientes apresentando recaída de uma mesma cepa, e não nova infecção adquirida no meio.³ Concluiu-se então que a maior parte dos casos de recorrência está associada a cepas de *C. difficile* resistentes com esporos que persistem viáveis após o tratamento, e conseguem repopular a flora intestinal uma vez que suspenda a terapia antibiótica.³ A baixa taxa de reinfecção com cepas exógenas, indica um bom controle de políticas de prevenção e adesão dos pacientes, acompanhantes e profissionais de saúde, tais como adequada higiene das mãos e acomodações do paciente após a alta. Desta forma, conclui-se que o grande alvo no combate a ICD recorrente, está na adequada prevenção da recaída do paciente, apesar de ainda não estar bem estabelecido a melhor estratégia para isso.³

Tratamento

Medidas básicas devem ser implementadas em toda instituição que esteja tratando pacientes sabidamente infectados pelo *C. difficile*. Tais pacientes devem permanecer em quarto isolado com banheiro próprio durante toda a internação, mesmo após a resolução da diarreia, visto que a disseminação de esporos de clostridium pode ser prolongada, mesmo com pacientes assintomáticos. Luvas descartáveis devem estar disponíveis para exame/manipulação do paciente pela equipe hospitalar, assim como devem ser lavadas as mãos após cada evento deste.² Os acompanhantes devem ser orientados quanto a necessidade da higiene adequada e frequente das mãos. Assim como após a alta, todo o ambiente que o paciente permaneceu deve ser desinfetado com hipoclorito de sódio.²

Deve ser considerado ainda a suspensão do antibiótico ou quimioterápico em corrente uso que pode estar envolvido na origem da infecção.¹

O tratamento ideal contra ICD deveria incluir agente antimicrobiano que promovesse a redução da vegetação pelo *C. difficile* assim como suas toxinas e esporos na flora intestinal do hospedeiro, bem como não induzisse resistência microbiana do hospedeiro (ex: VRE) ou interferisse com sua microbiota.⁴

O tratamento da ICD nos pacientes oncológicos é semelhante daquele na população em geral. Atualmente o tratamento baseia-se no uso de metronidazol para infecções leves a moderadas e vancomicina oral para pacientes apresentando infecções severas.^{1,2,5} A classificação de gravidade baseia-se em parâmetros laboratoriais tais como contagem de leucócitos nível sérico de albumina, e avaliação clínica em especial distensão abdominal (figura 2)¹. No entanto, como pacientes com câncer encontram-se frequentemente neutropênicos, tal classificação deve ser criteriosamente considerada para avaliação nestes indivíduos.² Estudos mostram uma maior eficácia da

vancomicina oral comparada ao metronidazol na população em geral (81% e 73% respectivamente)⁴. Outra característica importante para o sucesso do tratamento está no tempo de resolução dos sintomas. A maior rapidez da melhora clínica nos pacientes graves que fizeram uso de vancomicina (2,5 a 4 dias) está relacionada a sua superioridade nesses pacientes em relação ao metronidazol (3,2 a 6 dias).¹ A razão pela qual o metronidazol permanece como primeira linha de tratamento na maior parte dos países, inclui o menor custo deste medicamento, além do risco de aumento das cepas de enterococo resistente a vancomicina (VRE)⁴. Deve ser considerada a troca do metronidazol para vancomicina oral, naqueles pacientes classificados como leve a moderados que não apresentarem melhora dos sintomas após 5 a 7 dias de tratamento.¹ Em casos graves com complicações, é sugerido a associação de metronidazol venoso e vancomicina oral, apresentando taxa de mortalidade significativamente menor.¹ Pacientes que apresentem redução da motilidade intestinal (megacólon, íleo paralítico) podem se beneficiar de vancomicina em forma de enema, mas ainda existem poucos estudos comprovando a redução da mortalidade após tal medida.¹ Vale ressaltar que não existe avaliação adequada comparando ambas medicações nos pacientes com câncer ou submetidos a transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH)². No entanto, dada a grande frequência de mucosite do trato gastrointestinal e náusea provocada pela quimioterapia, a tolerância ao metronidazol está reduzida nesses pacientes, sendo preferível o uso de vancomicina oral nesta população.² As taxas de recorrência após o uso de metronidazole vancomicina são semelhantes (6 a 38% e 4 a 33% respectivamente) avaliado em estudos controlados randomizados.¹

Table 1. CDI severity scoring.

