

Case Report/Caso Clínico

Postoperative diarrhea associated to *Clostridium difficile* - a case report Diarreia associada a *Clostridium difficile* no pós operatório – um caso clínico

Claudia Vinagre*, Íris Bravo**, Águeda Vieira**, Vítor Gonçalves**, Fátima Romão***

Hospital Garcia de Orta

Abstract

Clostridium difficile is the etiological agent of colitis associated to antibiotics administration, being diarrhea the most common symptom. Every antibiotic can be associated to this condition though the most common are fluoroquinolones, penicillin, clindamycin and broad-spectrum cephalosporins. Preoperative antibiotic prophylaxis can be the cause of the diarrhea associated to *Clostridium difficile* so its use for prevention of benign infections should be cautious, particularly in elderly patients. This case refers to a 44 year-old female submitted to a total abdominal hysterectomy who presented to our emergency department 10 days after surgery with fever, malaise and weight loss and subsequently developed diarrhea. The differential diagnosis in these situations includes surgical and non-surgical complications, namely the use of antibiotics.

Keywords: *Clostridium difficile*; Hysterectomy; Diarrhea

INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile*, bacilo gram positivo anaeróbio, é o agente etiológico da colite associada à administração de antibióticos. Até 3% dos adultos saudáveis e 20 a 40% dos adultos institucionalizados são portadores assintomáticos, funcionando como reservatórios e transmissores¹. A colonização do tubo digestivo ocorre por transmissão fecal-oral e é facilitada pelo desequilíbrio da flora intestinal causado pela antibioterapia. Nos últimos anos a incidência e gravidade das infeções tem vindo a aumentar, particularmente em doentes com idade superior a 65 anos.

A antibioterapia é o principal fator de risco, porém hospitalização prolongada, idade avançada, doença grave, quimioterapia e utilização de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H₂ são condições que também predispõem à sua ocorrência². Os antibióticos mais frequentemente implicados são as fluoroquinolonas, a clindamicina, as penicilinas e as cefalosporinas de largo espectro, embora qualquer antibiótico possa estar na sua origem, incluindo a vancomicina e o metronidazol utilizados no seu tratamento¹. O risco é maior quando utilizada mais do que uma classe de antibióticos e no primeiro mês após a sua instituição³. Embora de curta duração, a profilaxia antibiótica pré-operatória pode também estar na sua origem⁴.

O espectro clínico pode ir de portador assintomático a megacolon tóxico, dependendo da imunidade do hospedeiro e da virulência da estirpe. A diarreia associada a

* Interna IC Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

*** Directora do Serviço de Ginecologia/Obstetrícia

C. difficile com colite é a forma com expressão clínica mais ligeira, manifestando-se como diarreia aquosa acompanhada de cólicas abdominais, febre baixa e leucocitose. Este quadro pode estar associado à visualização de pseudo-membranas no exame rectosigmoidoscópico recebendo então a denominação de colite pseudomembranosa. No outro extremo do espectro clínico encontra-se a colite fulminante, caracterizada por dor abdominal intensa, distensão abdominal, diarreia, febre, hipovolemia, acidose láctica e leucocitose importante, sendo o megacólon tóxico e a perfuração intestinal potenciais complicações.

Perante a suspeita clínica o diagnóstico é feito através da identificação do microrganismo ou da sua toxina nas fezes. A coprocultura em anaerobiose é o método mais sensível, porém o tempo necessário para a sua positividade torna-o pouco prático, optando a maioria dos laboratórios pela pesquisa por imunoensaio enzimático (EIA) da toxina A e B, com resultados em 24 horas. A colonoscopia/sigmoidoscopia não é necessária em doentes com quadro clínico clássico e exame laboratorial positivo, no entanto é útil na presença de forte suspeita clínica sem confirmação laboratorial, quando é necessário um diagnóstico imediato, na doença refractária à terapêutica ou com apresentação atípica com íleus ou diarreia mínima.