Severity	Criteria	Treatment	Comment
Mild to moderate	Diarhea without any signs of other organ involvement (white blood cell count <15/nl, no sign of kidney failure)	Metronidazole (500 mg three times daily for 10 days), if unable to take Metronidazole orally, vancomycin (125 mg four times daily for 10 days)	Switch to vancomycin (125 mg four times daily) if no clinical improvement after 5–7 days
Mild to moderate AND high risk for recurrent disease	Age >65 years, continued antibiotic therapy/need for recurrent antibiotic therapy, previous CDI	Vancomycin (125 mg four times daily for 10 days) or Fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days	
Severe ^a	Systemic signs of infection: serum albumin ≤3 g/dL plus white blood cell count ≥15/nl OR serum creatinine ≥1.5 times the pre-morbid level OR abdominal tenderness	Vancomycin (125 mg orally four times per day for 10 days) for 10 days	
Severe ^b (if ≥2 criteria fulfilled)	WBC ≥15/nl, serum creatinine ≥2 times the pre-morbid level, serum albumin ≤3 g/dL, age >65 years, severe comorbidities (diabetes mellitus, renal insufficiency, immunosuppression), fever >38.5°C, serum lactate level >3.5 mmol/l, left shift with >50% granulocytes	Vancomycin (125 mg orally four times per day for 10 days), consider Vancomycin as enema in patients with altered bowel motility	
Severe ^c	WBC ≥15/nl, serum creatinine ≥2 times the pre-morbid level, serum albumin ≤3 g/dL, age >65 years, severe comorbidities	Vancomycin (125 mg orally four times per day for 10 days), consider Vancomycin as enema in patients with altered bowel motility	
Severe ^d	WBC ≥15/nl, serum creatinine ≥1.5 times the pre-morbid level	Vancomycin (125 mg orally four times per day for 10–14 days)	
Severe, complicated	Systemic signs of infection plus hypotension, ileus, or megacolon (any of the following attributable to CDI: admission to ICU due to CDI, need for vasopressors, fever >38.5°C, white blood cell count >35/nl or <2/nl, serum lactate levels >2.2 mmol/l, signs of end organ failure (need for mechanical ventilation, renal failure requiring dialysis))	Vancomycin (500 mg orally four times daily) plus Metronidazole (500 mg IV every 8 h) plus vancomycin as enema (500 mg in 500 ml saline four times a day)	Surgical consultation recommended

IV: intravenous

^aAccording to the American College of Gastroenterology [16]

^bAccording to German Society of Gastroenterology [17]

^cAccording to ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) [18]

^dAccording to SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) and IDSA (Infectious Diseases Society of America) [19]

Figura 2

C.F. MANTHEY ET AL. Therapy for Clostridium difficile infection. any News beyond Metronidazole and Vancomycin? Expert Review of Clinical Pharmacology, 11 Aug 2017.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado naqueles pacientes que não responderem ao tratamento medicamentoso e evoluírem com complicações severas como peritonite, megacólon tóxico, perfuração intestinal ou toxicidade sistêmica. O objetivo cirúrgico é primariamente remover o segmento intestinal inflamado, o que ainda leva a redução da quantidade de bactéria e toxinas produzidas por ela no paciente.¹ estudos mostram que a terapia cirúrgica precoce associada ao tratamento clínico possui melhor chance de sobrevivência em pacientes. Considerar antecipação dessa associação naqueles pacientes que necessitem de vasopressores por choque, necessidade de intubação orotraqueal, falência de múltiplos órgãos, insuficiência renal aguda e idade superior a 75 anos.¹

Novos tratamentos vem emergindo tanto para infecção aguda primária quanto para recorrência dos casos de ICD, apesar desses estudos não serem em população oncológica. Desta maneira, casos bem sucedidos devem ser validados também em pacientes imunocomprometidos.²

A fidaxomicina é um antibiótico da classe dos macrocíclicos de espectro reduzido, que age inibindo a produção do RNA pela bactéria e portanto reduz os níveis de toxinas e esporos produzidos por ela (bactericida) . Possui ainda baixo impacto da alteração da microbiota intestinal. A fidaxomicina é pouco absorvida pelo lúmen intestinal e portanto atinge alta concentração nas fezes.¹ In vitro ela se mostrou mais eficaz que a vancomicina (bacteriostática) e estudos in vivo não mostraram inferioridade relacionado ao mesmo antibiótico quanto a intenção de tratar. Estudos mostraram ainda menor taxa de recorrência naqueles pacientes tratados com a fidaxomicina comparado aqueles que fizeram uso de vancomicina 25 dias após o tratamento (12,7 % vs 26,9% respectivamente).¹ Guidelines atuais recomendam considerar o uso do macrocíclico em pacientes apresentando doença recorrente não complicada ou naqueles pacientes com infecção primária com grande risco de recorrência.¹ Deve ser levado em consideração que a fidaxomicina não apresentou bons resultados na resolução de ICD relacionado a cepas mais virulentas (NAP1/027). Portanto seu uso deve se restringir a pacientes não infectados com tais cepas e pacientes que sofram de múltiplas recorrências.¹