O tratamento envolve sempre que possível a suspensão do antibiótico desencadeante, o que isoladamente pode levar à resolução dos sintomas na doença ligeira, e a instituição de antibioteipia oral com metronidazol (500mg tid ou 250mg PO qid) ou vancomicina (125mg qid) durante 10 a 14 dias, sendo esta última recomendada na doença grave. Em geral há resolução dos sintomas sistémicos em 24 a 48 horas mas a diarreia pode persistir até cinco dias. A recorrência dos sintomas é frequente e ocorre tipicamente uma a três semanas após a descontinuação do tratamento. Numa primeira recorrência pode ser instituído um novo curso de 10 dias do antibiótico utilizado anteriormente, mas nas recorrências seguintes ou graves deve ser utilizada preferencialmente a vancomicina. A colectomia de emergência é obrigatória em caso de megacólon tóxico, perfuração intestinal, colite necrotizante ou doença rapidamente progressiva com resposta inflamatória sistémica^{5,6}.

CASO CLÍNICO

O caso clínico refere-se a uma doente do sexo feminino, de 44 anos e raça caucasiana, sem antecedentes pessoais relevantes, que foi submetida a histerectomia total abdominal por leiomiomatose uterina. De acordo com o protocolo do nosso serviço, foi utilizada como profilaxia antibiótica a

cefotaxima 1g endovenosa tid até três administrações. No segundo dia do pós-operatório, por sintomatologia sugestiva de cistite aguda e tendo em conta a manipulação uretral recente, foi instituída antibioterapia empírica com cefuroxima 500mg bid, que cumpriu durante oito dias. No décimo dia de pós-operatório iniciou um quadro clínico com febre associada a mal estar geral e perda ponderal acentuada (4kg) que culminou, ao fim de três dias, com o aparecimento de diarreia aquosa. Analiticamente apresentava leucocitose com neutrofilia e proteína C reativa aumentada. Para exclusão de complicações cirúrgicas, foi requisitada uma tomografia computadorizada abdomino-pélvica que revelou espessamento da parede do reto e sigmoide. Na sequência deste resultado foi realizada rectosigmoidoscopia que mostrou eritema inespecífico da mucosa retal. Perante a suspeita clínica e imagiológica de diarreia associada ao *C. difficile*, foi solicitada a pesquisa de toxinas nas fezes, cujo resultado viria a ser positivo para a toxina B, e foi iniciada terapêutica empírica com metronidazol que cumpriu durante 14 dias, com resolução clínica completa em quatro dias. Manteve-se assintomática e com recuperação ponderal durante duas semanas, findas as quais se verificou novo episódio de diarreia, considerado uma recorrência, e que cedeu a novo esquema de 14 dias de metronidazol.

DISCUSSÃO

A incidência de síndrome febril no pós-operatório, mesmo utilizando-se profilaxia antibiótica, é de cerca de 40% nas histerectomias abdominais e até 30% nas histerectomias vaginais. Na ausência de outros sintomas, é autolimitado e não requer antibioterapia⁷. O diagnóstico diferencial é feito com patologia infecciosa de origem não cirúrgica ou cirúrgica, nomeadamente deiscência da ferida operatória, abscesso da parede abdominal, celulite da cúpula vaginal, parametrite, abscesso pélvico, infeção anexial e síndrome de choque tóxico. Tendo em conta que as complicações infecciosas ocorrem em 4 a 10% das histerectomias vaginais e em 6 a 25% das histerectomias abdominais, é recomendada a profilaxia antibiótica de largo espectro^{7,8,9}.

No caso descrito, a associação de febre, mal estar geral, emagrecimento rápido e diarreia implicou o diagnóstico diferencial entre diarreia associada ao *C. difficile* e síndrome de choque tóxico.

A primeira entidade é caracterizada por diarreia aquosa, cólicas abdominais, febre e leucocitose. A febre superior a 38,5°C não é típica e indica colite grave. Geralmente os sintomas iniciam-se durante a administração dos antibióticos ou cinco a 10 dias após o seu término, sendo rara a sua ocorrência

mais de 10 dias após a sua suspensão. A coprocultura em anaerobiose é o método diagnóstico mais sensível, mas demorado, pelo que a maioria dos laboratórios opta pela pesquisa por EIA das toxinas A e B. Na rectossigmoidoscopia ou colonoscopia podem visualizar-se desde áreas de eritema friáveis semelhantes às encontradas no caso relatado, até colite pseudomembranosa grave. A recorrência ocorre em 15 a 20% dos indivíduos, por vezes com múltiplos episódios. O diagnóstico diferencial das recidivas é feito principalmente com síndrome de cólon irritável pós-infecioso que ocorre em 10% dos casos^{5,6}.

O síndrome de choque tóxico é causado pelos efeitos sistémicos da toxina do *Staphylococcus aureus*, presente na pele e mucosas em 30 a 50% dos adultos saudáveis. Geralmente tem início até dois dias após cirurgia com manipulação vaginal, porém a sua ocorrência já foi relatada 65 dias depois da intervenção. O quadro clínico instala-se subitamente, num indivíduo previamente saudável, com febre superior a 38,9°C, calafrios, hipotensão, mal estar geral, vômitos, diarreia, dor abdominal e síncope. Durante as primeiras 48 horas pode desenvolver-se disfunção multiorgânica, sendo a coagulação intravascular disseminada uma complicação possível. Não sendo indispensável para diagnóstico, o *S. aureus* é isolado nas mucosas ou na ferida operatória em 80 a 90% dos casos, havendo bacteriemia em 5%⁷.

A instalação, evolução e envolvimento específico do tubo digestivo distal no caso descrito favoreceram o diagnóstico de diarreia associada a *C. difficile*, que foi confirmado laboratorialmente. O tratamento do episódio inicial com metronidazol oral foi adequado, com resolução total dos sintomas. Já abordagem do segundo episódio de diarreia, interpretado como recorrência, é discutível por não ter sido excluída outra etiologia. Na primeira recorrência ligeira/moderada, as recomendações internacionais sugerem a repetição do esquema antibiótico, no entanto, nas recorrências seguintes ou graves deve ser utilizada a vancomicina oral. Em doentes com ileus ou com intolerância oral deve ser utilizado metronidazol endovenoso (500mg tid) ou enema de vancomicina (500mg em 100ml de soro fisiológico qid), visto que este último antibiótico não atinge concentrações intestinais eficazes se administrado por via endovenosa^{5,6}.

Concluindo, apesar de raras, as complicações graves e potencialmente fatais da histerectomia devem ser excluídas na presença de um síndrome febril. Embora a antibioterapia profilática seja recomendada na histerectomia por reduzir as complicações infecciosas e o tempo de internamento, deve ser utilizada em dose única, administrada no máximo uma hora antes da incisão. Deve ser ponderada segunda dose apenas se o tempo operatório for superior a três horas ou se ocorrer uma perda hemática aumentada¹⁰.

A utilização de antibióticos de largo espectro, como a cefuroxima – no nosso caso utilizada na primeira abordagem da cistite aguda – deve ser evitada, não só pela eventual emergência de estirpes resistentes mas também pelo desequilíbrio da flora intestinal e suas possíveis consequências. Optando pela sua utilização, a duração da antibioterapia deve seguir as recomendações internacionais de utilização. No caso apresentado, tratando-se de uma infecção urinária após algaliação por um período inferior a 48 horas, ou seja, não complicada, não deveria exceder três a cinco dias¹¹.

Em suma, a escolha e duração dos antibióticos utilizados na profilaxia cirúrgica e no tratamento de infeções menores deve ser criteriosa, sob o risco de as complicações superarem os benefícios.

BIBLIOGRAFIA

1. Heinlen L, Ballard JD. Clostridium difficile infection. Am J Med Sci 2010; 340(3): 247-252.
2. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011; 365(18): 1693-703.
3. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper J. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3): 742-8.
4. Carignan, A, Allard, C, Pépin, J, Cossette, B, Nault, V, Valiquette, L. Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. Clin Infect Dis 2008; 46(12):1838-43.
5. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC 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(5).
7. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. Gynecological infection. In Williams Gynecology (1st edition). McGraw-Hill; 2008: 49-84.
8. Brummer THI, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen A, Kauko M, Makinen J et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. Hum Reprod 2011; 26(7): 1741-51.
9. Kendrick JE, Numnum TM, Estes JM, Kimball KJ, Leath CA, Straughn JM. Conservative management of postoperative fever in gynecologic patients undergoing major abdominal or vaginal operations. J Am Coll Surg 2008; 207(3): 393-7.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures - ACOG Practice Bulletin No. 104. Obstet & Gynaecol 2009; 113: 1180-9.
11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. (2011). International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52(5): e103-120.