Apesar do tratamento padrão da ICD se basear em antibioticoterapia, a compreensão de que grande parte dos casos de recorrência estão relacionados a recaídas pela mesma cepa do *C. difficile*, leva a uma reflexão quanto a necessidade de se restaurar a microbiota intestinal desbalanceada. Baseado nestes dados, vários relatos de caso e séries de casos descreveram a restauração desta microbiota através do transplante de microbiota fecal (TMF).¹ Um estudo Holandês avaliou dois grupos de pacientes, um que usou apenas vancomicina e outro que fez associação de vancomicina e TMF. O grupo que fez a

duoterapia apresentou taxa de cura de 81% após a primeira TMF e 90% após a segunda. Em comparação, apenas 31% dos paciente que usaram vancomicina isoladamente por 14 dias obtiveram a cura.¹ O TMF permanece como procedimento experimental não padronizado, mas tem se mostrado como um potencial tratamento nos casos de ICD recorrente.⁴ Os riscos e benefícios estão resumidos na figura 3.⁴ De forma geral, as indicações de TMF incluem: ICD recorrente (3 ou mais episódios de quadros leves a moderados e não resolução de tratamento antibiótico após 6 a 8 semanas); 2 ou mais episódios de quadros graves de ICD com necessidade de internação hospitalar; moderada ICD sem resposta clínica ao tratamento padrão (vancomicina ou fidaxomicina) após 1 semana; ICD severa ou fulminante sem resposta ao tratamento após 48h.¹

Table 2. A summary of benefits and risks/challenges associated with FMT

Benefits	Risks/challenges
Provides a therapeutic option for patients with (multiply) recurrent CDI who have failed standard therapy	Patient eligibility criteria, donor/recipient screening tests and FMT procedures, including priming with antibiotics, are nonstandardized
High clinical response rates (~80%) in patients with multiply recurrent CDI	Risks associated with method of administration Nasogastric/jejunal – aspiration Colonoscopy – perforation, peritonitis
Rapid resolution of symptoms in the majority of FMT recipients	Recruitment of willing faecal donors who pass screening tests can be challenging
Rapid to administer	Acquisition of known/unknown pathogens (donor screening for common faecal/blood-borne pathogens is common practice)
Can be organized as day-case procedure	Long-term safety profile of FMT currently unclear
Generally reported to have high patient acceptability	Patient's pretreatment attitudes/experience may limit acceptability
Short-term safety profile mostly favourable	Logistics of stool preparation without losing microbial viability
Cost-benefit may be favourable (e.g. if admission/ complications avoided)	Repeat FMT may be required for long-term symptom resolution
Possible expansion of 'indications' for FMT	Short-term symptoms of irritable colon can occur posttreatment (constipation, bloating, cramping)
Option to use stool banks if faeces sourcing is problematic	FMT is considered as an investigational procedure by some regulatory authorities
Maybe replaced by (regulated) live biotherapeutic options	Limited information about true costs of FMT

CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, faecal microbiota transplantation. Aspiration has been reported post-FMT with associated morbidity in several cases and one death (sedation-related aspiration in this instance).

Figura 3

MARTIN J. AND WILCOX M. New emerging therapies for *Clostridium difficile* infection. Current Opinion in Infectious Diseases. Vol 29, number 6. December 2016.

Novos antimicrobianos estão em fase de estudo com grande potencial. A Suratomicina é um antibiótico lipopeptídeo semi sintético produzido a partir da daptomicina. Apresentou não inferioridade comparada a vancomicina (92% e 89% respectivamente) em fase II do estudo e ainda menor recorrência (17% e 36% respectivamente). Entretanto, dados recentes da fase III do estudo não conseguiram demonstrar os mesmos resultados, o que torna provável a sua descontinuidade.⁴ A Cadazolida é um antibiótico híbrido de oxazolidinona e fluoroquinolona que inibe a síntese do *C. difficile* e em menor extensão a síntese de DNA. O fato de ser pouco absorvida do lúmen intestinal, permite alta concentração fecal e baixo impacto na microbiota do hospedeiro. Ainda em fase III do estudo, já parece ter resolução do quadro clínico semelhante a vancomicina e ainda melhor taxa de resposta a longo prazo.⁴ Ridinilazole é um antimicrobiano não absorvível de baixo espectro com mínima atividade contra a microbiota intestinal do hospedeiro, mas boa atividade contra diferentes cepas de *clostridium*. Apresenta superioridade comparada a vancomicina em relação a recorrência do quadro (14% e 35% respectivamente).^{4,6}

Com relação a profilaxia da ICD podemos encontrar algumas substâncias ainda em fase de estudo. Ribaxamase consiste em uma beta lactamase recombinante, formulada para acompanhar antibióticos beta lactâmicos. Sua ação consiste em degradar antibióticos não degradados presentes no lúmen intestinal de forma a proteger o paciente de disbiose além de melhor tolerância.⁴ Ainda podemos encontrar uma pílula baseada em carvão ativado, que captura irreversivelmente o antibiótico presente no intestino de forma a evitar a interrupção da sua absorção.^{4,6}

Outra estratégia promissora contra a ICD consiste na vacinação para melhorar o sistema imune do paciente. A resposta do sistema imune contra as toxinas A e B tem grande influência sobre o potencial desenvolvimento de doença, gravidade do quadro e resposta a ICD.⁴ Estudo com 271 paciente demonstrou maior nível de imunoglobulina (Ig) G contra o toxina A do *C.*

difficile em pacientes colonizados assintomáticos, comparado` aqueles apresentado ICD. Ainda, pacientes com recorrência de ICD estavam associados a baixa resposta de IgG e IgM, o que mais uma vez leva a hipótese de que resposta imunológica reduzida leva a piores resultados associado a ICD.⁴

Alguns indivíduos são capazes de produzir anticorpo antitoxina, o que confere proteção natural contra a recorrência da ICD, mas não se sabe ao certo o porque e qual é a forma de controle da produção deste anticorpo. Bezlotoxumab é um anticorpo monoclonal que se liga e neutraliza a toxina B do *C. difficile*.^{4,5,6} Sua administração é feita como infusão única durante o tratamento antibiótico padrão contra a ICD. Em junho de 2016 o comitê de drogas antimicrobianas da FoodandDrugAdministration (FDA) votou a favor da recomendação do uso de bezlotozumab para a prevenção da ICD recorrente.^{4,5}

Conclusão

A recorrência da infecção pelo *Costridiumdifficile* em pacientes oncológicos e submetidos a transplante de célula tronco hematopoiética é uma importante causa de morbimortalidade nesta população, sendo a maior prevalência dos casos de recaída pela mesma cepa previamente causadora de infecção anterior. O aumento do número de casos de recorrência está relacionado principalmente a novas cepas altamente virulentas. Os fatores de risco predominantemente implicados incluem o uso de quimioterápicos, o largo uso de antibióticos empírico tanto para fins terapêuticos quanto profiláticos, além de estado de neutropenia comum durante o tratamento.

Quadros graves e recorrentes de ICD devem ser antecipados de forma a reduzir os danos ao paciente e possível disseminação da bactéria. Deve ser avaliada ainda a necessidade e escolha dos antibióticos, em especial daqueles para fins profiláticos.

Cabe ressaltar que grande parte das publicações relacionadas a infecção pelo *C. difficile*, inclusive analisadas neste trabalho, não está relacionada exclusivamente a população oncológica, sendo os resultados aqui discutidos extrapolados para tais indivíduos. Mais dados são necessários para melhor compreensão da epidemiologia e patogênese da ICD em hospedeiros imunocomprometidos, assim como para melhor conduta e prevenção dos casos.

Referências

1. Manthey C. F. et al. *Therapy for Clostridium difficile infection, any News beyond Metronidazole and Vancomycin?* Expert Review of Clinical Pharmacology. Agosto 2017.
2. Chopra T. et al. *Clostridium difficile infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients.* Expert Rev. AntiInfect. Ther. 8(10) 1113 /1119 (2010).
3. Sim J. H. C. et al. *Determining the cause of recurrent Clostridium difficile infection using whole genome sequencing.* Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. Set 2016.
4. Martin J and Wilcox M. *New and emerging therapies for Clostridium difficile infection.* Current Opinion on Infectious diseases. Vol 29. Num 6. Dezembro 2016
5. Couture-Coussette A. et al. *Bezlotoxumab for the prevention of Clostridium difficile recurrence.* Expert Opinion on Biological Therapy. 2017.
6. Higa J. T. e Kelly, C. P. *New Drugs and Strategies for Management of Clostridium difficile Colitis.* Journal of intensive care Medicine. 2014, Vol. 29(4) 190-199.

